

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 805**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/68** (2006.01)

**G01N 33/574** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2007** **E 12154322 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 2487254**

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

30 Prioridad:

**05.01.2006 US 756585 P**

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

**08.10.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CROCE, CARLO;  
CALIN, GEORGE y  
VOLINIA, STEFANO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 547 805 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

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

5 **Antecedentes de la invención**

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

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

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

Excluyendo cáncer de piel, el cáncer colorrectal, es el tercer cáncer diagnosticado con más frecuencia en los Estados Unidos y Canadá (después de pulmón y mama en mujeres, y pulmón y próstata en hombres). La Sociedad Americana del Cáncer estima que habrá aproximadamente 145.000 casos nuevos de cáncer colorrectal diagnosticados en los Estados Unidos en 2005 (Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2005. Disponibles en [www.cancer.org/do-croot/STT/stt\\_0.asp](http://www.cancer.org/do-croot/STT/stt_0.asp), accedida el 19 de diciembre de 2005). El cáncer colorrectal es la segunda causa principal de muerte por cáncer entre hombres y mujeres en los Estados Unidos y Canadá (después del cáncer de pulmón).

La incidencia anual del cáncer pancreático es casi equivalente a la mortalidad anual, que se estima que es de 31.860 y 31.270, respectivamente, en los Estados Unidos en 2004 (Cancer Facts and Figures 2004. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2004. Disponible en [www.cancer.org/docroot/STT/stt\\_0\\_2004.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0_2004.asp), accedida el 21 de agosto de 2005). Los pacientes con cáncer pancreático localmente avanzado y metastásico tienen diagnósticos negativos, y el diagnóstico generalmente se realiza demasiado tarde para que la cirugía o la radioterapia sea curativa (Burr, H. A., *et al.*, *The Oncologist* 10(3): 183-190, (2005)). La quimioterapia puede proporcionar alivio de los síntomas para algunos pacientes con cáncer pancreático avanzado, pero su impacto en la supervivencia ha sido moderado hasta la fecha.

En los Estados Unidos, se diagnostica a más de 20.000 individuos cáncer de estómago (gástrico) cada año. La Sociedad Americana del Cáncer estima que habrá 22.710 casos nuevos de cáncer colorrectal diagnosticados en los Estados Unidos en 2004 (Cancer Facts and Figures 2004. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2004. Disponible en [www.cancer.org/docroot/STT/stt\\_0\\_2004.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0_2004.asp), accedida el 21 de agosto de 2005). Debido a que el cáncer de estómago puede aparecer sin síntomas, puede estar en estadios avanzados en el momento en que se realice el diagnóstico. Después el tratamiento se dirige a aumentar la comodidad del paciente y mejorar su calidad de vida.

65

El cáncer de pulmón provoca más muertes en todo el mundo que cualquier otra forma de cáncer (Goodman, G. E., Thorax 57: 994-999 (2002)). En los Estados Unidos, el cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres. En 2002, la tasa de muerte de cáncer de pulmón fue una estimación de 134.900 muertes, que excede el total combinado de cáncer de mama, próstata y colon. Misma referencia. El cáncer de pulmón también es la causa principal de muerte por cáncer en todos los países Europeos, y los números de muertes relacionadas con cáncer de pulmón están aumentando rápidamente también en los países en desarrollo.

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

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

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

El documento WO 2005/118806 desvela métodos y composiciones para aislar, enriquecer y/o marcar moléculas de miARN y para preparar y usar series u otras técnicas de detección para el análisis de miARN. Además, el documento WO 2005/118806 concierne a métodos y composiciones para generar perfiles de miARN y emplear dichos perfiles para aplicaciones terapéuticas, diagnósticas y pronósticas.

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

### Compendio de la invención

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

En consecuencia, la invención abarca métodos para diagnosticar si un sujeto tiene un cáncer sólido. De acuerdo con los métodos de la invención, el nivel de al menos un primer producto génico de miR-146 en una muestra de ensayo se compara con el nivel del producto génico de miR correspondiente en una muestra de control. Una alteración (por ejemplo, un aumento, una reducción) en el nivel del producto génico de miR en la muestra de ensayo, en relación con el nivel del producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer sólido. El cáncer sólido puede ser cáncer de estómago, cáncer pancreático o cáncer de colon.

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

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

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

- 10 También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-125b-1, miR-125b-2, miR-145, miR-21 y combinaciones de los mismos.

- 15 En una realización, el miR-146 y el al menos un producto génico adicional de miR se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-29b-2, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-10b, miR-145, miR-181a, miR-140, miR-213, miR-29a prec, miR-181b-1, miR-199b, miR-29b-1, miR-130a, miR-155, let-7a-2, miR-205, miR-29c, miR-224, miR-100, miR-31, miR-30c, miR-17-5p, miR-210, miR-122a, miR-16-2 y combinaciones de los mismos se usan para diagnosticar el cáncer de mama.

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

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

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

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

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

- 50 También se divulgan métodos en los que, el cáncer sólido es cáncer de estómago y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-223, miR-21, miR-218-2, miR-103-2, miR-92-2, miR-25, miR-136, miR-191, miR-221, miR-125b-2, miR-103-1, miR-214, miR-222, miR-125b-1, miR-100, miR-107, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-24-1, miR-99b, miR-33b, miR-24-2 y combinaciones de los mismos.

- 55 El nivel del al menos un producto génico de miR puede medirse usando diversas técnicas que se conocen bien por los expertos en la materia (por ejemplo, RT-PCR cuantitativa o semicuantitativa, análisis de transferencia de Northern, detección de hibridación en solución). En una realización particular, el nivel de al menos un primer miR-146 se mide por transcripción inversa de al menos ARN de miR-146 de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar al menos un oligodesoxinucleótido diana de miR-146, hibridando el oligodesoxinucleótido diana con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo, y comparando el perfil de hibridación de la muestra de ensayo con un perfil de hibridación de una muestra de control. Una alteración en la señal de al menos un primer producto génico de miR-146 en la muestra de ensayo en relación con la muestra de control es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer sólido. Los oligonucleótidos diana pueden hibridarse con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para uno o más miARN seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-

191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

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

25 Los métodos para inhibir la tumorigénesis en un sujeto pueden comprender adicionalmente la etapa de determinar la cantidad de al menos un producto génico de miR en células cancerosas del sujeto, y comparar ese nivel del producto génico de miR en las células con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en células de control. Si la expresión del producto génico de miR está desregulada (por ejemplo, regulada negativamente, regulada positivamente) en células cancerosas, los métodos comprenden además alterar la cantidad del al menos un producto génico de miR expresado en las células cancerosas. La cantidad del producto génico de miR expresado en las células cancerosas puede ser menor que la cantidad de producto génico de miR expresado en una célula de control (por ejemplo, células de control), y se administra al sujeto una cantidad eficaz del producto génico de miR regulado negativamente, variante aislada o fragmento biológicamente activo del producto génico de miR o variante. Los productos génicos de miR adecuados incluyen miR-145, miR-155, miR-218-2 y combinaciones de los mismos, entre otros. El producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. La cantidad del producto génico de miR expresado en las células cancerosas puede ser mayor que la cantidad del producto génico de miR expresado en la célula de control (por ejemplo, células de control), y puede administrarse al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR regulado positivamente. Los compuestos adecuados para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR incluyen, pero sin limitación, compuestos que inhiben la expresión de miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

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

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

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

El método puede comprender proporcionar un agente de ensayo a una célula y medir el nivel de al menos un producto génico de miR asociado con aumento de los niveles de expresión en cánceres sólidos. Una reducción en el nivel del producto génico de miR en la célula, en relación con una célula de control adecuada, es indicativa de que el agente de ensayo es un inhibidor de tumorigénesis. El al menos un producto génico de miR asociado con niveles de expresión aumentados en células de cáncer sólido puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.

## 10 Breve descripción de los dibujos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Descripción detallada

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

10 Como se usa en la presente memoria de forma intercambiable un “producto génico de miR”, “microARN”, “miR” o “miARN” se refiere al transcrito de ARN no procesado (por ejemplo, precursor) o procesado (por ejemplo, maduro) de un gen de miR. Ya que los productos génicos de miR no se traducen a proteína, la expresión “productos génicos de miR” no incluye proteínas. El transcrito génico de miR no procesado también se denomina un “precursor de miR” o “miR prec” y normalmente comprende un transcrito de ARN de aproximadamente 70-100 nucleótidos de longitud. El precursor de miR puede procesarse por digestión con una RNasa (por ejemplo, Dicer, Argonaut o RNasa III (por ejemplo RNasa III de *E. coli*)) en una molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa. Esta molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa también se denomina el transcrito génico de miR “procesado” o miARN “maduro”.

15 La molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa puede obtenerse del precursor de miR mediante vías de procesamiento naturales (por ejemplo, usando células intactas o lisados celulares) o mediante vías de procesamiento sintéticas (por ejemplo, usando enzimas de procesamiento aisladas, tales como Dicer, Argonaut o RNasa III aislada). Se entiende que la molécula de ARN de 19-25 nucleótidos activa también puede producirse directamente por síntesis biológica o química, sin haberse procesado a partir del precursor de miR. Cuando se hace referencia a un microARN en la presente memoria por nombre, el nombre corresponde a las formas tanto precursoras como maduras, a no ser que se indique de otro modo.

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

25

Tabla 1a- Secuencias precursoras de microARN humano

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
<i>let-7a-1</i>	CACUGGGGAUGAGGUAGUAGGUUUAUAGUUUUAAGGGUCAC ACCCACCAUGGGAGUAACUAUACAAUCUACUGUCUUUCCU AACGUG	1
<i>let-7a-2</i>	AGGUAGAGGUAGUAGGUUUAUAGUUUAAGAAUUAUCAUAAG GGAGAUAAACUGUACAGCCUCCUAGCUUUCCU	2
<i>let-7a-3</i>	GGGUGAGGUAGUAGGUUUAUAGUUUUGGGCCUCUGCCUCCU AUGGGAUAAACUAUACAAUCUACUGUCUUUCCU	3
<i>let-7a-4</i>	GUGACUGCAUUCUCCAGGUUAGGUAGUAGGUUUAUAGUU UAGAAUUAACAAGGGAGUAACUGUACAGCCUCCUAGCUUU CCUUGGUCUUGCAUAAACAAC	4
<i>let-7b</i>	GGCGGGGUGAGGUAGUAGGUUUGGUUUAAGGGCAGUGA UGUUGCCCCUCGGAAGAUAAACUAUACAACCUACUGCCUCCU UG	5
<i>let-7c</i>	GCAUCCGGGUJUGAGGUAGUAGGUUUAUGGUUUAAGAUACA CCUUGGGAGUUAACUGUACAACCUUUAAGCUUUCUUGGAGC	6
<i>let-7d</i>	CCUAGGAAGAGGUAGUAGGUUUGCAUAGUUUAAGGGCAGGGAU UUUGCCCACAAGGAGGUAAACUAUACGACCUCUGCCUUCUU AGG	7
<i>let-7d-v1</i>	CUAGGAAGAGGUAGUAGGUUUGCAUAGUUUAAGGGCAAGAU UUUGCCCACAAGUAGUAGGUUUAACGACCUCUGCCUUCUU AG	8

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
let-7d-v2	<p>CUGGCCU<u>GAGGUA</u>GUAGUUUGUCUGU<u>UUGGUCGGGUUGGACA</u>                      UUGCCCUCUGGAGAUAAACUGCGCAAACUACUGCCUUGCUA                      G</p>	9
let-7e	<p>CCCGGCUGA<u>GGUA</u>GGAGGUUUAUAGUUAGGAGGACACCC                      AAGGAGAUACUAUACGGCCUCCUAGCUUUCGCCAGG</p>	10
let-7f-1	<p>UCAGAGUGAG<u>GGUA</u>GUAGAUUGUAUAGUUGGGGUAUGAU                      UUUACCCUCUGCAGGAGUAACUAUACAUCUAUUGCCUUC                      CUGA</p>	11
let-7f-2-1	<p>CUGUGGGAUGAG<u>GGUA</u>GUAGAUUGUAUAGUUGGGGUAGUG                      AUUUUACCCUCUGUACAGGAGUAACUAUACAUCUAUUGCCUU                      CCCUGA</p>	12
let-7f-2-2	<p>CUGUGGGAUGAG<u>GGUA</u>GUAGAUUGUAUAGUUGGGUCAUA                      CCCCUCUUGGAGAUAAUAUACAGUCUACUGUCUUCUCCAC                      GG</p>	13
let-7g	<p>UUGCCUGAUUCCAGGCUGAG<u>GGUA</u>GUAGUUGUAACAGUUGAG                      GGUCUAUGAUAAACCCGGUACAGGAGAUAAACUAGUACAGGCC                      ACUGCCUUGCCAGGAACAGCGCGC</p>	14
let-7i	<p>CUGGCUGA<u>GGUA</u>GUAGUUGUCUGUUGGGUUGGUGGACA                      UUGCCCUCUGGAGAUAAACUGCGCAAACUACUGCCUUGCUA                      G</p>	15

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3)*	SEC ID N°.
miR-1b-1-1	<p>ACCUACUCAGAGUACAUAUUUUUAUGUACCCAUUAUGAACA            UACA<u>AUGCUAUGGAAUGUAAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAG</u>            GC</p>	16
miR-1b-1-2	<p>CAGCUAACAACUAGUAUACCUACUCAGAGUACAUCUUCU            UUAUGUACCCAUUAUGAACAUACA<u>AUGCUAUGGAAUGUAAGA</u>  <u>AGUAUGUAUUUUUGGUAAGCAUA</u>            GCCUGCUUGGGAAACAUAUUUUUAUUGCCCAU<u>AUGGACC</u>            UGCUAAGCUA<u>UGGAAUGUAAGAAGUAUGUAUCUCAGGCCGG</u>            G</p>	17
miR-1b-2	<p>UGGAAACAUAUUUUUAUUGCCCAU<u>AUGGACCUCUAAG</u>            CU<u>UGGAAUGUAAGAAGUAUGUAUCUA</u>            ACCUACUCAGAGUACAUAUUUUUAUGUACCCAU<u>AUGAACA</u>            UACA<u>AUGCUAUGGAAUGUAAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAG</u>            GC</p>	18
miR-1b	<p>UGGAAACAUAUUUUUAUUGCCCAU<u>AUGGACCUCUAAG</u>            CU<u>UGGAAUGUAAGAAGUAUGUAUCUA</u>            ACCUACUCAGAGUACAUAUUUUUAUGUACCCAU<u>AUGAACA</u>            UACA<u>AUGCUAUGGAAUGUAAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAG</u>            GC</p>	19
miR-1d	<p>UGGAAACAUAUUUUUAUUGCCCAU<u>AUGGACCUCUAAG</u>            CU<u>UGGAAUGUAAGAAGUAUGUAUCUA</u>            ACCUACUCAGAGUACAUAUUUUUAUGUACCCAU<u>AUGAACA</u>            UACA<u>AUGCUAUGGAAUGUAAGAAGUAUGUAUUUUUGGUAG</u>            GC</p>	20
miR-7-1a	<p>UGGAUGUUGGCCUAGUUUCUGUGGAA<u>GACUAGUGAUUUUGU</u>            UGUUUUAGAUAAUAUAUCGACAACA<u>AAUCAAGUCUGCCA</u>            U<u>AUGGCACAGGCCAUGCCUCUACA</u>            UUGGAUGUUGGCCUAGUUUCUGUGGAA<u>GACUAGUGAUUUUG</u>            UUGUUUUAGAUAAUAUAUCGACAACA<u>AAUCAAGUCUGGCC</u>            AU<u>AUGGCACAGGCCAUGCCUCUACAG</u>            CUGGAUACAGAGUGGACCGGCCCGGCC<u>CAUCUGGAAAGACUAG</u></p>	21
miR-7-1b	<p>UUGUUUUAGAUAAUAUAUCGACAACA<u>AAUCAAGUCUGGCC</u>            AU<u>AUGGCACAGGCCAUGCCUCUACAG</u>            CUGGAUACAGAGUGGACCGGCCCGGCC<u>CAUCUGGAAAGACUAG</u>            UGAUUUUUGUUUGUUUAUCUGCGCUACA<u>AAAUCCCCAG</u>            UCUACCUA<u>AUGGUGCCAGCCAUCCGCA</u></p>	22
miR-7-2	<p>UUGUUUUAGAUAAUAUAUCGACAACA<u>AAUCAAGUCUGGCC</u>            AU<u>AUGGCACAGGCCAUGCCUCUACAG</u>            CUGGAUACAGAGUGGACCGGCCCGGCC<u>CAUCUGGAAAGACUAG</u>            UGAUUUUUGUUUGUUUAUCUGCGCUACA<u>AAAUCCCCAG</u>            UCUACCUA<u>AUGGUGCCAGCCAUCCGCA</u></p>	23

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
miR-7-3	<u>AGAUUAGAGUGGCCUGUGGUCUA</u> <u>GUGCUGUGUGGGAAGACUAGU</u> <u>GAUUUUGUUGUUCUGAUGUACUACGACCAACAAGUCACA</u> <u>GCCG</u> <u>GCCUCAUAGCCAGACUCCCUCCGAC</u>	24
miR-9-1	<u>CGGGUUGGUUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGG</u> <u>UGUGGAGUCUUCUAAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAUAA</u> <u>CCCCA</u>	25
miR-9-2	<u>GGAAGCGAGUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGU</u> <u>AUUGGUCUUCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAACUCCU</u> <u>UCA</u>	26
miR-9-3	<u>GGAGGCCCGUUCUCUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGG</u> <u>CACAGAGCCGUCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAGAAUGA</u> <u>UUCUCA</u>	27
miR-10a	<u>GAUCUGUCUGUCUUCUGUAUAUACCCUGUAGAUCCGAAUJUG</u> <u>UGUAAAGGAAUUUUGUGGUCACA AUUCGUUUCUAGGGGAUA</u> <u>UGUAGUUGACAUAACACUCCGCUCU</u>	28
miR-10b	<u>CCAGAGGUUGUAACGUUGUCUAUAUAUACCCUGUAAGAACCGA</u> <u>AUUUGUGUGGUAUCCGUAUAGUCACAGAUUCGAUUCUAGGGG</u> <u>AAUAUAUGGUCGGAUGCAAAAAACUUA</u> <u>GCGCGAAUGUGUUUAAAAAAAUAAAAACCUUGGAGUAAAG</u> <u>UAGCAGCACAUAAUGGUUUGUGGAUUUUGAAAAAGGUGCAGGC</u> <u>CAUAUUUGUCUCCUCAAAAAUAC</u>	29
miR-15a-2	<u>CCUUGGAGUAAAAGUAGCAGCACAUAAUGGUUUGUGGAUUUUG</u> <u>AAAAGGUGCAGGCCAUUUUGUGUCGCCUCAAAAAUACAAGG</u>	30
miR-15a	<u>CCUUGGAGUAAAAGUAGCAGCACAUAAUGGUUUGUGGAUUUUG</u> <u>AAAAGGUGCAGGCCAUUUUGUGUCGCCUCAAAAAUACAAGG</u>	31

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3)'	SEC ID N°.
miR-15b-1	<p>CUG<u>UAGCAGCACA</u>UCAUGG<u>UUUA</u>CAUGCUACAGUCAAGAU<u>GC</u>            GAUCAUUUUUGCUCUAG</p>	32
miR-15b-2	<p>UUGAGGCCUUAAAGUACUGUAAGCAGCACAUCAUGGUUUACA<u>U</u>            GCUACAGUCAAGAUGCGAAUCAUUUUUGCUCUCUAGAA<u>U</u>            UUAAGGAAAUCAU</p>	33
miR-16-1	<p>GU<u>CAGCAGUGCCUU</u>AGCAGCAGCGUAAUAUUGGCGUUAAGAU            UCUA<u>AAAUUAUCUCCAGUA</u>UUAACUGUGCUCUGAAAGUAAGG            UUGAC</p>	34
miR-16-2	<p>GU<u>UCCACUCUAGCAGCAG</u>GUAAAUUUGGCGUAGUGAAAU<u>U</u>            AUAUUAAACACCAAUAUAACUGUGCUCUUAAGUGGAC            GCAGUGCCUJAGCAGCAGCGUAAUAUUGGCGUUAAGAU<u>U</u>CA</p>	35
miR-16-13	<p>AAUUUAUCUCCAGUAUAACUGUGCUCUGAAAGUAAGG<u>U</u>            GUCAGAAUA<u>AAUGUCA</u>AAAGUGCUUACAGUGCAGGUA<u>U</u>GAU</p>	36
miR-17	<p>GUGCAUCUACUGCAGUGAAGGCACUUGUAGCAUUAUGGUGAC            UGUUCUAAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAGUGAAGUA<u>GAUU</u>AGC</p>	37
miR-18	<p>AUCUACUGCCCUAAGUGCUCCUUCUGGCA            UUUUUGUUCUAAAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAGUGAAGUA<u>GAU</u></p>	38
miR-18-13	<p>UAGCAUCUACUGCCCUAAGUGCUCCUUCUGGCAUAAAGAA            GCAGCCUCUGUAGUUUGCAUAGUUGCACAACAGAAAGAA</p>	39
miR-19a	<p>UGUAGUUGUGCAA<u>AAUCU</u>AUUGCAAACUGAUGGUGGCCU<u>GC</u></p>	40
miR-19a-13	<p>CAGUCCUCUGUAGUUUGCAUAGUUGCACAUAAGAA<u>GAU</u>            GUA<u>GUUGUGCAA</u>AUCUAUGCAAACUGAUGGUGGCCU<u>G</u></p>	41
miR-19b-1	<p>CACUGUUCU<u>AUGGU</u>AUUUGCAGGUUUUGCAUCCAGCUG<u>UG</u>            UGAUAUUUCUGUGCAA<u>AUCC</u>AUGCAAACUGA<u>AAACU</u>GACUGG<u>U</u>GA            GU<u>G</u></p>	42

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
miR-19b-2	ACA <u>UUGCUACU</u> ACAAUUA <u>GUUUUGCAGGUUUGCAUUUCAGC</u> GUAUAUAGUAUAUGUGGC <u>UGUGCAAUAUCCAUGCAAACUGA</u> UUUGAUAAUGU	43
miR-19b-13	UUUAU <u>GGUUA</u> GUUUUGCA <u>GGUUGCAUCCAGCUGUGUA</u> UU <u>CUGCUGGCAAAUCCAUGCAAACUGACUGGGUAG</u>	44
miR-19b-X	UUACA <u>AUUAGUUUGCAGGUUUGCAUUUCAGCGUAUAUAUGU</u> AU <u>UUGGGCUGUGCAAUCCAUGCAAACUGAUUGUGAU</u>	45
miR-20 (miR-20a)	GUAGCA <u>CUAAA</u> GU <u>CCUUAUAGUGCAGGUA</u> GUGUUA <u>AGUUAUC</u> UACUGCA <u>UUAUGAGCACUUAAGUACUGC</u>	46
miR-21	UG <u>UCGGGUAGCUUAUCAGACUGAUGUUGACUGUUGAAUCUCA</u> UGGCAACACCA <u>GUCGAU</u> GGGCUGUCUGACA	47
miR-21-17	ACCUUG <u>UCGGGUAGCUUAUCAGACUGAUGUUGACUGUUGAU</u> CUCAUGGCAACACCA <u>GUCGAU</u> GGGCUGUCUGACA <u>UUUUG</u>	48
miR-22	GGCUGAGCCGCAGUA <u>GUUCUUCAGUGGCAAGCUUUAUGUCCU</u> GACCCAGCUAAAGCUGCCAGU <u>UGAAGAACUGUUGCCCCUCUGC</u> C	49
miR-23a	GGCCGGCUGGGGU <u>UCCUGGGGAUGGGAUUUUGCUUCCUGUCAC</u> AA <u>UACACAUUGCCAGGGAUUUCCAACCGACC</u>	50
miR-23b	CUCA <u>GGUCUCUGGCUGCUUGGGUUCUCCUGGCAUGCUUGAUUUG</u> UGACUUAAGAUUA <u>AAAUACACAUUGCCAGGGAUUAACCACGCAA</u> CCACGACCUUGGC	51

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3)*	SEC ID Nº.
miR-23-19	CCACGGCCGGCUGGGGUJCCUUGGGGAUUGGGAUJUUGCUUCCUG UCACA <u>AUCACA</u> UUGCCAGGGAUJCCACCAGCCUGA	52
miR-24-1	CUCGGUGCCUACUGAGCCUGAUACA <u>GUUCUCAUUUUA</u> CACA CUGGCUCAGUJUCAGCAGGAACAGGAG	53
miR-24-2	CUCUGCCUCCCGUGCCUACUGAGCCUGAAAACACAGUUGGUJUG UGUACACUGGCUCAGUJUCAGCAGGAACAGGG	54
miR-24-19	CCUCGGGCUUGCCUCCCGUGCCUACUGAGCCUGAAAACACAGU UGGUJUGUACACUGGCUCAGUJUCAGCAGGAACAGGGG	55
miR-24-9	CCUCCGGUGCCUACUGAGCCUGAUACA <u>GUUCUCAUUUUA</u> ACA CACUGGCUCAGUJUCAGCAGGAACAGCAUC	56
miR-25	GGCCAGUUGUAGAGCGCGGAGACUJGGGCAUJUGGACCGC UGCCUGGGCAUJUGCACUJUGUCUGGUCUGACAGUGCCGGCC	57
miR-26a	AGCCCGUGGCCUCGUJUCAAGUA <u>AUCCAGGAUAGGCUGUGCAG</u> GUCCCAUUGGCCUAUCUJGGUUA <u>CUUGCACGGGGACGGGGGC</u> CU	58
miR-26a-1	GUGGCUCUGUJUCAAGUA <u>AUCCAGGAUAGGCUGUGCAGGUCCC</u> AAUGGGCCUAUUCUUGGUUACUJUGCACGGGGACGC	59
miR-26a-2	GGCUGGGCUGGAUJUCAAGUA <u>AUCCAGGAUAGGCUGUJUCA</u> UCUGUGAGGCCUAUUCUUGAUUA <u>CUUGUUCUGGAGGCA</u> GCU	60
miR-26b	CCGGACCCAGUJUCAAGUA <u>AUCCAGGAUAGGUJUGUGUCUGU</u> CCAGCCUGUUCUCCAUJACUJGGCUCGGGGACCGG	61

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-27a</i>	CUGAGGAGCAGGGCCUAGCUGCUUGUGAGCAGGGUCCACACC AAGUCGUGUUCACAGUGGCCUAAGUUCGCCCCCCAG	62
<i>miR-27b-1</i>	AGGUCAGAGCCUAGCUGAUUGGUGAACAGUGAUUGGUUCC GCUUUGUUCACAGUGGCCUAAAGUUCUGCACCCU	63
<i>miR-27b-2</i>	ACCUCUCUACAAGGUCGAGAGCCUAGCUGAUUGGUGAACAG UGAUUGGUUUCGCCUUGUUCACAGUGGCCUAAAGUUCUGCACACC UGAAGAGAGAGGUG	64
<i>miR-27-19</i>	CCUGAGGAGCAGGGCCUAGCUGCUUGUGAGCAGGGUCCACAC CAAGUCGUGUUCACAGUGGCCUAAAGUUCGCCCCCCAGG	65
<i>miR-28</i>	GGUCCUUGCCCUCAAGGAGCUCACAGUCUAUUUGAUUACCUU UCUGACUUUCCCAUAGAUUGUGAGCUCUCCUGGAGGGCAGGCA CU	66
<i>miR-29a-2</i>	CCUUCUGUGACCCCUUAGAGGAGCUCUUGUUGGUGU UCAGAGUCAAUUAUUAUUUCUAGCACCACUUCUGAAAUCGGUUA UAAUGAUUGGGGAAGACCAUUG AUGACUGAUUUCUUUGGUGUUCAGAGUCAAUUAUUUUCU AGCACCAUCUGAAAUCGGUUAU	67
<i>miR-29a</i>	UAAUGAUUGGGGAAGACCAUUG AUGACUGAUUUCUUUGGUGUUCAGAGUCAAUUAUUUUCU AGCACCAUCUGAAAUCGGUUAU	68
<i>miR-29b-1</i>	CUUCAGGAGCUGGUUUCAUUUGGUGGUUUAAGAUUUAUUAG UGAUUGUCUAGCACCAUUGAAUUCAGUGUUCUUGGGG CUUCUGGAGCUGGUUUCACUUGGUGGUUUAAGAUUUCUUA CUUUGUAUCUAGCACCAUUGAAUUCAGUGUUAUUGGAG	69
<i>miR-29b-2</i>	CUUCUGGAGCUGGUUUCACUUGGUGGUUUAAGAUUUCUUA CUUUGUAUCUAGCACCAUUGAAUUCAGUGUUAUUGGAG	70

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3)'	SEC ID Nº.
miR-29c	<p>ACCACUGGCCCAUCUCUUAACAAGCCUGACCGGAUUUCUCCUG            GUGUUCAGAGUCUGUUUUGUCUAGCACC<u>CAUUUGAAAU</u>CGGU'            UAUGAUGUAGGGGAAAGCAGCAGC</p>	71
miR-30a	<p>GCGACUGUAAACAUCUCCGACUGGAAGCUGAAGCCACAGA            UGGGCUUUCAGUCGGAGUUUGCAGCUGC</p>	72
miR-30b-1	<p>AUGUAAACAUCUACACUCAGCUGUAUAACAUGGAUUGGCUG            GGAGGUGGAUGUUUACGU</p>	73
miR-30b-2	<p>ACCAAGUUUCAGUUCAUUGUAAACA<u>UCCUACACUCAGCUG</u>UAA            UACAUGGAUUGCCUGGGAAGGUGGAUGUUUACUUCAGCUGACU            UGGA</p>	74
miR-30c	<p>AGAUAUCUGUAAACAUCUACACUCAGCUGGAAAGUAAG            AAAGCUGGGAGAAGGCUGUUUACUCUUUCU</p>	75
miR-30d	<p>GUUGUUUAAACA<u>UCCCGACUGGAAGCUGU</u>AAGACAGCUCU            AAGCUUUCAGUCAGAUUUUGCUGCUAC</p>	76
miR-30e	<p>CUGUAAACAUCUUGACUGGAAAGCUGUAAAGGUGUUACAGAGGA            GCUUUCAGUCGGAGUUUACAG</p>	77
miR-31	<p>GGAGAGGAGGCAAGAUUCUGGCAUAGCUGUUAACUGGGGAAC            CUGCUAUGCCCAACAUAUUGCCAUCUUUCC</p>	78
miR-32	<p>GGAGAUUUGCACA<u>UUACUA</u>AGUUGCAUGUUUGACCGGCCUC            AAUGCAAUUUAGUGUGUGUGAUUUUUC</p>	79

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-33b	GGGGCCGAGAGAGCGGGCCGGCCCGGGGUGCAUUGCUGUU GCAUUGCACCGUGUGAGCGGGUGCAGUGCCUCGGCAGUGC AGCCCGGAGCCGGCCCGCCGACCCAC	80
miR-33b-2	ACCAAGUUCAGUUCAGUAAACAUCUACACUCAGCUGUAA UACAUGGADUJGGCUGGGAGGUGGAUGUUAUUAUUCAGCUGACU UGGA	81
miR-33	CUGUGGUGCAUUGUAGUUGCAUUGCAUGUUCUGGUGGUACCC AUGCAAUGUUUCCACAGUGCAUCACAG	82
miR-34-a	GGCCAGCUGAGUGUUCUJUGGCAUGUCUUAAGCUGGUUG UUGAGCAAUAGUAAAGGAAGCAAUCAGCAAAGUAUACUGCCC UAGAAUGUCUGCACGUUGUGGGGCC	83
miR-34-b	GUGCUCGGUUUGUAGGCAGUGUCAUJAGCUGAUUGUACUGUG GUGGUACAUAUCUAACUCCACUGCCAUCAAACAAGGCAC	84
miR-34-c	AGUCUAGUUACUAGGCCAGUGUAGUUAGCUGAUUGCUAAUAGU ACCAUUCACUAAACCACAGGCCAGGUAAAAGAUU	85
miR-91-13	UCAGAAUAAUGUCAAAAGUGCUUACAGUCAGGUAAGUAUUG UGCAUCUACUGCAGUGAAGGCACUJUGUAGCAUUAUGGUGA CUUUCUACACAGGUJGGGUAUCGGUUGCAAUGCUGUGUUCUG UAUGGUAUJUGCACUUGUCCCGCCUGUAGUJUGG	86
miR-92-1	UCAUCCCGGGGGAUUUGUUGCAUUAUUCUGUGUUCUUA UAAAAGUAUJUGCACUUGUCCCGCCUGUGGAAGA	87
miR-92-2		88

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
miR-93-1 (miR-93-2)	<p>CUGGGGCUCCAAAGUGCUGUUCUGGACGGUAGUGUGAUUAC            CCAACCUACUGCUGAGCUAGCACUUCGCCGAGCCCCCGG</p>	89
miR-95-4	<p>AACACAGUGGGCACUCAUAUAUGUCUGUUGAAUUGAAUUGC            GUJACAUUCAACGGGUAUUUUUAUUGAGCACCCACUCUGUG</p>	90
miR-96-7	<p>UGGCCGAUUUUUGGCACUAGCACAUUUUUUGCUUGUCUCUCC            GCUCUGAGCAUCAUGUGCAGUGGCCAAUAUUGGAAA</p>	91
miR-97-6 (miR-30*)	<p>GUGAGCGACUGUAAACAUCUCCUGGACUGGAAAGCUGUGAA GCCA            CAGUUGGGCUUUCAGUCGGGAUGUUUGCAGCUGGCCUACU</p>	92
miR-98	<p>GUGAGGUAGUAAGUUUAUUUGUUUGGGGUAGGGAUAUUAG            GCCCCAAUUAGAAGAUAACUAUAACAACUUAUCUACUUC</p>	93
miR-99b	<p>GGCACCCACCCGUAGAACCGACCUUUGGGGCCUUCGCCGCAC            ACAAGCUCGUGUCUGUGGGUCCGUGUC</p>	94
miR-99a	<p>CCCAUUGGCAUAAACCCGUAGAUCCGAUCUUGUGGUGAAAGUG            GACCCGACAAGCUCGUUCUAUUGGGUCUGUGUCAGUGUG</p>	95
miR-100-112	<p>AAGAGAGAAGAUUUUGAGGCCUUGUCCACAACCCGUAGAU            CCGAACUUUGGUUAUJAGUCCGCCACAAGCUUGUAUCUAUAGG            UAUGUGUCUGUUAAGGCAUUCUCAC</p>	96
mi R-100-11	<p>CCUGUGCCACAACCCGUAGAUCCGGAACUJUGUGGUAUUAUGU            CCGCACAAACCUUGUAUCUAUAGGUAUGUGUCUGUUAAGG</p>	97

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
miR-101-1/2	AGGCUGCCUUGGCUACAGUUAUCACAGUGCUGAUGCCUGUCUAU UCUAAAGGUACAGUACUGUGAUAAUCUGAAGGAUGGCAGCCAU CUJACCUUCCAUACAGAGGCCUCAC	98
mi R-101	UCAGUUAUACAGUGCUGAUGCUGUCCAUUCUAAAGGUACAG <u>UACUGUAUACUGA</u>	99
miR-101-1	UGCCUUGCCUACAGUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCUAUUCUA AAGGUACAGUACUGUGAUAAUCUGAAGGAUGGCA	100
miR-101-2	ACUGUCCUUUUUCCGGUUAUCAUGGUACCGAUGCUGUAUAUCU GAAAGGUACAGUACUGUGAUAAUCUGAAGAAUGGGUGGU	101
miR-101-9	UGUCCUUUUUCCGGUUAUCAUGGUACCGAUGCUGUAUAUCUGA AAGRIACAGUACUGUGAUAAUCUGAAGAAUGGGUG	102
mi R-102-1	CUUCUGGAAGCUGGUUUUACAUUGGUGGCUUAGAUUUUCCAU CUUUGUAUCUAGCACCAUUUGAAAUACAGUGUUUJAGGAG	103
miR-102-7.1 (miR-102-7.2)	CUUCAGGAAGCUGGUUUUACAUUGGUGGCUUJAGAUUUAAUAG <u>UGAUUGUCUAGCACCAUUUGAAAUACAGUGUUUUUGGGG</u>	104
miR-103-2	UUUGCUUUUACAGCUUUUUUACAGUGCUGCCUUGUAGCAUUC GGUCAAGCAACAUUUGUACAGGGCUAUGAAAGACCA	105
miR-103-1	UACUGCCUCCGGCUUCUUUACAGUGCUGCCUUGUUGCAUUG GAUCAAGCAGCAUUUGUACAGGGCUAUGAAGGCAUUG	106
miR-104-17	AAAUGUCAGACAGCCCAUCGACUGGUGUUGCCAUAGAGAUUCA ACAGUCAACAUCAGUCUGAUAGCUACCCCGACAAGG	107
miR-105-1	UGUGCAUCGUGUCAAAUUGCUACAGACUCCUGUGGUGGCGUCU CAUGCACCAACCGAUGUUGAGCAUGUGCUACGGUGUCUA	108

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-105-2	UGUGCAUCGUGGUCAAAUGCCUCAGACUCCUGUGGUGGCUGCU UAUGCACCA CGGAUGUUUGAGCAUGUGCCUAUGGUGUCUA	109
miR-106-a	CCUUGGCCAUGUAAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGCCUUUUUG AGAUCUACUGCAAUGUAAAGCA CUUCUUACAUAUACCAUUGG	110
miR-106-b	CCUGCCGGGGCUAAAAGUGCCUGACAGUGCAGAUAGUGGUCCUC UCCGUGCUACCGCACUGUGGGUA CUUGCUGCCUCCAGCAGG	111
miR-107	CUCUCUGCUUUCAGCUUCUUUACAGUUGUCCUUGUGGCAUG GAGUUCAAAGCAGCAUUGUACAGGGCUAUCAAAGCACAGA	112
miR-108-1-pequeño	ACACUGCAAAGAAACAUAAGGAUUUUUAGGGGCAUUUAUGACUG AGUCAGAAAACACAGCUGCCCCUGAAAAGUCCCUCAUUUUUCU UGCUGU	113
miR-108-2-pequeño	ACUGCAAGAGCAAUAAGGAUUUUUAGGGGCAUUUAUGAUAGUG GAUUGGAAACACAUCUGCCCCCAAAGUCCCUCAUUUU	114
miR-122a-1	CCUAGCAGAGCUGUGGAGUGGACAAUGGUGUUUGUGUCUA AACUAUCAAACGCCAUUAUCACACUA AAUA GCUACUGCUAGG C	115
miR-122a-2	AGCUGUGGAGUGGACAAUGGUGUUUGUCCAAACUAUCAA ACGCCAUUAUCACACUAAAUAAGCU	116
miR-123	ACAUUAUUACUUUUGGUACCGCGUGUGACACUCAAACUCUGU ACCGUGAGUAUAU AUGCGC	117

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
miR-124a-1	AGGCCUCUCUCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUA AUG UCCAUACA AUAAAGGCACCGGGUGAAUGCCAA GAAU GGGCCU G	118
miR-124a-2	AUCAAGAUUA GAGGCUCUCGUCUCCGUGUUCACAGCGGACCU UGAUUUA AUGUCAUA CA AUUAAGGCACCGGGUGAAUGCCAA G AGCGGAGCCUACGGCUGCACUUGAAG	119
miR-124a-3	UGAGGGCCCCUCUGGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUA AUG UCUAUACA AUUAAGGCACCGGGUGAAUGCCAA GAGAGGGGCC UCC	120
miR-124a	CUCUGCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUA AUGUCUAUACAA UUAAGGCACCGGGUGAAUGCCAA GAG	121
miR-124b	CUCUCCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUA AUGUCAUACAAU UAAGGCACCGGGUGAAUGCCAA GAG	122
miR-125a-1	UGCCAGUCUCUA GGUCCUGAGACCCUUUAAGCUCUGAGGAC AUCCAGGUCACAGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGCGGUCUGG CC	123
miR-125a-2	GGUCCUGAGACCCUUUA ACCUGUGAGGACA UCCAGGGUCAC AGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGG	124
miR-125b-1	UGCGCUCUCUCAGUCCUGAGACCCUAACUUGUGAUGUUUA CCGUUUA AAUCCACGGGUUA GGCUCUUGGGAGCCUGCGGUCG UGCU	125

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-125b-2	ACCAGACUUUCCUA <u>GUCCCUGAGACCCUAA</u> CUUGUGAGGUA UUUUA <u>GUAACA</u> UACACAAGUCAGGCUCUUGGGACCUA <u>GGCGGA</u> GGGA	126
miR-126-1	CCUUGGGACGGGACA <u>UUAUUA</u> CUUUJUGGU <u>ACGGCGCUGGAC</u> ACUUCAAACUCCGUA <u>CCGUGAGUA</u> AUA <u>AUGCGCCGUCCACGGC</u> A	127
miR-126-2	ACA <u>UUAUUA</u> CUUUJUGGU <u>ACGGCGCUGGAC</u> CAUUA <u>CAACUCGU</u> <u>ACCGUGAGUA</u> AUA <u>AUGCGC</u>	128
miR-127-1	UGUGAUCACUGUCUCCAGCCUCCU <u>GUAAGCUCAGAGGGCUCUG</u> AUUCAGAAAGUAUCA <u>UCCGUAUCCGUCUGAGCUUGGCUGGUCGG</u> AAGUCUCAU <u>CAUC</u>	129
miR-127-2	CCAGCCU <u>GCUGAAGCUCAGAGGGCUCUGAUUCAGAA</u> GAUCA <u>UCGGAUCCGUCUGAGCUUGGCUGGUCGG</u>	130
miR-128a	UGAGCUGUJUGGAU <u>UCCGGGCCGUA</u> GCACUCUGUCUGAGAGGUUU ACA <u>UUUCACACAGUGAACCGGUCUCUUUUU</u> UJUCAGCUGCUUC	131
miR-128b	GCCCCGACGCCACUGUGCAGUGGGAA <u>GGGGGGCCGAUACACU</u> GUACGAGAGUGAGUA <u>GCAGGUCUCACAGUGAACCGGUCUCUU</u> <u>UCCCUACUGUGUCACACUCCUA</u> AUGG	132
miR-128	GUUGGAU <u>UCCGGGCCGUA</u> GCACUCUGUCUGAGAGGUUUACAUUU CUCACAGUGAA <u>ACCGUCUCUUUUU</u> UUCAGC	133

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
miR-129-1	<p><u>UGGAUCUUUUUGCGGUCUGGGCUCUGUCUUCUCCUCCUCCACACAGU</u>  AGUCAGGAAGCCCUUA CCCC AAAAGUAUCUA</p>	134
miR-129-2	<p><u>UGCCUUUCGGAAUCUUUUUGCGGUCUGGGCUCUGUACAU</u>  AACUCAUAAGCCGGAA GCCCUUA CCCC AAAAGCAUUUGCGG  AGGGCG</p>	135
miR-130a	<p><u>UGCUCUGGCCAGGCUUUUUCACAUUGUCUACUUCUGC</u>  ACCUGUACUAGCAGUCAUUGUAAAAGGCCAUUGGCCGUG  UAGUG</p>	136
miR-131-1	<p><u>GCCAGGAGGCCGGUUGGUUUUCUUUGGUUUUCUAGCUG</u>  UAUGAGUGGUGGAGUCUUAUAAGCUAGAUAAACCGAAAG  UAAAUAACCCAUACACUGGCAG  CACGGCGGCAGCGGCACUGGCUAAGGGAGGCCCGUUUCUC</p>	137
miR-131-3	<p><u>UCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGCCACAGGCCGUCUA</u>  <u>AAGCUAGAUAAACCGAAAGUAGAAUG</u></p>	138
miR-131	<p><u>GUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGUAUUGGUCU</u>  UCAUAAAGCUAGAUAAACCGAAAGUAAAAC</p>	139
miR-132-1	<p><u>CCGCCCCCGUCUCCAGGGCAACCGUGGCUUUCGAUUGUAC</u>  UGUGGGAACUGGAGGUAACAGUCUACA GCCAUUGGUCGCCCGG  CAGCACGCCACGGCGC</p>	140
miR-132-2	<p><u>GGGCAACCGUGGUUUCGAUUGUUAUCUGUGGGAAUCUGGAGGU</u>  <u>AACAGUCUACAGCCAUUGGUCGCC</u></p>	141

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-133a-1	<p>ACA AUGCUUUGCUAGAGCUGGUAAA AUGGAACCAAAUCGCCU            CUUCA AUGGAUUUGGUCCCUCUCAAACCAGCUGUAGCUAUGCA            UUGA</p>	142
miR-133a-2	<p>GGGAGCCAAAUGCUUUUGCUAGAGCUGGUAAA AUGGAACCAAA            UCGACUGUCCAAUGGAUUUGGUCCCUCUCAAACCAGCUGUAGC            UGUGCAUUGAUGGCCCG</p>	143
miR-133	<p>GCUAGAGCUGGUAAA AUGGAACCAAAUCGCCUCUCAAUGGA            UUUGGUCCCUCUCAAACCAGCUGUAGC</p>	144
miR-133b	<p>CCUCAGAGAAGAAUGGCCCCUCUGCUUGGCUUGGUAACCGGA            ACCAAGUCCGUCUUCUGAGAGGUUUGGUCCCUCUCAAACCAG            CUACAGCAGGCGUGGCAAUGGCCAGUCCUUUGGAGA</p>	145
miR-133b-pequeño	<p>GCCCCUCUCUGGCUUGGUAACCGGAACCAAGUCCGUCUCC            UGAGAGGUUUGGUCCCUCUCAAACCAGCUACAGCAGGG</p>	146
miR-134-1	<p>CAGGGUGUGAGCUGGUUGAGCCAGAGGGGCAUGCACUGUGUU            CACCCUUGUGGGCCACCTTAGTACCAACCCCTTC</p>	147
miR-134-2	<p>AGGGUGUGAGCUGGUUGAGCCAGAGGGGCAUGCACUGUGUUC            ACCCUGUGGGCCACCUGUACCAACCCU</p>	148

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-135a-1</i>	AGGCCUCGCUUUCUCUAUGGCCUUUUUAUJCCUAUGUGAUUC UACUGCCUACUCUAUAUAGGGAUUGGAGCCGUGGGCCACGGCG. GGGACA	149
<i>miR-135a-2 (miR-135-2)</i>	AGAUAAUUCACUCUAGUGCUUUUAUGGCCUUUUUAUJCCUAUG UGAUAGUAUAAGAUCUCAUGUAGGGAUUGGAAAGCCAUUGAAU ACAUUGUGAAAAUCA	150
<i>miR-135</i>	CUAUGGCCUUUUUAUJCCUAUGUGAUUCUACUGCCUCACUCAUA UAGGGAUUGGAGCCGUGG	151
<i>miR-135b</i>	CACUCUGCUGUGGCCUAUGGCCUUUUUAUJCCUAUGUGAUUC UGUCCCAAACUCUAUGUAGGGCUAAAAGCCAUUGGGCUACAGUG AGGGGGAGCUCC	152
<i>miR-136-1</i>	UGAGCCCUCCGGAGGACUCCAUUUUGUUUUUGAUUGGAUUUU AUGCUCCAUCAUCGUCUCAAUUGAGUCUUCAGAGGGUUUCU	153
<i>miR-136-2</i>	GAGGACUCCAUUUUGUUUUUGAUUGGAUUUUUUGCCUCCAU AUGGUCUCAAAUGAGUCUUC	154
<i>miR-137</i>	CUUCGGUGACGGGUUUUUUUUGGGUGGAUUAUACGGAUUACGU UGUUUUGCUUAAGAAUACGGGUAGUCGAGG	155
<i>miR-138-1</i>	CCUUGGCAUGGUGUGGUGGGCCAGCUGGGUUGUUGAUUCAGG CCGUUGCCAAUCAGAGAACGGCUACUUCACACACCAGGGCC. ACACCACACUACAGG	156

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
<i>miR-138-2</i>	CGUUCUCGAGCUGGGUGUUGUGAAUCAGGCCGACGAGCAGCGG CAUCCUCUUAACCCGGCUAUUUUCACGACACCAAGGGUUGCAUCA	157
<i>miR-138</i>	<u>CAGCUGGUGUUGUGAAUCAGGCCGACGAGCAGCGCAUCCUCU</u> UACCCGGCUAUUUUCACGACACCAAGGGUUG	158
<i>miR-139</i>	GUGUAUUUCUACAGUGCAGGUCUGUCUCCAGUGUGGCUCCGGAGGC UGGAGACGGCGCCCGUUGGAGUAAC	159
<i>miR-140</i>	UGUGUCUCUCUCUGUGUCUCCGCCAGUGGGUUAUACCCUAUUGGU <u>AGGUUACGUCUACGUCUGUUCUACACACAGGGUAGAACCCACGGAC</u> AGGAIJACCGGGCACCC	160
<i>miR-140as</i>	UCCUGCCAGUGGUUUUAACCCUAUUGGUAAGGUUACGUCUACGUCUG UUCUACCAACAGGGUAGAACCCACGGACAGGA	161
<i>miR-140as</i>	CCUGCCAGUGGUUUUAACCCUAUUGGUAAGGUUACGUCUACGUCUGU UCUACCAACAGGGUAGAACCCACGGACAGG	162
<i>miR-141-1</i>	CGGCCGGCCCUUGGGUCCAUUCUCCAGUACAGUGUUGGAUUGGU CUAAUUGUGAAACUCCUUAACACUCUGUCUGGUAAGAUGGGCUCC CGGGUGGGUUC	163
<i>miR-141-2</i>	GGGUCCAUCUUCUCCAGUACAGUGUUGGAUGGUCUAAUUGUGAA GCUCCUAAACACUCUGUCUGGUAAGAUGGGCCC	164

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-142	<u>ACCCA</u> AAAAGUAGAAAGCACUACUAACAGCACUGGAGGG <u>GU</u> AGUGUUCCUACUUAUGGAUG	165
miR-143-1	GGCAGGCECCUGUCUCCCGCCUGAGGGUGCAGUGCU <u>GC</u> AUC UCUGGUCAGUUGGGAGUCUGAGAUGAAGCACU <u>GU</u> AGCCUCAGG AAGAGAGAAAGUUGUUGCAGC CCUGAGGUGCAGUGCGCAUCUCUGGUCAGUUGGGAG <u>UC</u> GA GAUGAAGCACUGUAGCCUCAGG	166
miR-143-2		167
miR-144-1	UGGGCCUUGGCGGUAUCAUCAUAUAUCUGUAAGU <u>U</u> UGCG AUGAGACACUACAGUAUAGUAUGAUGA <u>U</u> ACUAGUCCGGCACCC CC	168
miR-144-2	GGCUGGGAUAUCAUAUAUCUGUAAGUUGCGAUGAGACAC <u>U</u> ACAGUAUAGUAUGUACUAGUC	169
miR-145-1	CACCUUGUCCUCA CGGUCCAGUUUCCAGGA <u>U</u> CCCUAAGA UGCUAAGAUGGGGAUCCUGGAAUAACUGUUCUUGAGGGUCAU GGU	170
miR-145-2	CUCAGGUCCAGUUUCCAGGAUCCCUAAGU <u>U</u> AGUCCUAAGAU GGGGAUCCUGGAAUACUGUUCUUGAG	171

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-146-1	CCGAUGUGUAUCCUCAGCUCUUGAAGACUGAAUCCAUUGGGUU GUGUCAGUGUCAGACCUCUGAAAUUCAGUUCUUCAGCUGGGA UAUCUCUGUCAUCGU	172
miR-146-2	AGCUUJUGAGAAACUGAAUUCCAUGGGJUGUGUCAGUGUCAGAC CUGUGAAAUUCAGUUCUUCAGCCU	173
miR-147	AAUCUAAAAGACAACAUUUCUGGCACACACCAGACUAUGGAA GCCAGUGUGUGGAAAUGCUUCUGCUAGAUAU GAGGCAAAGUUCUGAGACACUCCGACUCUGAGUAUGAUAGAA GUACAGUGCACUACAGAAACUURIGIUC	174
miR-148a (miR-148)		175
miR-148b	CAAGCACGAUUAGCAUUUGAGGGUGAAAUUCUGUUAUACACUC AGGCUUGGCCUCUCUGAAAGUACAGUGCAUCACAGAACUUUGU UCUGAAAAGCUUUCUA	176
miR-148b-pequeño	AAGCACGAUUAGCAUUUGAGGUGAAAUUCUGUUAUACACUCA GGCUGUGGCCUCUCUGAAAGUCAGUGCAU	177
miR-149-1	GCCGGGCCCGAGCUCUGGCCUCUGUCUUCACUCCCGUGCUU GUCCGAGGAGGAGGAGGACGGGACGGGGGCUUGUCUGGGCAGC UGGA	178
miR-149-2	GCUCUGGCCUCCGUGUCUUCACUCCCGUGCUUGUCCGAGGAGG GAGGGAGGGAC	179
miR-150-1	CUCCCCAUGGCCCUUCUCCCAACCCUUGUACCAUGUCUGGGC UCAGACCCUGGUACAGGCCUUGGGGACAGGGACCUUGGGGAC CCUUGUCUCCCAACCCUUGUACCAUGUCUGGGGCUACAGACCCUG GUACAGGCCUUGGGGACAGGG	180
miR-150-2		181

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-151	UUUCCUGCCCUCCGAGGCUCAAGUCUAGUAUGUCUCAUCC CCUACUAGACUGAAGCUCUUGAGGACAGG	182
miR-151-2	CCUGUCCUCAAGGAGCUUCAGUCUAGUAGGGGAUGAGACAU CUAGACUGAGCUCUCCGAGGCGAGG	183
miR-152-1	UGUCCCCCGCCGCGUUCUGUGAUACACUCCGACUCGGGC UCUGGAGCAGUCAGUGCAUGACAGAAUCUUGGCCCGGAA GGA CC	184
miR-152-2	GGCCCAAGUUCUGUGAUACACUCCGACUCGGGCUUGGAGCA GUCAGUGCAUGACAGAACUUGGCCCGG	185
miR-153-1-1	CUCACAGCUGCCAGUGUCAUUUUUGUGAUCUGCAGCUAGUAU UCUCACUCCA <u>GUUGCAUAGUCACAAAGUGA</u> UCAUUGGCAGG UGUGGC	186
miR-153-1-2	UCUCUCUCCUCCUCCAGCUGCCAGUGUCAUUUGCACAAAAG UGAUCAUUGGCAGGUGGCGUCUGCAUG	187
miR-153-2-1	AGCGGUGCCAGUGUCAUUUUUGUGAUGUGCAGCUAGUAAU AUGAGCCCA <u>GUUGCAUAGUCACAAAGUGA</u> UCAUUGGAAACU GUG	188
miR-153-2-2	CAGUGUCAUUUUUGUGAUGUGCAGCUAGUAAU <u>AUGAGCCCA</u> GUUGCAUAGUCACAAAAGUGA <u>UCAUUG</u>	189



Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-162	<p>CAU<u>GUCAGCAGUGCCUUA</u><u>GCAGCACGUA</u>AAUAU<u>GGCGUDA</u>            AGAU<u>CUAAA</u>AUUAUCUCCA<u>GUATUA</u>ACUGUGCCUGCUGAAGU            AAGGU<u>GACCAUACUCUACA</u>GUUG</p>	199
miR-175-pequeño = miR-224	<p>GGGCU<u>UACA</u>AGUCACUAGUGGUUCCGUU<u>UAGUAGA</u>UAUUGU            GCAU<u>GUUCAA</u>AAUGGUGCCCUAGUGACUACAAAGCCC</p>	200
miR-177-pequeño	<p>ACGCAAGUGUCCUAA<u>GGUGAGCUCAGG</u>GAGCACAGAAACCUC            CAGUGAA<u>CAGAA</u>GGGCAAAAGCUCAUU</p>	201
miR-180-pequeño	<p>CAU<u>GUCACUUC</u>AGGGGGA<u>GUUJUCA</u>AGAGUCCCUCCUUGG            UUCACCGUCUCCU<u>UUGCUCU</u>UCCACAAC</p>	202
miR-181a	<p>AGAA<u>GGCUAUCAGGCC</u>AGCCUUCAGAGGACUCCAA<u>GGACA</u>  <u>UUCAACGCUGUCGGUGAGU</u>JUGGGAU<u>JUGAAAA</u>AAACCACUGA            CCGUUGACUGUACCU<u>UUGGGGUCCU</u>UA</p>	203
miR-181b-1	<p>CCUGGCAGAGAUUAUUUUJAA<u>AAAGGUCACAA</u>UCAA<u>CAUUC</u>  <u>AUUGCUUGUCGGUGGU</u>JGAA<u>CUUGUGG</u>GACAAAGCUCACUGAA            CA<u>UUGAAUGCAA</u>CUUGGGCCCCGCUU</p>	204
miR-181b-2	<p>CUGAUGGCUGCACUCA<u>ACAUAU</u>CAUUGCUJUGCGGUGG<u>GUUUGA</u>            GUCUGAAUCAACUCACUGA<u>UCAUGAA</u>UUGCAAACUGCGGACC            AAACA</p>	205
miR-181c	<p>CGGAA<u>AUUTU</u>GCCAA<u>GGGUUUGGGG</u>GAACA<u>UUAACCU</u>GUCG  <u>GUGAGUUUGGC</u>AGCUCAGGCAAA<u>CCAUCG</u>ACC<u>GUUGAGUGG</u>            ACCU<u>GAGGCC</u>UUGGA<u>UUGCCAU</u>CCU</p>	206

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-182-as	GAGCUCUUGCCUCC <u>CCCCG</u> UUUU <u>UUGGCA</u> AUGGUA <u>GAA</u> CUCA CACUGGUGAGGUAACAGGAUCGGGUGGUUCUAGACUUGCCAA CUAUGGGCGAGGACUCAGCCGGCAC	207
miR-182	UUUU <u>UUGCA</u> AUGGUAGAA <u>CUCAC</u> ACUGGUGAGGUAAACAGGAU CCGGUGGUUCUAGACU <u>U</u> GGCAA <u>CU</u> AUGG	208
miR-183	CCGCAGAGUGGACUCCU <u>GUUCUGU</u> AU <u>GGC</u> ACUGGUAGAA UUAC <u>UG</u> UAACAGUCACAGUCACAGUCAGUGAAUUACCGAAAGGCCA UAAACAGAGCAGAGACAGAUCCACGA	209
miR-184-1	CCAGUCACGUCCCCU <u>AUC</u> ACUUUCCAGCCACGCUUUGGAC UGUAAGUGUUGGACGGAGAACUGAAAGGGUAAGGUAUUGA CCUU <u>U</u> CA <u>CU</u> UUCCAGCCAGCUUUGGACUGUAAGUGUU <u>G</u> GACGGAGAA <u>CU</u> GAUAAAGGUAGG	210
miR-184-2	AGGGGGGAGGGAUU <u>GG</u> AGAGAAAGGCAGUUCCUGAUGGUCC CCUCCCAGGGGCU <u>GG</u> CU <u>U</u> CCU <u>GG</u> UCCU <u>U</u> CCUCCCA AGGGAU <u>U</u> GGAGAGAAAGGCAGUUCCUGAUGGUCC <u>CC</u> CCCA GGGGCUGGCUUUCCU <u>U</u> CGGUCCUU	211
miR-185-1	UGCUUGUAACUU <u>U</u> CCAAAGAAUUCUCCUUUUGGGCUUUCUGG UUUUUUUUAAAGCCCAAGGUGAAUUUUUUGGGAAAGUUUGA GCU	212
miR-185-2	ACUUCCAAAGAAU <u>U</u> CCUCCUUUUGGGCUUUCUGGUUUUAUUU UAAGCCCAAGGUGAAUUUUUUGGGAAGU GGUCCGCUACCAUGACACAGUGAGACUCCGGGCUACAAC ACAGGACCCGGGGGCU <u>U</u> CGUACCCCU <u>U</u> CGU <u>U</u> GU <u>U</u> GU <u>U</u>	213
miR-186-1	GGGGCUGGCUUUCCU <u>U</u> CGGUCCUU	214
miR-186-2	ACUUCCAAAGAAU <u>U</u> CCUCCUUUUGGGCUUUCUGGUUUUAUUU UAAGCCCAAGGUGAAUUUUUUGGGAAGU	215
miR-187	GGUCCGCUACCAUGACACAGUGAGACUCCGGGCUACAAC ACAGGACCCGGGGGCU <u>U</u> CGUACCCCU <u>U</u> CGU <u>U</u> GU <u>U</u> GU <u>U</u> GCAGCCGGAGGGACGCAGGUCCGA	216

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')	SEC ID N°.
miR-188-1	<u>UGC</u> CCCUUCUCACAUCCCUUGCAU <u>GGUGGAGGGUGAG</u> GCUU UCUGAAACCCCUCCCAU <u>G</u> CGG <u>UUUGCAGGAUGGC</u> GAG CC	217
miR-188-2	<u>UC</u> CA <u>UCCCUUGCAUGGUGGAGGGUGAG</u> CUUUCUGAAAAC CCUCCCA <u>CAUGCAGGGUUUGCAGGA</u>	218
miR-189-1	CUGUCGAUU <u>GGACCCGCCUCCGGUGCCUACUGAG</u> CU <u>GAU</u> AU <u>CAGUU</u> CUCAUUUACACAC <u>UGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGG</u> AGUCGAGCCCUUGAGCAA	219
miR-189-2	<u>CUCGGUGCCUACUGAGCUGAUACAGUUCUCAUUU</u> JACACA CUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGAG	220
miR-190-1	UGCAGGCCUCUGUGUAU <u>UUGAUUUAUUAUAGGU</u> JUUAU UUAAUCCAA <u>CUAUAUCAAA</u> CAUAUCCUACAGUGUCUUGC	221
miR-190-2	<u>CUGUGUAUUGUUUGAUUAUUAGGU</u> JUUAUUAUCCA ACUAAUAIACAACAUAU <u>IUCUACAG</u> CGCUGGACAGCGGCAACGGAAUCCCAAAGCAGCUGUUGU CUCCAGGCAU <u>UCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGU</u> CCCCU <u>GCUC</u> UCCUGCCU	222
miR-191-1	AGCGGCAACGGAAUCCCAAAGCAGCUGUUGUCUCCAGAGC AUUCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCCU <u>GCU</u> CCGAGACCGAGUGCACAAGGCUCUUGACCUAUGAAUJGACAGC <u>CAGUCUCUGUCUCCCCUCUGGCUCGCAAUUCCAUAGG</u> UCAC AGGUAUGUUGCCCUCAAUGCCAG	223
miR-191-2	AGCGGCAACGGAAUCCCAAAGCAGCUGUUGUCUCCAGAGC AUUCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCCU <u>GCU</u> CCGAGACCGAGUGCACAAGGCUCUUGACCUAUGAAUJGACAGC <u>CAGUCUCUGUCUCCCCUCUGGCUCGCAAUUCCAUAGG</u> UCAC AGGUAUGUUGCCCUCAAUGCCAG	224
miR-192-2/3	AGCGGCAACGGAAUCCCAAAGCAGCUGUUGUCUCCAGAGC AUUCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGUCCCCU <u>GCU</u> CCGAGACCGAGUGCACAAGGCUCUUGACCUAUGAAUJGACAGC <u>CAGUCUCUGUCUCCCCUCUGGCUCGCAAUUCCAUAGG</u> UCAC AGGUAUGUUGCCCUCAAUGCCAG	225

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-192	<p>GCCGAGACCGAGUGCACAGGGCCUCUGACCUAUGAAUUGACAG</p> <p>CCAGUGCUCUCGUCUCCCCUCUGGCUGCCAAUUCCAUAGGUCA</p> <p>CAGGU AUGUUCGCCUCAUUGCCAGC</p> <p>CGAGG AUGGGAGCUGAGGGCCUGGGUCUUUUGGGCCGAGAU GA</p> <p>GGGUGUCGGAUCAACUGGCCUACAAGUCCCAAGUUCUUCGGCC</p> <p>CCC</p> <p>GCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGAGGGGUGUCGGAUCAACUGG</p>	226
miR-193-1	<p>CCUACAAGUCCAGU</p> <p>AUGGUGUUACAAGUGUAACAGCAACUCCAUUGUGGACUGUGU</p> <p>ACCAAUUCCAGUGGAGAUGCUGUUAUUUUGAUGGUUACCA</p> <p>A</p> <p>GUGUACAGCAACUCCAUUGGACUGUGUACCAAUUUCAGU</p> <p>GGAGUCUGUUAUUUUGAU</p> <p>AGCUUCCUUGGCUUAGCAGCACACAGAAUUAUUGGCACAGGGA</p> <p>AGCGAGUCUGCCAAUUAUUGGCUUGUCUCCAGGCAGGGUG</p> <p>GUG</p> <p>UAGCACACAGAAUUAUUGGCACAGGGAAGCGAGUCUGCCAA</p> <p>UAUUGGCUUGCGUCU</p> <p>CUAGAGCUUGAAUUGGAACUGCUGAGUGAAUUAAGGUAGUUUC</p> <p>AUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAACACAACAUAUAACC</p> <p>ACCCGAUUCACGGCAGUUAUCUGCUCC</p> <p>GUGAAUUAAGGUAGUUUAUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAA</p> <p>CACAACAUAUAAACCCACCCGAUUCAC</p>	227
miR-193-2	<p>CCC</p> <p>GCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGAGGGGUGUCGGAUCAACUGG</p>	228
miR-194-1	<p>CCUACAAGUCCAGU</p> <p>AUGGUGUUACAAGUGUAACAGCAACUCCAUUGUGGACUGUGU</p> <p>ACCAAUUCCAGUGGAGAUGCUGUUAUUUUGAUGGUUACCA</p> <p>A</p> <p>GUGUACAGCAACUCCAUUGGACUGUGUACCAAUUUCAGU</p> <p>GGAGUCUGUUAUUUUGAU</p> <p>AGCUUCCUUGGCUUAGCAGCACACAGAAUUAUUGGCACAGGGA</p> <p>AGCGAGUCUGCCAAUUAUUGGCUUGUCUCCAGGCAGGGUG</p> <p>GUG</p> <p>UAGCACACAGAAUUAUUGGCACAGGGAAGCGAGUCUGCCAA</p> <p>UAUUGGCUUGCGUCU</p> <p>CUAGAGCUUGAAUUGGAACUGCUGAGUGAAUUAAGGUAGUUUC</p> <p>AUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAACACAACAUAUAACC</p> <p>ACCCGAUUCACGGCAGUUAUCUGCUCC</p> <p>GUGAAUUAAGGUAGUUUAUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAA</p> <p>CACAACAUAUAAACCCACCCGAUUCAC</p>	229
miR-194-2	<p>CCC</p> <p>GCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGAGGGGUGUCGGAUCAACUGG</p>	230
miR-195-1	<p>CCUACAAGUCCAGU</p> <p>AUGGUGUUACAAGUGUAACAGCAACUCCAUUGUGGACUGUGU</p> <p>ACCAAUUCCAGUGGAGAUGCUGUUAUUUUGAUGGUUACCA</p> <p>A</p> <p>GUGUACAGCAACUCCAUUGGACUGUGUACCAAUUUCAGU</p> <p>GGAGUCUGUUAUUUUGAU</p> <p>AGCUUCCUUGGCUUAGCAGCACACAGAAUUAUUGGCACAGGGA</p> <p>AGCGAGUCUGCCAAUUAUUGGCUUGUCUCCAGGCAGGGUG</p> <p>GUG</p> <p>UAGCACACAGAAUUAUUGGCACAGGGAAGCGAGUCUGCCAA</p> <p>UAUUGGCUUGCGUCU</p> <p>CUAGAGCUUGAAUUGGAACUGCUGAGUGAAUUAAGGUAGUUUC</p> <p>AUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAACACAACAUAUAACC</p> <p>ACCCGAUUCACGGCAGUUAUCUGCUCC</p> <p>GUGAAUUAAGGUAGUUUAUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAA</p> <p>CACAACAUAUAAACCCACCCGAUUCAC</p>	231
miR-195-2	<p>CCC</p> <p>GCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGAGGGGUGUCGGAUCAACUGG</p>	232
miR-196-1	<p>CCUACAAGUCCAGU</p> <p>AUGGUGUUACAAGUGUAACAGCAACUCCAUUGUGGACUGUGU</p> <p>ACCAAUUCCAGUGGAGAUGCUGUUAUUUUGAUGGUUACCA</p> <p>A</p> <p>GUGUACAGCAACUCCAUUGGACUGUGUACCAAUUUCAGU</p> <p>GGAGUCUGUUAUUUUGAU</p> <p>AGCUUCCUUGGCUUAGCAGCACACAGAAUUAUUGGCACAGGGA</p> <p>AGCGAGUCUGCCAAUUAUUGGCUUGUCUCCAGGCAGGGUG</p> <p>GUG</p> <p>UAGCACACAGAAUUAUUGGCACAGGGAAGCGAGUCUGCCAA</p> <p>UAUUGGCUUGCGUCU</p> <p>CUAGAGCUUGAAUUGGAACUGCUGAGUGAAUUAAGGUAGUUUC</p> <p>AUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAACACAACAUAUAACC</p> <p>ACCCGAUUCACGGCAGUUAUCUGCUCC</p> <p>GUGAAUUAAGGUAGUUUAUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAA</p> <p>CACAACAUAUAAACCCACCCGAUUCAC</p>	233
miR-196a-1	<p>CCC</p> <p>GCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGAGGGGUGUCGGAUCAACUGG</p>	234

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-196a-2 (miR-196-2)	<p>UGCUCGCUCAGCUGAUCUGUGGCCUJAGGUAGUUUCAUGUUUGU            UGGGAUUGAGUUUGAACUCUGGCAACAAGAAACUGCCUGAGU            UACAUCAGUCGGUUUCGUCGAGGGC</p>	235
miR-196	<p>GUGAAUJAGGUAGUUUCAUGUUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAA            CACAACAACAUAACCCACCCGATUCCAC</p>	236
miR-196b	<p>ACUGGUCGGUAGUJAGGUAGUUUCUUGUUGGGAUCCAC            CUUUCUCGACAGCACGACACUGCCUUCAUUAUCUACAGUUG</p>	237
miR-197	<p>GCCUGGCCGGUAGAGAGGGCAGUGGGAGGUAAAGAGCUCUU            CACCUIACACCACCUUCUCCACCCAGCAUGGCC</p>	238
miR-197-2	<p>FUGCAUGUGUJAGUUAUGUGUGCAUGUGCAUGUGUJAGUGUA            JGAGUGCAUGCGUGUGUGC</p>	239
miR-198	<p>UCAUUGGUCCAGAGGGGAGAUAGGUUCCUGUGAUUUUUCCUU            CUUCUCUAUAGAAUAAAUGA</p>	240
miR-199a-1	<p>GCCAAACCAGUGUUCAGACUACCUUGUUCAGGAGGCUCUCAAU            GUGUACAGUAGUCUGGCACAUUGGUUJAGGC</p>	241
miR-199a-2	<p>AGGAAGCUUCUGGAGAUCCUUGCUCCGCCCCAGUGUUCAG            ACUACCUUGUUCAGGACAAUUGCCGUUGUACAGUAGUCUCGCACA</p>	242
miR-199b	<p>UUGGUJAGACUGGGCAAGGGAGAGCA            CCAAGGACACCCUCCACUCCGUCUACCCAGUGUUUAGACUUAU</p>	243
miR-199s	<p>CUGUUCAGGACUCCAAAUUGUACAGUAGUCUGCACAUUGGU            UAGGCUUGGCUGGGUJAGACCCUCGG            GCCAAACCAGUGUUCAGACUACCUUGUUCAGGAGGCUCUCAAU            GUGUACAGUAGUCUGGCACAUUGGUJAGGC</p>	244

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-200a	GCCGUGGCCAUCUACUGGGCAGCAUUGGAUGGAGUCAGGUC UCUAAUACUGCCUGGUAUUGAUGACGGC	245
miR-200b	CCAGCUCGGCAGCCGUGGCCAUCUJACUGGGCAGCAUUGGA UGGAGUCAGGUCUCUAAUACUGCCUGGUAUUGAUGACGGCGG AGCCUUGCAG	246
miR-200c	CCUCGUCUACCCAGCAGUGUJUGGGUGCGGUJUGGGAGUCU CUAAUACUGCCGGUAUUGAUGGAGG	247
miR-202	GUUCCUUUUUCCUAUGCAUAUCUUCUUGAGGAUCUGGCCU AAGAGGUUAAGGC AUGGAAG AUGGAGC GUGUUGGGACUCGGCGCUGGGUCCAGUGGUUCUUAACAGU UCAACAGUUCUGUAGCGCAAUUGUGAAAUGUJUAAGGACCCACU AGACCCGGCGGGCGGCACAGGA	248
miR-203	GGCUACAGUCUUUCUUCAGUGACUCGUGGACUCCUCCUUGU CAUCCU <u>AUGCCUGAGAAUAUUGAAGGAGGCGGGAAGGCAA</u> AGGACGUUCAUUGUCAUCUGGC	249
miR-204	AAAGAUCCUCAGACAAUCCAUUGUGCUUCUCUCCUUCADU CCACCGGAGUCUGUCUACAACCCAAACCAUAUUCAGUGGAGU GAAGUUCAGGAGGCAUGGAGCUGACA	250
miR-205	UGCUUCCCGAGGCCACAUGCUUCUUUAUUCGCCAUUUGGAU UACUJUGCUAUGGAAUGUAAGGAAGUGUGUGUJUCGGCAAG UG	251
miR-206-1	AGGCCACAUGCUUCUUUAUUCGCCAUUUGGAUUCUUGCU AUGGAAUGUAAGGAAGUGUGUGGUUU	252
miR-206-2		253

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3)*	SEC ID Nº.
miR-208	<p>UGACGGCGGAGCUUUUUGGCCCGGGUUUAUACCUUGAUGCUCACG  <u>UAUAAGACGAGCAAAAAGCUUUGGUCA</u></p>	254
miR-210	<p>ACCCGGCAGUGCCUCCAGGGCCAGGGCAGCCCCUGCCCCACCCGC  <u>ACACUGGCGUGCCCCAGACCCACUGUGCGUGAGACAGCGGCU</u>  <u>GAUCUGGCCUGGGCAGCGCGACCC</u></p>	255
miR-211	<p>UCACCUGGCCAUGUGACUUUGGGCCUCCCUUUGUCAUCCUU  <u>CGCCUAGGGCUCUGAGCAGGGCAGGGACAGCAAAGGGGUGCU</u>  <u>CAGUUGUACUUGCCACAGCACGGAG</u></p>	256
miR-212	<p>CGGGCACCCCCGGCCAGGACAGCGCGCCGCCACCUUGGCUUCUAG  <u>ACUGCUUACUGCCCCGGCCGCCUCAUAACAGUCUCCAGUCA</u>  <u>CGGCCACCGACGCCUGGCCCGCC</u></p>	257
miR-213-2	<p>CCUGUCAGAGAUUUUUUUAAGGUCACAUAACAUAUUC  <u>AUUGCUGUCGGUGGUUGAACUGUGUGGACAAAGCUCACUGAA</u>  <u>CAAUGAAUGCAACUGUGGCCCGCCUU</u></p>	258
miR-213	<p>GAGUUUGAGGUUGCUUCAGUGAACAUUCAAGCUCUGCGGUG  <u>AGUUUGGAAUUAUAUCAAAACCAUCGACCGUUGAUUGUACC</u>  <u>CUAUGGCUAACCAUCAUCUCC</u></p>	259
miR-214	<p>GGCCUGGCGGACAGAUUGUCAUUGUGUCUGCCUUGUCUACAC  <u>UUGCUGUGCAGACAUCGCCUCACCUGUACAGCAGGCACAGA</u>  <u>CAGGCAGUCACAUAGACAACCCAGCCU</u></p>	260
miR-215	<p>AUCAUUCAGAAUUGGUUAUACAGGAAA<u>AUGACCUAUGAAUUGA</u>  <u>CAGACAAUAUAGCUGAGUUUGUCUGUCAUUUCUUUAGGCCAA</u>  <u>UAUUCUGUAUGACUGUGCUACUCAA</u></p>	261

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-216	<u>GAUGGCUGUGAGUUGGCUDAUCUCAGCUGGCAACUGUGAGA</u> <u>UGUUCAUACA AUCCUCACAGUGGUCUCUGGGAUUAUGCUAA</u> <u>ACAGAGCAAUUUCUAGCCUCACGA</u> <u>AGUAUAUUUAUCAUAGUUUUUGAUGUCGAGAJACUGGCAU</u> <u>CAGGAACUGAUUGGAUAAGAUCAGUCACCAUCAGUUCCUAA</u> <u>UGCAUUGCCUUCAGCAUCUAAACAAG</u>	262
miR-217	<u>GUGAUAUUGUAGCGAGAUUUUCUGUUGUCUUGAUUCUAACCA</u> <u>UGUGGUUGCGAGGUUUGAGUAAACAUGGUUCCGUCAAAGCAC</u> <u>CAUGGAAAGCAGCGAGCUUUCUACA</u> <u>GACCAUGCGCUGCGGGCUUUCUUUGUGUCUUGAUUCUAACCA</u>	263
miR-218-1	<u>UGUGGUAGACGAUGGAAACCGAACAUGGUUCUGUCAAGCAC</u> <u>CGCGGAAAGCACCGUGCUCUCCUGCA</u> <u>CCGCCCGGGCCCGCGCUCUGAUUUGUCCAAACGCAAUUCUCG</u> <u>AGUCUAUGGCUCUCCGGCCGAGAGUUGAGUCUGGACGUCCCCGAG</u> <u>CCGCCCGCCCCAAAACUUCGAGCGGG</u>	264
miR-218-2	<u>CCGCCCGGGCCCGCGCUCUGAUUUGUCCAAACGCAAUUCUCG</u> <u>AGUCUAUGGCUCUCCGGCCGAGAGUUGAGUCUGGACGUCCCCGAG</u> <u>CCGCCCGCCCCAAAACUUCGAGCGGG</u>	265
miR-219	<u>CCGCCCGGGCCCGCGCUCUGAUUUGUCCAAACGCAAUUCUCG</u> <u>AGUCUAUGGCUCUCCGGCCGAGAGUUGAGUCUGGACGUCCCCGAG</u> <u>CCGCCCGCCCCAAAACUUCGAGCGGG</u>	266
miR-219-1	<u>ACUCAGGGGCUUCGGCCACUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUUGU</u> <u>ACGAGUCUGCGGCCAACCGAGAAUUGUGGCUUGGACAUUCUGUG</u> <u>GCUGAGCUCUCCGGG</u>	267
miR-219-2	<u>GACAGUGUGGCAUUGUAGGGCUCCACACCGUAUCUGACACUU</u> <u>UGGGCGAGGGCACCAUGCUGAAGGUGUUAUGAUGCGGUCUG</u> <u>GGAAACUCCUCACGGAUCUUAUCUGAUG</u>	268
miR-220		269

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-221	UGAACAUCCAGGUCUGGGGCAUGAACCCUGGCAUACA AUGUAG AUUUCUGUGUUCGUUAGGCAACAGCUACA UUGUCUGCUGGGU UUCAGGCUACCUAGGAAACAUGUUCUC	270
miR-222	GCUGCGGAAGGUGUAGGUAGCCUCAUUGGCUCAGUAGCCAG UGUAGAUCUGUCUUUCGUAAUACAGCAGCUACAUCUGGGCUAC UGGGUCUCUGAUGGCAUCUUCUAGCU	271
miR-223	CCUGGCCUCCUGCAGUCCACGCUCGCCGUGUAUUGACAA GCU GAGUUGGACACUCCAUUGUGGUA GAGUGUCAGUUGUCA AUA CCCCAAGUGCGGCACAUGCUUACCCAG	272
miR-224	GGCUUUCAAAGUCACUAUGGGUUCGGUUAUGAUGAUUGU GCAUUGUJUCAA A AUGGUGCCCUAGUGACUACAAAGCCC CAAUCUCCUUAUCAUGGUAUUGAUUUAUGAGUUCUCCU	273
miR-294-1 (chr16)	UUUGUGUGAGAGAA GAUA	274
miR-296	AGGACCCUJCCAGAGGGCCCCCUCAAUCCUGUUGGCUAA UUCAGAGGGUUGGUGGAGGCUUCUCCUGAAGGGCUCU	275
miR-299	AAGAAUUGGUUAACCGUCCACACAUAUUGAUAUGUAUG UGGGAUGGUA AACCGCUUCU	276
miR-301	ACUGCUAACGAAUGCCUCUGACUUAUUGCACUACUGUACUUU ACAGCUAGCAGUGCAAUAGUAUUGUCA AAGCAUCUGAAAGCA GG	277
miR-302a	CCACCACUAAACGUGGAGUACUUGCUUUGAAACUAA GAA GUAAGUCUCCAUUGUUGGUGAUGG	278

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID N°.
miR-302b	GCUCCCUUCAA <u>CUUUACAUGGAAGUGCUUUUCUGACUUUA</u> AAAGUUAAGUGCUUCCAU <u>GUUUUA</u> GUAGGAGU	279
miR-302c	CCUUUGCUUUAA <u>CAUGGGGUACCUUGUGUGAAACA</u> AAAAG UAAAGUGCUUCCAU <u>GUUUACA</u> GUGGAGG	280
miR-302d	CCUCUACUUAA <u>CAUGGAGGCACUUGCUGUGACAUGACA</u> AAA AUAAGUGCUUCCAU <u>GUUUJUGAGUGUGG</u>	281
miR-320	GCUUCGCUCC <u>CCUCCGCUUCUUCUCCCGGUUCUCCCGGAGU</u> CGGAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGAAAAGGAUGAGGU	282
miR-321	UUGGCCUCCUAAGCCAGGGAU <u>UUGGGUUCGAGUCCCA</u> CCCCG GGGUAAAGAAAGGCCGA	283
miR-323	UUUGGUACUU <u>GGAGAGAGUGGUCCGUGGCGGUUCGUUUUAU</u> UUUUGGCGCA <u>CAUUACA</u> CGGUCGACCUCUUUGCAGUAUCUAA UC	284
miR-324	CUGACUAUGCCUCC <u>CCGCAUCCCUA</u> GGGCAUUUGGUGUAAG CUGGAGAC <u>CCACU</u> GCCCA <u>GGUCUGUGGGGUUGUA</u> GUC	285
miR-325	AUACAGUGCUUGGUUCCUA <u>GUAGGUUCCAGUA</u> AGUGUUUGU GACAUAAUUUGUUUA <u>UUGAGGACCUCCUA</u> UCAAUCAAGCACU GUGCUAGGCUCUGG	286
miR-326	CUCAUCUGUCUGUUGGGCU <u>GAGGCA</u> GGGCCUUUGUGAAAGC GGGUGGUGCUCA <u>GAUCGCCUCUGGGCCUUC</u> CCUCCAGCCCCGA GGCGGAUUCA	287

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-328	UGGAGUGGGGGGCAGGAGGGGCUACGGGAGAAAGUGCAUAC AGCCCCUGGCCUCUCUGCCCUUCCGGUCCCCUG	288
miR-330	CUUUGCGGAUCAUGCCUCUCUGGCCUCUGUGCCUCUAGGCUCU GCAAGAUCAACCGAGCAAAAGCACACGGCCUCGACAGAGGGCAG CGCUCUGCCC	289
miR-331	GAGUUUGGUUUUGUUUGGGUUUGUUUCUAGGUUUGGUCCCCAGG GAUCCCCAGAUCAAACCAAGCCCCUGGGCCUUAUCCUAGAAACCAA CCUAAGGUC	290
miR-335	UGUUUUGAGGGGGUJCAAGAGCAAUAACGAAAAUUGUUUGU CAUAAACCGUUUUAUUAUUGCCUCCUGACCUCUCUCAUUU GCUAUUUA	291
miR-337	GUAGUCAGUAGUUGGGGGUGGGAACGGCUUCAUACAGGAGU UGAUGCACAGUUAUCCAGCUCCUUAUAUGAUGCCUUUUCUUCAU CCCCUJCAA	292
miR-338	UCUCCAACAUAUCCUGGUCUGAGUGAUGACUCAGGGGACU CCAGCAUCAGUGAUUUUGUUAGAAGA	293
miR-339	CGGGGGCCCGCUCUCCUUGUCCUCCAGGAGCUCACGUGUGCC UGCCUGUGAGCGCCUCGACGACAGAGCCGGCCCGCCCCAGU GUCUGCGC	294
miR-340	UUGUACCUGGUGUGAUUAUAAAGCAAUGAGACUGAUJUGUCAU AUGUCGUUUGUGGGAUCCGUCUCAGUUAUUUAUAGCCCAUAC CUGGUUUCUUA	295

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
miR-342	GAAACUGGGCUCAAGGUGAGGGGUGCUAUCUGUGAUUGAGGG ACAUGGUUAAUGGAAUUGUCUCACACAGAAAUCCGCCCCGUC ACCUJGGCCUACUUA	296
miR-345	ACCCAAACCCUAGGUCUGCUGACUCCUAGUCCAGGGCUCGUG AUGGCUUGGUGGCCCUCAAACGAGGGGUCUGGAGGCCUUGGGUU UGAAUUCGACAGC	297
miR-346	GUCUGUCUGCCCGCAUGCCUGCCUCUCUGUUGCUCUGAAGGA GGCAGGGCUGGGCCUGCAGCUGCCUGGGCAGAGCGGCCUCCU GC	298
miR-367	CCAUUACUGUUCUAAUAUGCAAACUCUGUUGAAUAUAAAUUG GAUUGCACUUUAGCAUUGGUAUGG	299
miR-368	AAAAGGUGGAUJUCCUUCUAUGUUUAUGUUUAUUAUGGUUA AACAUAGAGGAAAUUCCACGUUUU	300
miR-369	UUGAAGGGAGAUCCGCCGUGUUAUAUCCGCUUUAUUGACUUC GAAUAAUACAUGGUUGAUCUUUUCUCAG	301
miR-370	AGACAGAGAGCCAGGUACAAGUCUCUGCAGUACACAGCUCA CGAGUGCCUGCUGGGGUGGAACCCUGGUCUGUCU	302
miR-371	GUGGCACUCAAACUGUGGGGACUUUCUGCUCUCUGGUGAA AGUGCCGCCAUCUUUUGAGUGUUAAC	303
miR-372	GUGGGCCUCAA AUGUGGAGCACUAUUCUGAUGUCCAAUGGGA AAGUGCUGCGACAUUUGAGCGGUCAC	304

Nombre del Precursor	Secuencia (5' a 3')*	SEC ID Nº.
<i>miR-373</i>	GGGAUACUCAA <u>AAU</u> GGGGGGCCUUUCCUUUUUGUCUGUACUG GGAA <u>GUGCUUC</u> GAUUUUUGGGGUGUCCC	305
<i>miR-374</i>	UACAUCGGCCAU <u>UAUAUAACA</u> ACCUGAUAAGUGUUAUAGCAC UUAUCAGAUUGUAUU <u>GUAAUU</u> GUCUGUGUA	306
<i>miR-hes1</i>	AUGGAGCUGCCUCA <u>CCCUGUGGGCCUCA</u> AAUGUGGAGGAACUA UUCUGAUGUCCAAGUGGAAAGUGCUGCGACA <u>UUUGAGCGG</u> UCA CCGGUGACGCCCCAUAUCA	307
<i>miR-hes2</i>	GCAUCCCCUCA <u>GCCUGUGGCACUCA</u> AAACUGUGGGGGCCACUUU CUGCUCUCUGGUGAAAGUGCCCGCCACUCUUUUGAGUGUUACCG. CUUGAGAAAGACUCAACC	308
<i>miR-hes3</i>	CGAGGAGCUCAUACUGGGGAUACUCAAA <u>AAU</u> GGGGGCGCUUCC UUUUUGUCUGUUACUGGGAAAGUGCUCCGAUUUU <u>GGGGUGUCC</u> CUGUUUGAGUAGGGCAUC	309
* Una secuencia subrayada dentro de una secuencia precursora corresponde a un transcrito de miR procesado maduro (véase Tabla 1b). Algunas secuencias precursoras tienen dos secuencias subrayadas que indican dos miR maduros diferentes que derivan del mismo precursor. Todas las secuencias son humanas.		

ES 2 547 805 T3

Tabla 1b- Secuencias de microARN maduro humano.

Nombre de miARN Maduro	Secuencia de miARN Maduro (5' a 3')	SEC ID N°	microARN precursor correspondiente; véase Tabla 1a
<i>let-7a</i>	ugagguaguagguuguauaguu	310	<i>let-7a-1; let-7a-2; let-7a-3; let-7a-4</i>
<i>let-7b</i>	ugagguaguagguuguguguu	311	<i>let-7b</i>
<i>let-7c</i>	ugagguaguagguuguauaguu	312	<i>let-7c</i>
<i>let-7d</i>	agagguaguagguugcauagu	313	<i>let-7d; let-7d-v1</i>
<i>let-7e</i>	ugagguaggagguuguauagu	314	<i>let-7e</i>
<i>let-7f</i>	ugagguaguagauuguauaguu	315	<i>let-7f-1; let-7f-2-1; let-7f-2-2</i>
<i>let-7g</i>	ugagguaguaguuuguacagu	316	<i>let-7g</i>
<i>let-7i</i>	ugagguaguaguuugugcu	317	<i>let-7i</i>
<i>miR-1</i>	uggaauguaaagaaguaugua	318	<i>miR-1b; miR-1b-1; miR-1b-2</i>
<i>miR-7</i>	uggaagacuagugauuuuguu	319	<i>miR-7-1; miR-7-1a; miR-7-2; miR-7-3</i>
<i>miR-9</i>	ucuuugguuaucuagcuguauga	320	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-9*</i>	uaaagcuagauaacgaaagu	321	<i>miR-9-1; miR-9-2; miR-9-3</i>
<i>miR-10a</i>	uaccugugaauccgaauuugug	322	<i>miR-10a</i>
<i>miR-10b</i>	uaccugugaauccgaauuugu	323	<i>miR-10b</i>
<i>miR-15a</i>	uagcagcacauaauuguuugug	324	<i>miR-15a; miR-15a-2</i>
<i>miR-15b</i>	uagcagcacaucauguuuaca	325	<i>miR-15b</i>
<i>miR-16</i>	uagcagcacguaaaauuugcg	326	<i>miR-16-1; miR-16-2; miR-16-13</i>
<i>miR-17-5p</i>	caaagugcuuacagugcagguagu	327	<i>miR-17</i>
<i>miR-17-3p</i>	acugcagugaaggcacuugu	328	<i>miR-17</i>
<i>miR-18</i>	uaaggugcaucuagugcagaua	329	<i>miR-18; miR-18-13</i>
<i>miR-19a</i>	ugugcaaaucuaugcaaaacuga	330	<i>miR-19a; miR-19a-13</i>
<i>miR-19b</i>	ugugcaaaucuaugcaaaacuga	331	<i>miR-19b-1; miR-19b-2</i>
<i>miR-20</i>	uaaagugcuuauagugcaggua	332	<i>miR-20 (miR-20a)</i>
<i>miR-21</i>	uagcuuaucaugacugauguuga	333	<i>miR-21; miR-21-17</i>
<i>miR-22</i>	aagcugccagugaagaacugu	334	<i>miR-22</i>
<i>miR-23a</i>	aucacauugccagggauuucc	335	<i>miR-23a</i>
<i>miR-23b</i>	aucacauugccagggauuaccac	336	<i>miR-23b</i>
<i>miR-24</i>	uggcucaguucagcaggaacag	337	<i>miR-24-1; miR-24-2; miR-24-19; miR-24-9</i>
<i>miR-25</i>	cauugcacuugucucggucuga	338	<i>miR-25</i>
<i>miR-26a</i>	uucagaauuaccaggauaggcu	339	<i>miR-26a; miR-26a-1; miR-26a-2</i>
<i>miR-26b</i>	uucagaauuaccaggauaggu	340	<i>miR-26b</i>
<i>miR-27a</i>	uucacaguggcuaguuccgcc	341	<i>miR-27a</i>
<i>miR-27b</i>	uucacaguggcuaguucug	342	<i>miR-27b-1; miR-27b-2</i>
<i>miR-28</i>	aaggagcucacagucuauugag	343	<i>miR-28</i>
<i>miR-29a</i>	cuagcaccuucugaaauucgguu	344	<i>miR-29a-2; miR-29a</i>

ES 2 547 805 T3

<i>miR-29b</i>	uagcacc <u>auuu</u> gaaucagu	345	<i>miR-29b-1; miR-29b-2</i>
<i>miR-29c</i>	uagcacc <u>auuu</u> gaauc <u>g</u> guua	346	<i>miR-29c</i>
<i>miR-30a-5p</i>	ugu <u>aaaca</u> uccucgacuggaagc	347	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30a-3p</i>	cuuucagucggaug <u>uu</u> gcagc	348	<i>miR-30a</i>
<i>miR-30b</i>	ugu <u>aaaca</u> uccuacacucagc	349	<i>miR-30b-1; miR-30b-2</i>
<i>miR-30c</i>	ugu <u>aaaca</u> uccuacacucagc	350	<i>miR-30c</i>
<i>miR-30d</i>	ugu <u>aaaca</u> ucccgcaggaag	351	<i>miR-30d</i>
<i>miR-30e</i>	ugu <u>aaaca</u> uccuagacugga	352	<i>miR-30e</i>
<i>miR-31</i>	ggcaag <u>aug</u> cuggc <u>au</u> agcug	353	<i>miR-31</i>
<i>miR-32</i>	uauugc <u>acau</u> uacua <u>ag</u> uugc	354	<i>miR-32</i>
<i>miR-33</i>	gug <u>cau</u> ugu <u>ag</u> u <u>g</u> cauug	355	<i>miR-33; miR-33b</i>
<i>miR-34a</i>	uggcag <u>ug</u> uc <u>uu</u> agcug <u>gu</u> uu	356	<i>miR-34a</i>
<i>miR-34b</i>	aggcag <u>ug</u> uc <u>uu</u> agcug <u>au</u> ug	357	<i>miR-34b</i>
<i>miR-34c</i>	aggcag <u>ug</u> uc <u>uu</u> agcug <u>au</u> ug	358	<i>miR-34c</i>
<i>miR-92</i>	uauugc <u>acu</u> ug <u>ucc</u> ggcc <u>u</u> gu	359	<i>miR-92-2; miR-92-1</i>
<i>miR-93</i>	aaag <u>ug</u> c <u>u</u> g <u>u</u> ccgucag <u>gu</u> ag	360	<i>miR-93-1; miR-93-2</i>
<i>miR-95</i>	uucaacgg <u>u</u> auuu <u>au</u> gagca	361	<i>miR-95</i>
<i>miR-96</i>	uuuggc <u>acu</u> agc <u>acau</u> uuuugc	362	<i>miR-96</i>
<i>miR-98</i>	ugag <u>gu</u> ag <u>ua</u> ag <u>uu</u> g <u>uu</u>	363	<i>miR-98</i>
<i>miR-99a</i>	aacc <u>cu</u> ag <u>au</u> ccg <u>au</u> cuug <u>u</u> g	364	<i>miR-99a</i>
<i>miR-99b</i>	cacc <u>cu</u> ag <u>au</u> accg <u>ac</u> cuug <u>u</u> g	365	<i>miR-99b</i>
<i>miR-100</i>	uacag <u>u</u> acug <u>au</u> aac <u>u</u> gag	366	<i>miR-100</i>
<i>miR-101</i>	uacag <u>u</u> acug <u>au</u> aac <u>u</u> gag	367	<i>miR-101-1; miR-101-2</i>
<i>miR-103</i>	agcag <u>cau</u> guacaggg <u>cu</u> au <u>ga</u>	368	<i>miR-103-1</i>
<i>miR-105</i>	uc <u>aaa</u> ugcucagacucc <u>u</u> gu	369	<i>miR-105</i>
<i>miR-106-a</i>	aaaag <u>u</u> gcuacagucag <u>gu</u> agc	370	<i>miR-106-a</i>
<i>miR-106-b</i>	uaaag <u>u</u> gcuacagucag <u>au</u>	371	<i>miR-106-b</i>
<i>miR-107</i>	agcag <u>cau</u> guacaggg <u>cu</u> au <u>ca</u>	372	<i>miR-107</i>
<i>miR-122a</i>	uggag <u>u</u> guc <u>aa</u> ugg <u>uu</u> gu	373	<i>miR-122a-1; miR-122a-2</i>
<i>miR-124a</i>	uu <u>agg</u> cagcgg <u>u</u> g <u>aa</u> ug <u>cca</u>	374	<i>miR-124a-1; miR-124a-2; miR-124a-3</i>
<i>miR-125a</i>	ucccugagacc <u>uu</u> aac <u>u</u> gug	375	<i>miR-125a-1; miR-125a-2</i>
<i>miR-125b</i>	ucccugagacc <u>ua</u> ac <u>u</u> guga	376	<i>miR-125b-1; miR-125b-2</i>
<i>miR-126*</i>	cauu <u>uu</u> acuuu <u>g</u> gucg <u>u</u> g	377	<i>miR-126-1; miR-126-2</i>
<i>miR-126</i>	ucguaccgugag <u>uu</u> aac <u>u</u> g	378	<i>miR-126-1; miR-126-2</i>
<i>miR-127</i>	ucggauccgucugag <u>cu</u> gg <u>cu</u>	379	<i>miR-127-1; miR-127-2</i>
<i>miR-128a</i>	ucacag <u>u</u> g <u>aa</u> ccguc <u>uu</u> uu	380	<i>miR-128; miR-128a</i>
<i>miR-128b</i>	ucacag <u>u</u> g <u>aa</u> ccguc <u>uu</u> uc	381	<i>miR-128b</i>
<i>miR-129</i>	cuuuu <u>g</u> cg <u>u</u> g <u>g</u> cuugc	382	<i>miR-129-1; miR-129-2</i>

ES 2 547 805 T3

<i>miR-130a</i>	cagugcaauguuaaaagggc	383	<i>miR-130a</i>
<i>miR-130b</i>	cagugcaaugaugaagggc	384	<i>miR-130b</i>
<i>miR-132</i>	uaacagucucacagcgaugucg	385	<i>miR-132-1</i>
<i>miR-133a</i>	uuggucuccuuaaccagcugu	386	<i>miR-133a-1; miR-133a-2</i>
<i>miR-133b</i>	uuggucuccuuaaccagcua	387	<i>miR-133b</i>
<i>miR-134</i>	ugugacugguugaccagaggg	388	<i>miR-134-1; miR-134-2</i>
<i>miR-135a</i>	uauggcuuuuuauuccuauugua	389	<i>miR-135a; miR-135a-2 (miR-135-2)</i>
<i>miR-135b</i>	uauggcuuuucauuccuauugug	390	<i>miR-135b</i>
<i>miR-136</i>	acuccauuuuuugaugaugga	391	<i>miR-136-1; miR-136-2</i>
<i>miR-137</i>	uauugcuuaagaauacgcguag	392	<i>miR-137</i>
<i>miR-138</i>	agcugguguugugaauc	393	<i>miR-138-1; miR-138-2</i>
<i>miR-139</i>	ucuacagugcacgugucu	394	<i>miR-139</i>
<i>miR-140</i>	agugguuuuaccuauugguag	395	<i>miR-140; miR-140as; miR-140s</i>
<i>miR-141</i>	aacacugucugguaaagaugg	396	<i>miR-141-1; miR-141-2</i>
<i>miR-142-3p</i>	uguaguguuuuccuacuuuauugga	397	<i>miR-142</i>
<i>miR-142-5p</i>	cauaaaguagaagcacuac	398	<i>miR-142</i>
<i>miR-143</i>	ugagaugaagcacuguagcuca	399	<i>miR-143-1</i>
<i>miR-144</i>	uacaguauagaugauguacuag	400	<i>miR-144-1; miR-144-2</i>
<i>miR-145</i>	guccaguuuuuccaggaaucccuu	401	<i>miR-145-1; miR-145-2</i>
<i>miR-146</i>	ugagaacugaauuccauggguu	402	<i>miR-146-1; miR-146-2</i>
<i>miR-147</i>	guguguggaaaugcuucugc	403	<i>miR-147</i>
<i>miR-148a</i>	ucagugcacuacagaacuuugu	404	<i>miR-148a (miR-148)</i>
<i>miR-148b</i>	ucagugcaucacagaacuuugu	405	<i>miR-148b</i>
<i>miR-149</i>	ucuggcuccgugucuucacucc	406	<i>miR-149</i>
<i>miR-150</i>	ucuccaaccuuguaaccagug	407	<i>miR-150-1; miR-150-2</i>
<i>miR-151</i>	acuagacugaagcuccuugagg	408	<i>miR-151</i>
<i>miR-152</i>	ucagugcaugacagaacuugg	409	<i>miR-152-1; miR-152-2</i>
<i>miR-153</i>	uugcauagucacaaaaguga	410	<i>miR-153-1-1; miR-153-1-2; miR-153-2-1; miR-153-2-2</i>
<i>miR-154</i>	uagguuauccguguugccuucg	411	<i>miR-154-1; miR-154-2</i>
<i>miR-154*</i>	aaucacuacacggguugaccuauu	412	<i>miR-154-1; miR-154-2</i>
<i>miR-155</i>	uuauugcuauucgugauagggg	413	<i>miR-155</i>
<i>miR-181a</i>	aacauucaacgcugucggugagu	414	<i>miR-181a</i>
<i>miR-181b</i>	aacauucauugcugucgguggguu	415	<i>miR-181b-1; miR-181b-2</i>
<i>miR-181c</i>	aacauucaaccugucggugagu	416	<i>miR-181c</i>
<i>miR-182</i>	uuuggcaaugguagaacucaca	417	<i>miR-182; miR-182as</i>
<i>miR-182*</i>	ugguucuagacuugccaacua	418	<i>miR-182; miR-182as</i>
<i>miR-183</i>	uauggcacugguagaauucacug	419	<i>miR-183</i>

ES 2 547 805 T3

<i>miR-184</i>	uggacggagaacugauaaggggu	420	<i>miR-184-1; miR-184-2</i>
<i>miR-185</i>	uggagagaaaggcaguuc	421	<i>miR-185-1; miR-185-2</i>
<i>miR-186</i>	caaagaauucuccuuuugggcuu	422	<i>miR-186-1; miR-186-2</i>
<i>miR-187</i>	ucgugucuuguguugcagccg	423	<i>miR-187</i>
<i>miR-188</i>	caucccuugcaugguggaggggu	424	<i>miR-188</i>
<i>miR-189</i>	gugccuacugagcugauaucagu	425	<i>miR-189-1; miR-189-2</i>
<i>miR-190</i>	ugauauguuugauauuuaggu	426	<i>miR-190-1; miR-190-2</i>
<i>miR-191</i>	caacggaaucacaaaagcagcu	427	<i>miR-191-1; miR-191-2</i>
<i>miR-192</i>	cugaccuauagaauugacagcc	428	<i>miR-192</i>
<i>miR-193</i>	aacuggccuacaaagucccag	429	<i>miR-193-1; miR-193-2</i>
<i>miR-194</i>	uguaacagcaacuccaugugga	430	<i>miR-194-1; miR-194-2</i>
<i>miR-195</i>	uagcagcacagaaauauggc	431	<i>miR-195-1; miR-195-2</i>
<i>miR-196a</i>	uagguaguuucauguuguugg	432	<i>miR-196a; miR-196a-2 (miR196-2)</i>
<i>miR-196b</i>	uagguaguuuuccuguugg	433	<i>miR-196b</i>
<i>miR-197</i>	uucaccaccuuccaccaccagc	434	<i>miR-197</i>
<i>miR-198</i>	gguccagaggggagauagg	435	<i>miR-198</i>
<i>miR-199a</i>	cccaguguucagacuaccuguuc	436	<i>miR-199a-1; miR-199a-2</i>
<i>miR-199a*</i>	uacaguagucugcacauugguu	437	<i>miR-199a-1; miR-199a-2; miR-199s; miR-199b</i>
<i>miR-199b</i>	cccaguguuuagacuauucuguuc	438	<i>miR-199b</i>
<i>miR-200a</i>	uaacacugucugguaacgaugu	439	<i>miR-200a</i>
<i>miR-200b</i>	cucuaauacugccugguaaugaug	440	<i>miR-200b</i>
<i>miR-200c</i>	aauacugccgggaaaugaugga	441	<i>miR-200c</i>
<i>miR-202</i>	agagguauagggcaugggaaga	442	<i>miR-202</i>
<i>miR-203</i>	gugaaauguuuaggaccacuag	443	<i>miR-203</i>
<i>miR-204</i>	uucccuuugucauccuugccu	444	<i>miR-204</i>
<i>miR-205</i>	uccuucuuuccaccggagucug	445	<i>miR-205</i>
<i>miR-206</i>	uggaauguuaaggaagugugugg	446	<i>miR-206-1; miR-206-2</i>
<i>miR-208</i>	auaagacgagcaaaaagcuugu	447	<i>miR-208</i>
<i>miR-210</i>	cugugcgugugacagcggcug	448	<i>miR-210</i>
<i>miR-211</i>	uucccuuugucauccuugccu	449	<i>miR-211</i>
<i>miR-212</i>	uaacagucuccagucacggcc	450	<i>miR-212</i>
<i>miR-213</i>	accaucgaccguugauuguacc	451	<i>miR-213</i>
<i>miR-214</i>	acagcaggcacagacaggcag	452	<i>miR-214</i>
<i>miR-215</i>	augaccuauagaauugacagac	453	<i>miR-215</i>
<i>miR-216</i>	uaaucucagcuggcaacugug	454	<i>miR-216</i>
<i>miR-217</i>	uacugcaucaggaacugauuggau	455	<i>miR-217</i>
<i>miR-218</i>	uugugcuugaucuaaccaugu	456	<i>miR-218-1; miR-218-2</i>

ES 2 547 805 T3

<i>miR-219</i>	ugauuguccaaacgcaauucu	457	<i>miR-219; miR-219-1; miR-219-2</i>
<i>miR-220</i>	ccacaccguaucugacacuuu	458	<i>miR-220</i>
<i>miR-221</i>	agcuacaauugucugcugguuuc	459	<i>miR-221</i>
<i>miR-222</i>	agcuacaucuggcuacugggucuc	460	<i>miR-222</i>
<i>miR-223</i>	ugucaguuugucaaaauacccc	461	<i>miR-223</i>
<i>miR-224</i>	caagucacuagugguuccguuuu	462	<i>miR-224</i>
<i>miR-296</i>	agggccccccucaaauccugu	463	<i>miR-296</i>
<i>miR-299</i>	ugguuuaccguccacauacau	464	<i>miR-299</i>
<i>miR-301</i>	cagugcaauaguauugucaaaagc	465	<i>miR-301</i>
<i>miR-302a</i>	uaagugcuuccauguuugguga	466	<i>miR-302a</i>
<i>miR-302b*</i>	acuuuaacauggaagugcuuucu	467	<i>miR-302b</i>
<i>miR-302b</i>	uaagugcuuccauguuuaguag	468	<i>miR-302b</i>
<i>miR-302c*</i>	uuuaacauggggguaccugcug	469	<i>miR-302c</i>
<i>miR-302c</i>	uaagugcuuccauguuucagugg	470	<i>miR-302c</i>
<i>miR-302d</i>	uaagugcuuccauguuugagugu	471	<i>miR-302d</i>
<i>miR-320</i>	aaaagcuggguugagagggcgaa	472	<i>miR-320</i>
<i>miR-321</i>	uaagccagggauuguggguuc	473	<i>miR-321</i>
<i>miR-323</i>	gcacauuacacggucgaccucu	474	<i>miR-323</i>
<i>miR-324-5p</i>	cgcaucccuagggaucuggugu	475	<i>miR-324</i>
<i>miR-324-3p</i>	ccacugcccaggugcugcugg	476	<i>miR-324</i>
<i>miR-325</i>	ccuaguagguguccaguaagu	477	<i>miR-325</i>
<i>miR-326</i>	ccucugggcccuuccuccag	478	<i>miR-326</i>
<i>miR-328</i>	cuggccucucugcccuuccgu	479	<i>miR-328</i>
<i>miR-330</i>	gcaaagcacacggccugcagaga	480	<i>miR-330</i>
<i>miR-331</i>	gccccugggccuauccuagaa	481	<i>miR-331</i>
<i>miR-335</i>	ucaagagcauaaacgaaaaugu	482	<i>miR-335</i>
<i>miR-337</i>	uccagcuccuauaugauccuuu	483	<i>miR-337</i>
<i>miR-338</i>	uccagcaucagugauuuuguuga	484	<i>miR-338</i>
<i>miR-339</i>	ucccuguccuccaggagcuca	485	<i>miR-339</i>
<i>miR-340</i>	uccgucucaguuacuuuauagcc	486	<i>miR-340</i>
<i>miR-342</i>	ucucacacagaaaucgcacccguc	487	<i>miR-342</i>
<i>miR-345</i>	ugcugacuccuaguccagggc	488	<i>miR-345</i>
<i>miR-346</i>	ugucugcccgaugccugccucu	489	<i>miR-346</i>
<i>miR-367</i>	aaauugcacuuuagcaaugguga	490	<i>miR-367</i>
<i>miR-368</i>	acauagaggaaauuccacguuu	491	<i>miR-368</i>
<i>miR-369</i>	aaauuacaugguugaucuuu	492	<i>miR-369</i>
<i>miR-370</i>	gccugcugggguggaaccugg	493	<i>miR-370</i>
<i>miR-371</i>	gugccgccaucuuuugagugu	494	<i>miR-371</i>

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

La presente invención abarca métodos para diagnosticar si un sujeto tiene un cáncer sólido, que comprende medir el nivel de al menos un primer producto génico miR-146 en una muestra de ensayo del sujeto y comparar el nivel del producto génico de miR en la muestra de ensayo con el nivel correspondiente del producto génico de miR en una muestra de control. Como se usa en la presente memoria un "sujeto" puede ser cualquier mamífero que tenga, o se sospeche que tiene, un cáncer sólido.

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

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

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

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

También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR medido en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-125b-1, miR-125b-2, miR-145, miR-21 y combinaciones de los mismos.

En una realización de la presente invención y el miR-146 y el al menos un producto génico adicional de miR se selecciona del grupo que consiste en miR-21; miR-29b-2, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-10b, miR-145, miR-181a, miR-140, miR-213, miR-29a prec, miR-181b-1, miR-199b, miR-29b-1, miR-130a, miR-155, let-7a-2, miR-205, miR-29c, miR-224, miR-100, miR-31, miR-30c, miR-17-5p, miR-210, miR-122a, miR-16-2 y combinaciones de los mismos se usan para diagnosticar el cáncer de mama.

También se divulgan en la presente memoria métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de mama y el al menos un producto génico de miR no es miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de

- mama y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-145, miR-21, miR-155, miR-10b, miR-125b-1, miR-125b-2, let7a-2, let7a-3, let-7d, miR-122a, miR-191, miR-206, miR-210, let-7i, miR-009-1 (miR131-1), miR-34 (miR-170), miR-102 (miR-29b), miR-123 (miR-126), miR-140-as, miR-125a, miR-194, miR-204, miR-213, let-7f-2, miR-101, miR-128b, miR-136, miR-143, miR-149, miR-191, miR-196-1, miR-196-2, miR-202, miR-103-1, o miR-30c.
- 5 Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-125b-1, let-7a-2, let-7i, miR-100, let-7g, miR-31, miR-32a-1, miR-33b, miR-34a-2, miR-101-1, miR-135-1, miR-142as, miR-142s, miR-144, miR-301, miR-29c, miR-30c, miR-106a, o miR-29b-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-159-1 o miR-192. Como alternativa, el
- 10 cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el
- 15 cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de mama y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.
- 20 También se desvelan métodos en los que el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-24-1, miR-29b-2, miR-20a, miR-10a, miR-32, miR-203, miR-106a, miR-17-5p, miR-30c, miR-223, miR-126\*, miR-128b, miR-21, miR-24-2, miR-99b prec, miR-155, miR-213, miR-150, miR-107, miR-191, miR-221, miR-9-3 y combinaciones de los mismos. Como
- 25 alternativa el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR 159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el
- 30 cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de colon y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.
- 35 También se desvelan en la presente memoria métodos en los que el cáncer sólido es cáncer de pulmón y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-21, miR-205, miR-200b, miR-9-1, miR-210, miR-148, miR-141, miR-132, miR-215, miR-128b, let-7g, miR-16-2, miR-129-1/2 prec, miR-126\*, miR-142-as, miR-30d, miR-30a-5p, miR-7-2, miR-199a-1, miR-127, miR-34a prec, miR-34a, miR-136, miR-202,
- 40 miR-196-2; miR-199a-2, let-7a-2, miR-124a-1, miR-149, miR-17-5p, miR-196-1 prec, miR-10a, miR-99b prec, miR-196-1, miR-199b, miR-191, miR-195, miR-155 y combinaciones de los mismos. Como alternativa el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el
- 45 cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-191, miR-126\*, miR-210, miR-155, miR-143, miR-205, miR-126, miR-30a-5p, miR-140, miR-214, miR-218-2, miR-145, miR-106a, miR-192, miR-203, miR-150, miR-220, miR-192, miR-224, miR-24-2, miR-212, miR-9, miR-17, miR-124a-1, miR-95, miR-198, miR-216, miR-219-1, miR-197, miR-125a, miR-26a-1, miR-146, miR-199b, let7a-2, miR-27b, miR-32, miR-29b-2, miR-33, miR-181c, miR-101-1, miR-124a-3, miR-125b-1 o let7f-1. Como
- 50 alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el al menos un producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-182, miR-181, miR-30, miR-15a, miR-143, miR-205, miR-96, miR-103, miR-107, miR-129, miR-137, miR-186, miR-15b, miR-16-2, miR-195, miR-34, miR-153, miR-217, miR-204, miR-211, miR-217, let-7a-2 o miR-32. Como alternativa, el
- 55 cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser let-7c, let-7g, miR-7-3, miR-210, miR-31, miR-34a-1, miR-a-2, miR-99a, miR-100, miR-125b-2, miR-132, miR-135-1, miR-195, miR-34, miR-123, miR-203. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR 159-1 o miR-192. Como alternativa, el
- 60 cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el
- 65 cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el
- cáncer sólido puede ser cáncer de pulmón y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

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

5 En otra realización de la presente invención, el miR-146 y al menos un producto génico de miR adicional seleccionado del grupo que consiste en miR-103-2, miR-103-1, miR-24-2, miR-107, miR-100, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-24-1, miR-191, miR-23a, miR-26a-1, miR-125a, miR-130a, miR-26b, miR-145, miR-221, miR-126\*, miR-16-2, miR-214, miR-99b, miR-128b, miR-155, miR-29b-2, miR-29a, miR-25, miR-16-1, miR-99a, miR-224, miR-30d, miR-92-2, miR-199a-1, miR-223, miR-29c, miR-30b, miR-129-1/2, miR-197, miR-17-5p, miR-30c, miR-7-1, miR-93-1,  
10 miR-140, miR-30a-5p, miR-132, miR-181b-1, miR-152 prec, miR-23b, miR-20a, miR-222, miR-27a, miR-92-1, miR-21, miR-129-1/2 prec, miR-150, miR-32, miR-106a, miR-29b-1 y combinaciones de los mismos se usan para diagnosticar cáncer pancreático.

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

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

También se desvela un método en el que el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR  
35 puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as,  
40 miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de próstata y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2,  
45 miR-9 o miR-137.

También se desvela un método en el que, el cáncer sólido es cáncer de estómago y el producto génico de miR en la muestra de ensayo se selecciona del grupo que consiste en miR-223, miR-21, miR-218-2, miR-103-2, miR-92-2,  
50 miR-25, miR-136, miR-191, miR-221, miR-125b-2, miR-103-1, miR-214, miR-222, miR-212 prec, miR-125b-1, miR-100, miR-107, miR-92-1, miR-96, miR-192, miR-23a, miR-215, miR-7-2, miR-138-2, miR-24-1, miR-99b, miR-33b, miR-24-2 y combinaciones de los mismos. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-159-1 o miR-192. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s,  
60 miR-194, miR-215, o miR-32. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el cáncer sólido puede ser cáncer de estómago y el producto génico de miR puede no ser miR-181b, miR-181c, miR-181d, miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-153-1, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-129-2, miR-9 o miR-137.

65

El nivel de al menos un producto génico de miR puede medirse en una muestra biológica (por ejemplo, células, tejidos) obtenida del sujeto. Por ejemplo, puede retirarse una muestra tisular (por ejemplo, de un tumor) de un sujeto que se sospecha que tiene un cáncer sólido por técnicas de biopsia convencionales. Como alternativa, puede retirarse una muestra sanguínea del sujeto, y pueden aislarse células sanguíneas (por ejemplo, glóbulos blancos) para extracción de ADN por técnicas convencionales. La muestra de sangre o tejido se obtiene preferentemente del sujeto antes del inicio de la radioterapia, quimioterapia u otro tratamiento terapéutico. Puede obtenerse una muestra de tejido o sangre de control correspondiente de tejidos no afectados del sujeto, de un individuo humano normal o población de individuos normales, o de células cultivadas correspondientes a la mayoría de las células en la muestra del sujeto. La muestra de tejido o sangre de control se procesa después junto con la muestra del sujeto, de modo que los niveles de producto génico de miR producido a partir de un gen de miR dado en células de la muestra del sujeto puede compararse con los niveles de producto génico de miR correspondientes de células de la muestra de control. Puede usarse también un patrón de expresión de miR de referencia para la muestra biológica como un control.

Una alteración (por ejemplo, un aumento o reducción) del nivel de un producto génico de miR en la muestra obtenida del sujeto, en relación con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de la presencia de un cáncer sólido en el sujeto. El nivel del al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo puede ser mayor que el nivel del producto génico de miR correspondiente en la muestra de control (es decir, la expresión del producto génico de miR está "regulada positivamente"). Como se usa en la presente memoria, la expresión de un producto génico de miR está "regulada positivamente" cuando la cantidad de producto génico de miR en una muestra celular o tisular de un sujeto es mayor que la cantidad del mismo producto génico en una muestra celular o tisular de control. El nivel del al menos un producto génico de miR en la muestra de ensayo puede ser menor que el nivel del producto génico de miR correspondiente en la muestra de control (es decir, la expresión del producto génico de miR está "regulada negativamente"). Como se usa en la presente memoria, la expresión de un gen de miR está "regulada negativamente" cuando la cantidad de producto génico de miR producida de ese gen en una muestra celular o tisular de un sujeto es menor que la cantidad producida del mismo gen en una muestra celular o tisular de control. La expresión génica de miR relativa en las muestras de control y normales puede determinarse con respecto a uno o más patrones de expresión de ARN. Los patrones pueden comprender, por ejemplo, un nivel de expresión génica de miR cero, el nivel de expresión génica de miR en una línea celular convencional, el nivel de expresión génica de miR en tejidos no afectados del sujeto, o el nivel medio de expresión génica de miR previamente obtenido para una población de controles humanos normales.

El nivel de un producto génico de miR en una muestra puede medirse usando cualquier técnica que sea adecuada para detectar los niveles de expresión de ARN en una muestra biológica. Se conocen bien por los expertos en la materia técnicas adecuadas (por ejemplo, análisis de transferencia de Northern, RT-PCR, hibridación *in situ*) para determinar los niveles de expresión de ARN en una muestra biológica (por ejemplo, células, tejidos). El nivel de al menos un producto génico de miR puede detectarse usando análisis de transferencia de Northern. Por ejemplo, puede purificarse ARN celular total de células por homogeneización en presencia de tampón de extracción de ácidos nucleicos, seguido de centrifugación. Los ácidos nucleicos se precipitan, y el ADN se retira por tratamiento con DNasa y precipitación. Las moléculas de ARN se separan después por electroforesis en gel en geles de agarosa de acuerdo con técnicas convencionales, y se transfieren a filtros de nitrocelulosa. Después se inmoviliza el ARN en los filtros por calentamiento. Se consigue detección y cuantificación de ARN específico usando sondas de ADN o ARN marcadas de forma apropiada complementarias del ARN en cuestión. Véase, por ejemplo, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook *et al.*, eds., 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989, Capítulo 7.

Pueden producirse sondas adecuadas para hibridación de transferencia de Northern de un producto génico de miR dado a partir de las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en la Tabla 1a y Tabla 1b e incluyen, pero sin limitación, sondas que tienen complementariedad de al menos aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o completa con un producto génico de miR de interés. Se describen métodos para preparación de sondas de ADN y ARN marcadas, y las condiciones para hibridación de las mismas con secuencias de nucleótidos diana en Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook *et al.*, eds., 2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989, Capítulos 10 y 11.

Por ejemplo, la sonda de ácido nucleico puede marcarse con, por ejemplo, un radionúclido, tal como  $^3\text{H}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{14}\text{C}$  o  $^{35}\text{S}$ ; un metal pesado; un ligando capaz de actuar como un miembro de par de unión específico para un ligando marcado (por ejemplo, biotina, avidina o un anticuerpo); una molécula fluorescente; una molécula quimioluminiscente; una enzima o similares.

Las sondas pueden marcarse a alta actividad específica por el método de traslación de muesca de Rigby *et al.* (1977), J. Mol. Biol. 113: 237-251 o por el método de cebadores aleatorios de Fienberg *et al.* (1983), Anal. Biochem. 132: 6-13. Este último es el método elegido para sintetizar sondas marcadas con  $^{32}\text{P}$  de alta actividad específica a partir de ADN monocatenario o de moldes de ARN. Por ejemplo, reemplazando nucleótidos preexistentes con nucleótidos altamente radiactivos de acuerdo con el método de traslación de muescas, es posible preparar sondas de ácido nucleico marcadas con  $^{32}\text{P}$  con una actividad específica bastante mayor de  $10^8$  cpm/microgramo. Después puede realizarse detección autorradiográfica de la hibridación exponiendo los filtros hibridados a película fotográfica. La exploración densitométrica de las películas fotográficas expuestas a los filtros hibridados proporciona una

medición precisa de los niveles de transcrito génico de miR. Usando otro enfoque, los niveles de transcrito génico de miR pueden cuantificarse por sistemas de formación de imágenes computarizada, tales como el Phosphorimager Molecular Dynamics 400-B 2D disponible de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

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

10 Además de Northern y otras técnicas de hibridación de ARN, la determinación de los niveles de transcritos de ARN puede conseguirse usando la técnica de hibridación *in situ*. Esta técnica requiere menos células que la técnica de transferencia de Northern, e implica depositar células completas en un cubreobjetos de microscopio y explorar el contenido de ácido nucleico de la célula con una solución que contenga sondas de ácido nucleico radiactivas o marcadas de otro modo (por ejemplo, ADNc o ARN). Esta técnica es particularmente adecuada para analizar muestras de biopsia tisular de sujetos. La práctica de la técnica de hibridación *in situ* se describe en más detalle en la Patente de Estados Unidos N° 5.427.916. Pueden producirse sondas adecuadas para hibridación *in situ* de un producto génico de miR dado a partir de las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en la Tabla 1a y Tabla 1b, e incluyen, pero sin limitación, sondas que tienen complementariedad de al menos aproximadamente 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 % o completa con un producto génico de miR de interés, como se ha descrito anteriormente.

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

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

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

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

- En consecuencia, la invención proporciona métodos para diagnosticar si un sujeto tiene un cáncer sólido, que comprenden transcribir de forma inversa al menos ARN de miR-146 de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar al menos un oligodesoxinucleótido diana de miR-146, hibridar el oligodesoxinucleótido diana con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específico de miARN que incluyen al menos un
- 5 oligonucleótido sonda específico de ARN de miR-146 para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo, y comparar el perfil de hibridación de la muestra de ensayo con un perfil de hibridación generado a partir de una muestra de control o patrón de referencia, en el que una alteración de la señal de ARN del primer miR-146 es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer sólido. También se desvelan microseries que comprenden oligonucleótidos sonda específicos de miARN para una parte sustancial de todos los miARN humanos conocidos. La
- 10 microserie puede comprender oligonucleótidos sonda específicos de miARN para uno o más miARN seleccionados del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos.
- 15 La microserie puede prepararse a partir de sondas oligonucleotídicas específicas de genes generadas de secuencias de miARN conocidas. La serie puede contener dos sondas oligonucleotídicas diferentes para cada miARN, una que contiene la secuencia activa, madura y la otra que es específica para el precursor del miARN. La serie también puede contener controles, tales como una o más secuencias de ratón que difieren de ortólogos humanos en solamente algunas bases, que pueden actuar como controles para las condiciones de rigurosidad de
- 20 hibridación. También pueden imprimirse ARNt u otros ARN (por ejemplo, ARNr, ARNm) de ambas especies en la microplaca, proporcionando un control positivo interno, relativamente estable, para hibridación específica. También pueden incluirse en la microplaca uno o más controles apropiados para hibridación no específica. Para este fin, las secuencias se seleccionan basándose en la ausencia de cualquier homología con cualquier miARN conocido.
- 25 La microserie puede fabricarse usando técnicas conocidas en este campo. Por ejemplo, los oligonucleótidos sonda de una longitud apropiada, por ejemplo, 40 nucleótidos, se modifican con amina 5' en la posición C6 y se imprimen usando sistemas de microseries disponibles en el mercado, por ejemplo, el Microarrayer GeneMachine OmniGrid™ 100 y portaobjetos activados Amersham CodeLink™. El oligómero de ADNc marcado correspondiente a los ARN diana se prepara por transcripción inversa del ARN diana con cebador marcado. Después de la síntesis de primera
- 30 cadena, los híbridos de ARN/ADN se desnaturalizan para degradar los moldes de ARN. Los ADNc diana marcados preparados de este modo se hibridan después con la microplaca de microserie en condiciones de hibridación, por ejemplo, SSPE 6X/formamida 30 % a 25 °C durante 18 horas, seguido de lavado en TNT 0,75X (Tris HCl/NaCl/Tween 20) a 37 °C durante 40 minutos. En las posiciones de la serie en las que el ADN sonda inmovilizado reconoce un ADNc diana complementario en la muestra, se produce hibridación. El ADNc diana marcado marca la
- 35 posición exacta en la serie donde se produce unión, permitiendo la detección y cuantificación automática. El resultado consiste en una lista de acontecimientos de hibridación, que indican la abundancia relativa de secuencias de ADNc específicas, y por lo tanto la abundancia relativa de los miR complementarios correspondientes, en la muestra del paciente. El oligómero de ADNc marcado puede ser un ADNc marcado con biotina, preparado a partir de un cebador marcado con biotina. La microserie se procesa después por dirección directa de los transcritos que
- 40 contienen biotina usando, por ejemplo, conjugado de estreptavidina-Alexa 647, y se explora utilizando métodos de exploración convencionales. Las intensidades de la imagen de cada punto en la serie son proporcionales a la abundancia del miR correspondiente en la muestra del paciente.
- El uso de la serie tiene varias ventajas para la detección de expresión de miARN. En primer lugar, la expresión
- 45 global de varios cientos de genes puede identificarse en la misma muestra en un punto temporal. En segundo lugar, mediante el diseño cuidadoso de las sondas oligonucleotídicas, puede identificarse la expresión de moléculas tanto maduras como precursoras. En tercer lugar, en comparación con análisis de transferencia de Northern, la microplaca requiere una cantidad pequeña de ARN, y proporciona resultados reproducibles usando 2,5 µg de ARN total. El número relativamente limitado de miARN (algunos cientos por especie) permite la construcción de una microserie
- 50 común para varias especies, con sondas oligonucleotídicas distintas para cada una. Dicha herramienta permitiría el análisis de expresión entre especies para cada miR conocido en diversas condiciones.
- Además del uso para los ensayos de nivel de expresión cuantitativa de miR específicos, una microplaca que contiene oligonucleótidos sonda específicos de miARN correspondientes a una parte sustancial del miRNoma,
- 55 preferentemente el miRNoma completo, puede emplearse para llevar a cabo la determinación de perfiles de expresión génica de miR, para análisis de patrones de expresión de miR. Las identificaciones de miR distintas pueden asociarse con marcadores de enfermedad establecidos, o directamente con una patología.
- De acuerdo con los métodos de realizaciones de perfiles de expresión descritos en la presente memoria, el ARN
- 60 total de una muestra de un sujeto que se sospecha que tiene un cáncer (por ejemplo, un cáncer sólido) se transcribe de forma inversa cuantitativamente para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana marcados complementarios del ARN en la muestra. Los oligodesoxinucleótidos diana se hibridan después con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra. El resultado es un perfil de hibridación para la muestra que representa el patrón de expresión de miARN en
- 65 la muestra. El perfil de hibridación comprende la señal de la unión de los oligodesoxinucleótidos diana de la muestra con los oligonucleótidos sonda específicos de miARN en la microserie. El perfil puede registrarse como la presencia

o ausencia de unión (señal frente a señal cero). Más preferentemente, el perfil registrado incluye la intensidad de la señal de cada hibridación. El perfil se compara con el perfil de hibridación generado de una muestra de control normal, es decir, no cancerosa. Una alteración en la señal es indicativa de la presencia de, o propensión a desarrollar, cáncer en el sujeto.

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

10 La presente divulgación también proporciona métodos para determinar el pronóstico de un sujeto con un cáncer sólido, que comprenden medir el nivel de al menos un producto génico de miR que está asociado con un pronóstico particular en un cáncer sólido (por ejemplo, un pronóstico bueno o positivo, un pronóstico malo a adverso), en una muestra de ensayo del sujeto. De acuerdo con estos métodos, una alteración del nivel de un producto génico de miR que está asociado con un pronóstico particular en la muestra de ensayo, en comparación con el nivel de un producto génico de miR correspondiente en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene un cáncer sólido con un pronóstico particular. El producto génico de miR puede asociarse con un pronóstico adverso (es decir, negativo). Los ejemplos de un pronóstico adverso incluyen, pero sin limitación, baja tasa de supervivencia y rápida progresión de enfermedad. El nivel del al menos un producto génico de miR puede medirse por ARN de transcripción inversa a partir de una muestra de ensayo obtenida del sujeto para proporcionar un conjunto de oligodesoxinucleótidos diana, hibridando los oligodesoxinucleótidos diana con una microserie que comprende oligonucleótidos sonda específicos de miARN para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra de ensayo, y comparando el perfil de hibridación de la muestra de ensayo con un perfil de hibridación generado a partir de una muestra de control.

25 Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, se cree que las alteraciones en el nivel de uno o más productos génicos de miR en células pueden dar como resultado la desregulación de una o más dianas pretendidas para estos miR, lo que puede conducir a la formación de cánceres sólidos. Por lo tanto, la alteración del nivel del producto génico de miR (por ejemplo, reduciendo el nivel de un producto génico de miR que está regulado positivamente en células de cáncer sólido, aumentando el nivel de un producto génico de miR que está regulado negativamente en células de cáncer sólido) puede tratar exitosamente el cáncer sólido.

30 En consecuencia, la presente divulgación abarca métodos para inhibir la tumorigénesis en un sujeto que tiene, o se sospecha que tiene, un cáncer sólido en el que al menos un producto génico de miR está desregulado (por ejemplo, regulado positivamente, regulado negativamente) en las células cancerosas del sujeto. Cuando el al menos un producto génico de miR aislado está regulado negativamente en las células cancerosas (por ejemplo, miR-145, miR-155, miR-218-2), el método comprende administrar una cantidad eficaz del al menos un producto génico de miR aislado o una variante aislada o fragmento biológicamente activo de los mismos, de modo que se inhiba la proliferación de células cancerosas en el sujeto. El producto génico de miR aislado que se administra puede no ser miR-15a o miR-16-1. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-159-1 o miR-192. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-186, miR-101-1, miR-194, miR-215, miR-106b, miR-25, miR-93, miR-29b, miR-29a, miR-96, miR-182s, miR-182as, miR-183, miR-129-1, let-7a-1, let-7d, let-7f-1, miR-23b, miR-24-1, miR-27b, miR-32, miR-159-1, miR-192, miR-125b-1, let-7a-2, miR-100, miR-196-2, miR-148b, miR-190, miR-21, miR-301, miR-142s, miR-142as, miR-105-1 o miR-175. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-301, miR-142as, miR-142s, miR-194, miR-215 o miR-32. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-148, miR-10a, miR-196-1, miR-152, miR-196-2, miR-148b, miR-10b, miR-129-1, miR-153-2, miR-202, miR-139, let-7a, let-7f o let-7d. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-30, miR-15b, miR-16-2, miR-217, miR-205, miR-204, miR-103, miR-107, miR-9 y miR-137. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-145, miR-21, miR-155, miR-10b, miR-125b-1, miR-125b-2, let7a-2, let7a-3, let-7d, miR-122a, miR-191, miR-206, miR-210, let-7i, miR-009-1 (miR131-1), miR-34 (miR-170), miR-102 (miR-29b), miR-123 (miR-126), miR-140-as, miR-125a, miR-194, miR-204, miR-213, let-7f-2, miR-101, miR-128b, miR-136, miR-143, miR-149, miR-191, miR-196-1, miR-196-2, miR-202, miR-103-1 o miR-30c. Como alternativa, el producto génico de miR puede no ser miR-21, miR-125b-1, let-7a-2, let-7i, miR-100, let-7g, miR-31, miR-32a-1, miR-33b, miR-34a-2, miR-101-1, miR-135-1, miR-142as, miR-142s, miR-144, miR-301, miR-29c, miR-30c, miR-106a o miR-29b-1.

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

95 %, 98 % o 99 % idéntica a un producto génico de miR natural correspondiente.

5 Como se define en la presente memoria, un “fragmento biológicamente activo” de un producto génico de miR se refiere a un fragmento de ARN de un producto génico de miR que posee una o más actividades biológicas de un producto génico de miR natural correspondiente. Como se ha descrito anteriormente, los ejemplos de dichas actividades biológicas incluyen, pero sin limitación, inhibición de la expresión de una molécula de ARN diana e inhibición de un proceso celular asociado con cáncer sólido. El fragmento biológicamente activo puede ser de al menos aproximadamente 5, 7, 10, 12, 15 o 17 nucleótidos de longitud. Un producto génico de miR aislado puede administrarse a un sujeto en combinación con uno o más tratamientos antineoplásicos adicionales. Los tratamientos antineoplásicos adecuados incluyen, pero sin limitación, quimioterapia, radioterapia y combinaciones de las mismas (por ejemplo, quimiorradiación).

15 Cuando el al menos un producto génico de miR aislado está regulado positivamente en las células cancerosas, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto para inhibir la expresión del al menos un producto génico de miR, denominado en la presente memoria compuesto de inhibición de la expresión génica de miR, de modo que se inhiba la proliferación de células de cáncer sólido. El al menos un compuesto de inhibición de la expresión de miR es específico para un producto génico de miR seleccionado del grupo que consiste en miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-146, miR-155, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a y combinaciones de los mismos. Un compuesto de inhibición de la expresión génica de miR puede administrarse a un sujeto en combinación con uno o más tratamientos antineoplásicos adicionales. Los tratamientos antineoplásicos adecuados incluyen, pero sin limitación, quimioterapia, radioterapia y combinaciones de los mismos (por ejemplo, quimiorradiación).

25 Los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento”, como se usan en la presente memoria, se refieren a aliviar síntomas asociados con una enfermedad o afección, por ejemplo, un cáncer sólido, incluyendo prevenir o retardar la aparición de los síntomas de la enfermedad, y/o reducir la gravedad o frecuencia de los síntomas de la enfermedad o afección. Se define que los términos “sujeto”, “paciente” e “individuo” en la presente memoria incluyen animales, tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitación, primates, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, cobayas, ratas, ratones u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas. Preferentemente el animal es un ser humano.

35 Como se usa en la presente memoria, una “cantidad eficaz” de un producto génico de miR aislado es una cantidad suficiente para inhibir la proliferación de una célula cancerosa en un sujeto que padece cáncer sólido. Un experto en la materia puede determinar fácilmente una cantidad eficaz de un producto génico de miR para administrar a un sujeto dado, teniendo en cuenta factores tales como la talla y peso del sujeto; el alcance de la penetración de la enfermedad; la edad, salud y sexo del sujeto; la vía de administración; y si la administración es regional o sistémica.

40 Por ejemplo, una cantidad eficaz de un producto génico de miR aislado puede basarse en el peso aproximado de una masa tumoral para tratar. El peso aproximado de una masa tumoral puede determinarse calculando el volumen aproximado de la masa, en la que un centímetro cúbico de volumen es aproximadamente equivalente a un gramo. Una cantidad eficaz del producto génico de miR aislado basándose en el peso de una masa tumoral puede estar en el intervalo de aproximadamente 10-500 microgramos/gramo de masa tumoral. La masa tumoral puede ser de al menos aproximadamente 10 microgramos/gramo de masa tumoral, al menos aproximadamente 60 microgramos/gramo de masa tumoral o al menos aproximadamente 100 microgramos/gramo de masa tumoral.

50 Una cantidad eficaz de un producto génico de miR aislado también puede basarse en el peso corporal aproximado o estimado de un sujeto para tratar. Preferentemente, dichas cantidades eficaces se administran por vía parenteral o por vía entérica, como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, una cantidad eficaz del producto génico de miR aislado que se administra a un sujeto puede variar de aproximadamente 53.000 microgramos/kilogramo de peso corporal, de aproximadamente 700-1000 microgramos/kg de peso corporal o más de aproximadamente 1000 microgramos/kg de peso corporal.

55 Un experto en la materia también puede determinar fácilmente un régimen de dosificación apropiado para la administración de un producto génico de miR aislado a un sujeto dado. Por ejemplo, puede administrarse un producto génico de miR al sujeto una vez (por ejemplo, como una única inyección o deposición). Como alternativa, puede administrarse un producto génico de miR una vez o dos veces al día a un sujeto durante un periodo de aproximadamente tres a aproximadamente veintiocho días, más particularmente de aproximadamente siete a aproximadamente diez días. En un régimen de dosificación particular, se administra un producto génico de miR una vez al día durante siete días. Cuando un régimen de dosificación comprende múltiples administraciones, se entiende que la cantidad eficaz del producto génico de miR administrado al sujeto puede comprender la cantidad total de producto génico administrado durante el régimen de dosificación completo.

65 Como se usa en la presente memoria, un producto génico de miR “aislado” es uno que se sintetiza, o se altera o retira del estado natural mediante intervención humana. Por ejemplo, un producto génico de miR sintético, o un producto génico de miR parcial o completamente separado de los materiales coexistentes de su estado natural, se

considera que está “aislado”. Un producto génico de miR aislado puede existir en forma sustancialmente purificada, o puede existir en una célula en la que se ha suministrado el producto génico de miR. Por lo tanto, un producto génico de miR que se suministra deliberadamente a, o se expresa en, una célula se considera un producto génico de miR “aislado”. También se considera que un producto génico de miR producido dentro de una célula a partir de una molécula precursora de miR es una molécula “aislada”. Los productos génicos de miR aislados descritos en la presente memoria pueden usarse para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer sólido en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 El ARNip útil en los presentes métodos comprende ARN bicatenario corto de aproximadamente 17 nucleótidos a aproximadamente 29 nucleótidos de longitud, preferentemente de aproximadamente 19 a aproximadamente 25 nucleótidos de longitud. El ARNip comprende una cadena de ARN con sentido y una cadena de ARN antisentido complementaria hibridadas entre sí por interacción de formación de pares de bases de Watson-Crick convencionales  
10 (en lo sucesivo en la presente memoria "con formación de pares de bases"). La cadena con sentido comprende una secuencia de ácido nucleico que es sustancialmente idéntica a una secuencia de ácido nucleico contenida dentro del producto génico de miR diana.

15 Como se usa en la presente memoria, una secuencia de ácido nucleico en un ARNip que es "sustancialmente idéntico" a una secuencia diana contenida dentro del ARNm diana es una secuencia de ácido nucleico que es idéntica a la secuencia diana, o que difiere de la secuencia diana en uno o dos nucleótidos. Las cadenas con sentido y antisentido del ARNip pueden comprender dos moléculas de ARN monocatenarias, complementarias, o pueden comprender una única molécula en la que dos partes complementarias forman pares de bases y están ligadas covalentemente por un área de "horquilla" monocatenaria.

20 El ARNip también puede ser ARN alterado que difiere del ARN de origen natural por la adición, delección, sustitución y/o alteración de uno o más nucleótidos. Dichas alteraciones pueden incluir la adición de material no nucleotídico, tal como en el extremo o los extremos del ARNip o en uno o más nucleótidos internos del ARNip, o modificaciones que hacen al ARNip resistente a la digestión por nucleasa, o la sustitución de uno o más nucleótidos en el ARNip con desoxirribonucleótidos.  
25

Una o ambas cadenas del ARNip también puede comprender un saliente 3'. Como se usa en la presente memoria, un "saliente 3'" se refiere a al menos un nucleótido no emparejado que se extiende desde el extremo 3' de una cadena de ARN bicatenaria. Por lo tanto, el ARNip puede comprender al menos un saliente 3' de 1 a aproximadamente 6 nucleótidos (que incluye ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos) de longitud, de 1 a aproximadamente 5 nucleótidos de longitud, de 1 a aproximadamente 4 nucleótidos de longitud, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 nucleótidos de longitud. El saliente 3' puede estar presente en ambas cadenas del ARNip, y es de 2 nucleótidos de longitud. Por ejemplo, cada cadena del ARNip puede comprender salientes 3' de ácido ditimidílico ("TT") o ácido diuridílico ("uu").  
30  
35

El ARNip puede producirse de forma química o biológica, o puede expresarse a partir de un plásmido recombinante o vector viral, como se ha descrito anteriormente para los productos génicos de miR aislados. Se describen métodos ejemplares para producir y ensayar moléculas de ARNbc o ARNip en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos Nº 2002/0173478 de Gewirtz y en la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos Nº 2004/0018176 de Reich *et al.*  
40

La expresión de un gen de miR dado también puede inhibirse por un ácido nucleico antisentido. Como se usa en la presente memoria, un "ácido nucleico antisentido" se refiere a una molécula de ácido nucleico que se une a ARN diana por medio de interacciones de ARN-ARN, ARN-ADN o ARN-ácido peptidonucleico, que alteran la actividad del ARN diana. Son ácidos nucleicos antisentido adecuados para su uso en los presentes métodos ácidos nucleicos monocatenarios (por ejemplo, ARN, ADN, quimeras de ARN-ADN, ácido peptidonucleico (PNA)) que generalmente comprenden una secuencia de ácido nucleico complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. El ácido nucleico antisentido puede comprender una secuencia de ácido nucleico que es 50-100 % complementaria, 75-100 % complementaria o 95-100 % complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. Se proporcionan secuencias de ácido nucleico para los productos génicos de miR en las Tablas 1a y 1b. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, se cree que los ácidos nucleicos antisentido activan RNasa H u otra nucleasa celular que digiere la doble cadena de producto génico de miR/ácido nucleico antisentido.  
45  
50

55 Los ácidos nucleicos antisentido también pueden contener modificaciones de la cadena principal de ácido nucleico o de los restos de azúcar y base (o su equivalente) para potenciar la especificidad diana, resistencia a nucleasa, suministro u otras propiedades relacionadas con la eficacia de la molécula. Dichas modificaciones incluyen restos de colesterol, intercaladores bicatenarios, tales como acridina, o uno o más grupos resistentes a nucleasa.

60 Pueden producirse ácidos nucleicos antisentido de forma química o biológica, o pueden expresarse a partir de un plásmido o vector viral recombinante, como se ha descrito anteriormente para los productos génicos de miR aislados. Están dentro de la experiencia de la técnica métodos ejemplares para producir y ensayar; véase, por ejemplo, Stein y Cheng (1993), Science 261: 1004 y Patente de Estados Unidos Nº 5.849.902 de Woolf *et al.*

65 La expresión de un gen de miR dado también puede inhibirse por un ácido nucleico enzimático. Como se usa en la presente memoria, un "ácido nucleico enzimático" se refiere a un ácido nucleico que comprende una región de unión

a sustrato que tiene complementariedad con una secuencia de ácido nucleico contigua de un producto génico de miR, y que es capaz de escindir específicamente el producto génico de miR. La región de unión al sustrato de ácido nucleico enzimático puede ser, por ejemplo, 50-100 % complementaria, 75-100 % complementaria o 95-100 % complementaria de una secuencia de ácido nucleico contigua en un producto génico de miR. Los ácidos nucleicos enzimáticos también pueden comprender modificaciones en los grupos de base, azúcar y/o fosfato. Un ácido nucleico enzimático ejemplar para su uso en los presentes métodos es una ribozima.

Los ácidos nucleicos enzimáticos pueden producirse de forma química o biológica, o pueden expresarse a partir de un plásmido o vector viral recombinante, como se ha descrito anteriormente para los productos génicos de miR aislados. Se describen métodos ejemplares para producir y ensayar moléculas de ARNbc o ARNip en Werner y Uhlenbeck (1995), Nucl. Acids Res. 23: 2092-96; Hammann *et al.* (1999), Antisense and Nucleic Acid Drug Dev. 9: 25-31; y Patente de Estados Unidos N° 4.987.071 de Cech *et al.*

La administración de al menos un producto génico de miR, o al menos un compuesto para inhibir la expresión de miR, inhibirá la proliferación de células cancerosas en un sujeto que tiene un cáncer sólido. Como se usa en la presente memoria, "inhibir la proliferación de una célula cancerosa" significa destruir la célula, o detener permanente o temporalmente o ralentizar el crecimiento de la célula. La inhibición de la proliferación de células cancerosas puede inferirse si el número de dichas células en el sujeto permanece constante o se reduce después de la administración de los productos génicos de miR o los compuestos de inhibición de la expresión del gen de miR. Una inhibición de la proliferación de células cancerosas puede también inferirse si el número absoluto de dichas células aumenta, pero la tasa de crecimiento tumoral disminuye.

El número de células cancerosas en el cuerpo de un sujeto puede determinarse por medición directa, o mediante estimación del tamaño de las masas tumorales primarias o metastásicas. Por ejemplo, el número de células cancerosas en un sujeto puede medirse por métodos inmunohistológicos, citometría de flujo, u otras técnicas diseñadas para detectar marcadores de superficie característicos de células cancerosas.

El tamaño de una masa tumoral puede determinarse por observación visual directa, o por métodos de formación de imágenes de diagnóstico, tales como rayos X, formación de imágenes por resonancia magnética, ultrasonidos y escintigrafía. Pueden emplearse métodos de formación de imágenes de diagnóstico usados para determinar el tamaño de la masa tumoral con o sin agentes de contraste, como se conoce en la técnica. El tamaño de una masa tumoral también puede determinarse por medios físicos, tales como palpación de la masa tisular o medición de la masa tisular con un instrumento de medición, tal como un calibrador.

Los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR pueden administrarse a un sujeto por cualquier medio adecuado para suministrar estos compuestos a células cancerosas del sujeto. Por ejemplo, los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión de miR pueden administrarse por métodos adecuados para transfectar células del sujeto con estos compuestos, o con ácidos nucleicos que comprenden secuencias que codifican estos compuestos. Las células se transfectan con un vector plasmídico o viral que comprende secuencias que codifican al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR.

Se conocen bien en la técnica métodos de transfección para células eucariotas e incluyen, por ejemplo, inyección directa del ácido nucleico en el núcleo o pronúcleo de una célula; electroporación; transferencia de liposomas o transferencia mediada por materiales lipófilos; suministro de ácidos nucleicos mediado por receptor, biobalística o aceleración de partículas; precipitación con fosfato cálcico y transfección mediada por vectores virales.

Por ejemplo, las células pueden transfectarse con un compuesto de transferencia liposómico, por ejemplo, DOTAP (N-[1-(2,3-dioleoiloxi)propil]-N,N,N-trimetil-amonio metilsulfato, Boehringer-Mannheim) o un equivalente, tal como LIPOFECTINA. La cantidad de ácido nucleico usada no es crítica; pueden conseguirse resultados aceptables con 0,1-100 microgramos de ácido nucleico/10<sup>5</sup> células. Por ejemplo, puede usarse una relación de aproximadamente 0,5 microgramos de vector plasmídico en 3 microgramos de DOTAP por cada 10<sup>5</sup> células.

También puede administrarse un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR a un sujeto por cualquier vía de administración entérica o parenteral adecuada. Las vías de administración entéricas adecuadas para los presentes métodos incluyen, por ejemplo, suministro oral, rectal o intranasal. Las vías de administración parenterales adecuadas incluyen, por ejemplo, administración intravascular (por ejemplo, inyección de embolada intravenosa, infusión intravenosa, inyección de embolada intraarterial, infusión intraarterial e instilación por catéter en la vasculatura); inyección peri e intratisular (por ejemplo, inyección peritumoral e intratumoral, inyección intrarretinal o inyección subretinal); inyección o deposición subcutánea, incluyendo infusión subcutánea (tal como por bombas osmóticas); aplicación directa al tejido de interés, por ejemplo por un catéter y otro dispositivo de colocación (por ejemplo, un gránulo retinal o un supositorio o un implante que comprenda un material poroso, no poroso o gelatinoso); e inhalación. Son vías de administración particularmente adecuadas inyección, infusión e inyección directa en el tumor.

En los presentes métodos, puede administrarse un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión de producto génico de miR al sujeto como ARN desnudo, en combinación con un reactivo de suministro, o como un ácido nucleico (por ejemplo, un plásmido recombinante o vector viral) que comprende secuencias que expresan el producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión del producto génico de miR. Los reactivos de suministro adecuados incluyen, por ejemplo, el reactivo lipófilo Mirus Transit TKO; lipofectina; lipofectamina; celfectina; policationes (por ejemplo, polilisina) y liposomas.

Se analizan en la presente memoria y/o se conocen bien en la técnica plásmidos recombinantes y vectores virales que comprenden secuencias que expresan los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR, y técnicas para suministrar dichos plásmidos y vectores a células cancerosas.

Se usan liposomas para suministrar un producto génico de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR (o ácidos nucleicos que comprenden secuencias que los codifican) a un sujeto. Los liposomas también pueden aumentar la semivida en sangre de los productos génicos o ácidos nucleicos. Pueden formarse liposomas adecuados a partir de lípidos formadores de vesículas convencionales, que generalmente incluyen fosfolípidos neutros o cargados negativamente y un esteroles, tal como colesterol. La selección de lípidos generalmente se guía por la consideración de factores, tales como el tamaño de liposoma deseado y la semivida de los liposomas en el torrente sanguíneo. Se conocen diversos métodos para preparar liposomas, por ejemplo, como se describe en Szoka *et al.* (1980), *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9: 467; y Patentes de Estados Unidos N° 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 y 5.019.369.

Los liposomas para su uso en los presentes métodos pueden comprender una molécula ligando que dirige el liposoma a células cancerosas. Se prefieren ligandos que se unan a receptores prevalentes en células cancerosas, tales como anticuerpos monoclonales que se unen a antígenos celulares tumorales.

Los liposomas para su uso en los presentes métodos también pueden modificarse para evitar la eliminación por el sistema de macrófagos mononucleares ("MMS") y el sistema reticuloendotelial ("RES"). Dichos liposomas modificados tienen restos de inhibición de la opsonización en la superficie o incorporados en la estructura del liposoma. Un liposoma puede comprender tanto un resto de inhibición de la opsonización como un ligando.

Los restos inhibidores de la opsonización para su uso en la preparación de los liposomas son normalmente polímeros hidrófilos grandes que se unen a la membrana del liposoma. Como se usa en la presente memoria, un resto inhibidor de opsonización está "unido" a una membrana del liposoma cuando está química o físicamente unido a la membrana, por ejemplo, por la intercalación de un anclaje soluble en lípidos en la membrana en sí misma, o por unión directamente con grupos activos de lípidos de membrana. Estos polímeros hidrófilos inhibidores de opsonización forman una capa superficial protectora que reduce significativamente la captación de los liposomas por el MMS y RES; por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.920.016.

Los restos inhibidores de opsonización adecuados para modificar liposomas son preferentemente polímeros solubles en agua con un peso molecular medio en número de aproximadamente 500 a aproximadamente 40.000 Dalton, y más preferentemente de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 20.000 Dalton. Dichos polímeros incluyen derivados de polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG); por ejemplo, metoxi PEG o PPG y estearato de PEG o PPG; polímeros sintéticos, tales como poli(acrilamida) o poli(N-vinil pirrolidona); poliamidaminas lineales, ramificadas o dendríméricas; ácidos poli(acrílicos); polialcoholes, por ejemplo, polivinilalcohol y polixilitol a los que se unen químicamente grupos carboxílicos o amino, así como gangliósidos, tales como gangliósido GM1. También son adecuados copolímeros de PEG, metoxi PEG o metoxi PPG o derivados de los mismos. Además, el polímero inhibidor de opsonización puede ser un copolímero en bloque de PEG y un poliamino ácido, polisacárido, poliamidoamina, polietilenamina o polinucleótido. Los polímeros inhibidores de opsonización también pueden ser polisacáridos naturales que contienen aminoácidos o ácidos carboxílicos, por ejemplo, ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido manurónico, ácido hialurónico, ácido péctico, ácido neuramínico, ácido algínico, carragenina; polisacáridos u oligosacáridos aminados (lineales o ramificados); o polisacáridos u oligosacáridos carboxilados, por ejemplo, que han reaccionado con derivados de ácidos carbónicos con enlace resultante de grupos carboxílicos. Preferentemente, el resto de inhibición de la opsonización es un PEG, PPG o un derivado de los mismos. Los liposomas modificados con PEG o derivados de PEG se denominan en ocasiones "liposomas PEGilados".

El resto inhibidor de la opsonización puede estar unido a la membrana del liposoma por una cualquiera de numerosas técnicas bien conocidas. Por ejemplo, un éster de N-hidroxisuccinimida de PEG puede estar unido a un anclaje soluble en lípidos de fosfatidiletanolamina, y después unido a una membrana. De forma similar, un polímero de dextrano puede derivatizarse con un anclaje soluble en lípidos de estearilamina mediante aminación reductora usando  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$  y una mezcla de disolvente, tal como tetrahidrofurano y agua en una relación 30:12 a 60 °C.

Los liposomas modificados con restos inhibidores de opsonización permanecen en la circulación durante mucho más tiempo que los liposomas no modificados. Por esta razón, dichos liposomas se denominan en ocasiones liposomas "sigilosos". Se sabe que los liposomas sigilosos se acumulan en tejidos alimentados por microvasculatura porosa o "filtrante". Por lo tanto, el tejido caracterizado por dichos defectos de microvasculatura, por ejemplo, tumores sólidos, acumularán eficazmente estos liposomas; véase Gabizon, *et al.* (1988), *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 18: 6949-53.

Además, la captación reducida por el RES reduce la toxicidad de los liposomas sigilosos evitando la acumulación significativa de los liposomas en el hígado y el bazo. Por lo tanto, los liposomas que se modifican con restos inhibidores de la opsonización son particularmente adecuados para suministrar los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR (o ácidos nucleicos que comprenden secuencias que los codifican) a células tumorales.

5

Los productos génicos de miR o compuestos de inhibición de la expresión génica de miR pueden formularse como composiciones farmacéuticas, denominadas en ocasiones "medicamentos", antes de administrarlos a un sujeto, de acuerdo con técnicas conocidas en este campo. En consecuencia, la presente divulgación abarca composiciones farmacéuticas para tratar un cáncer sólido. La composición farmacéutica puede comprender al menos un producto génico de miR aislado, o una variante aislada o fragmento biológicamente activo del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El al menos un producto génico de miR puede corresponder a un producto génico de miR que tiene un nivel reducido de expresión en células de cáncer sólido en relación con células de control adecuadas, El producto génico de miR aislado puede seleccionarse del grupo que consiste en miR-145, miR-155, miR-218-2 o combinaciones de los mismos.

10

15

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

20

25

Las composiciones farmacéuticas se caracterizan como al menos estériles y sin pirógenos. Como se usa en la presente memoria, las "composiciones farmacéuticas" incluyen formulaciones para uso humano y veterinario. Los métodos para preparar las composiciones farmacéuticas están dentro de la experiencia de la técnica, por ejemplo como se describe en Remington's Pharmaceutical Science, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985).

30

35

Las presentes composiciones farmacéuticas comprenden al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican) (por ejemplo, de 0,1 a 90 % en peso), o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente uno o más agentes antineoplásicos (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos). Las formulaciones farmacéuticas también pueden comprender al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican), que están encapsulados por liposomas y un vehículos farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender un gen o producto génico de miR que no es miR-15 y/o miR-16.

40

Son vehículos farmacéuticamente aceptables especialmente adecuados agua, agua tamponada, solución salina normal, solución salina 0,4 %, glicina 0,3 %, ácido hialurónico y similares.

45

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican) que es resistente a la degradación por nucleasas. Un experto en la materia puede sintetizar fácilmente ácidos nucleicos que son resistentes a nucleasa, por ejemplo, incorporando uno o más ribonucleótidos que se modifican en la posición 2' en el producto génico de miR. Los ribonucleótidos modificados 2' adecuados incluyen los modificados en la posición 2' con fluoro, amino, alquilo, alcoxi y O-alilo.

50

55

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender también excipientes y/o aditivos farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, tampones y agentes de ajuste de pH. Los aditivos adecuados incluyen, por ejemplo, tampones fisiológicamente biocompatibles (por ejemplo, clorhidrato de trometamina), adiciones de quelantes (tales como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida) o complejos de quelado de calcio (tales como, por ejemplo, DTPA de calcio, CaNaDTPA-bisamida) u, opcionalmente, adiciones de sales de calcio o sodio (por ejemplo cloruro cálcico, ascorbato cálcico, gluconato cálcico o lactato cálcico). Las composiciones farmacéuticas pueden envasarse para su uso en forma líquida, o pueden liofilizarse.

60

Para composiciones farmacéuticas sólidas, pueden usarse vehículos farmacéuticamente aceptables sólidos no tóxicos convencionales; por ejemplo, usos farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares.

65

Por ejemplo, una composición farmacéutica sólida para administración oral puede comprender cualquiera de los vehículos y excipientes enumerados anteriormente y 10-95 %, preferentemente 25 %-75 %, del al menos un producto génico de miR o compuesto de inhibición de la expresión génica de miR (o al menos un ácido nucleico que comprende secuencias que los codifican). Una composición farmacéutica para administración por aerosol (de

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

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

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

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

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

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

### Ejemplificación

Los siguientes Materiales y Métodos se usaron en los Ejemplos:

#### 55 Muestras

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

65

*Microseries de microARN*

Se realizó análisis de microseries como se ha descrito previamente (Liu, C.-G., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101: 11755-11760 (2004)). Brevemente, se usaron 5 µg de ARN total para la hibridación en microplacas de microseries de miARN. Estas microplacas contienen sondas oligonucleotídicas de 40 unidades específicas de gen, aplicadas puntualmente por tecnologías de contacto y unidas covalentemente a una matriz polimérica. Las microseries se hibridaron en SSPE 6x (NaCl 0,9 M/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 60 mM · H<sub>2</sub>O/EDTA 8 mM, pH 7,4)/formamida 30 % a 25 °C durante 18 h, se lavaron en TNT 0,75x (Tris-HCl/NaCl/Tween 20) a 37 °C durante 40 minutos, y se procesaron usando detección directa en los transcritos marcados con biotina por conjugado de estreptavidina-Alexa647 (Molecular Probes). Los portaobjetos procesados se exploraron usando un explorador de microseries (GenePix Pro, Axon), con el láser ajustado a 635 nm, a ajustes de PMT fijos y una resolución de exploración de 10 mm. Los datos se confirmaron por transferencia de Northern como se describe (Calin, G. A., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101: 11755-11760 (2004); Iorio, M. V., *et al.*, Cancer Res. 65: 7065-7070 (2005)).

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

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

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

*Análisis computacional*

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

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

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

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

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

## 5 Resultados

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

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

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

miR	ID	Media de Cáncer	Media Normal	Estadística de ensayo	p sin procesar	p Aj
miR-21	Nº -17	11,538663	9,648338	7,861136	2,00E-06	2,00E-06
miR-141	Nº 137	9,024091	7,905398	6,238014	2,001E-06	2,00E-06
miR-212	Nº 208	13,540651	14,33617	-6,57942	2,00E-06	2,00E-06
miR-128a prec	Nº 113	12,32588	13,522675	-6,76388	2,00E-06	2,00E-06
miR-138-2	Nº 133	11,739557	13,144746	-7,01204	2,00E-06	2,00E-06
miR-218-2	Nº 221	11,279787	12,539366	-7,40557	2,00E-06	2,00E-06
miR-23b	Nº 51	14,169748	15,949736	-8,37744	2,00E-06	2,00E-06
miR-195	Nº 184	10,343991	9,172985	5,763262	2,00E-06	1,00E-05
miR-212 prec	Nº 209	12,686966	13,661763	-5,83132	4,00E-06	1,00E-05
miR-29b-2	Nº 95	11,27556	9,940731	5,660854	2,00E-06	1,40E-05
miR-199a-1	Nº 191	10,032008	8,920183	5,528849	2,00E-06	3,00E-05
miR-9-3	Nº 28	11,161922	12,570412	-5,43006	2,00E-06	4,60E-05
miR-128a	Nº 114	13,024235	13,856624	-5,35102	6,00E-06	7,20E-05
let-7a-1	Nº 1	12,616569	13,455246	-5,35346	2,00E-06	7,20E-05
let-7b	Nº 5	13,42636	14,068521	-5,17701	1,00E-05	0,000146
miR-16-2	Nº 39	10,460707	9,305895	5,048375	4,00E-06	0,000224
miR-199a-2	Nº 192	9,714225	8,759237	4,862553	1,00E-05	0,000494
miR-152 prec	Nº 151	11,388676	12,357529	-4,83716	2,00E-06	0,00053
miR-16-1	Nº 38	10,443169	9,338182	4,755258	1,00E-05	0,00071
miR-30d	Nº 72	13,982017	14,775206	-4,5707	1,20E-05	0,001476
miR-34a	Nº 78	10,675566	9,63769	4,467301	2,60E-05	0,00217
miR-17-5p	Nº 41	11,567244	10,281468	4,341834	3,80E-05	0,0034
miR-128b	Nº 115	10,930395	9,947746	4,304764	3,80E-05	0,003912
miR-20a	Nº 46	11,409852	10,19284	4,304678	3,20E-05	0,003912
miR-181b-1 prec	Nº 211	9,577504	8,804294	4,285968	4,80E-05	0,004126
miR-132	Nº 121	9,599947	8,775966	4,284737	5,60E-05	0,004126
miR-200b	Nº 195	9,475221	8,527243	4,221511	4,00E-05	0,0052
let-7a-3	Nº 4	10,436089	9,511546	4,08952	0,000104	0,008242
miR-138-1	Nº 132	8,299613	9,200253	-4,05204	5,60E-05	0,00931
miR-29c	Nº 65	11,291005	10,326912	4,019385	0,000144	0,010312
miR-29a	Nº 62	11,381359	10,461075	4,013697	0,00015	0,010398

ES 2 547 805 T3

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

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

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

miR	ID	Valor d.	devtip	Valor p	Valor q	Factor de R
miR-21	Nº 47	3,156	0,24	0	0	2,593
miR-23b	Nº 51	-3,117	0,212	0	0	0,443
miR-138-2	Nº 133	-2,514	0,2	0	0	0,402
miR-218-2	Nº 221	-2,383	0,17	0	0	0,384
miR-29b-2	Nº 95	2,246	0,236	0	0	1,868
miR-128a prec	Nº 113	-2,235	0,177	0	0	0,368
miR-195	Nº 184	2,085	0,203	0	0	1,695
miR-141	Nº 137	2,08	0,179	0	0	2,459
miR-199a-1	Nº 191	1,987	0,201	0	0	1,945
miR-9-3	Nº 28	-1,97	0,204	0	0	0,433
miR-16-2	Nº 39	1,966	0,229	0	0	1,788
miR-17.5p	Nº 41	1,964	0,296	0	0	0,725
miR-20a	Nº 46	1,898	0,283	0	0	0,969
miR-16-1	Nº 38	1,87	0,232	0	0	1,447
miR-212 prec	Nº 209	-1,854	0,167	0	0	0,509
miR-34a	Nº 78	1,756	0,232	0	0	1,219
miR-152 prec	Nº 151	-1,734	0,2	0	0	0,46
miR-199a-2	Nº 192	1,721	0,196	0	0	1,838
miR-128b	Nº 115	1,674	0,238	0	0	1,266
miR-212	Nº 208	1,659	0,121	0	0	0,627
let-7a-1	Nº 1	-1,628	0,157	0	0	0,461
miR-200b	Nº 195	1,626	0,225	0	0	1,432
miR-128a	Nº 114	-1,619	0,156	0	0	0,511
miR-29e	Nº 65	1,611	0,24	0	0	1,225
let-7a-3	Nº 4	1,581	0,226	0	0	1,109
miR-29a	Nº 62	1,565	0,229	0	0	1,706
miR-24-2	Nº 54	1,555	0,284	0	0	0,831
miR-138-1	Nº 132	1,551	0,222	0	0	0,432
miR-125a	Nº 107	1,541	0,262	0	0	1,164
miR-106a	Nº 99	1,514	0,275	0	0	0,952
miR-132	Nº 121	1,496	0,192	0	0	2,158
miR-30d	Nº 72	-1,491	0,174	0	0	0,424
miR-9-1	Nº 24	1,478	0,244	0	0	0,763
miR-27a	Nº 59	1,448	0,229	0	0	1,174
miR-181b-1 prec	Nº 211	1,435	0,18	0	0	1,525

let-7g	Nº 15	1,394	0,221	0	0	1,072
miR-96	Nº 86	-1,384	0,194	0	0	0,519
miR-191	Nº 177	1,372	0,201	0	0	1,165
miR-93-1	Nº 83	1,363	0,266	0	0	0,775
miR-136	Nº 130	-1,355	0,267	0	0	0,364
miR-205	Nº 201	1,343	0,309	0	0	1,281
miR-185	Nº 170	1,287	0,222	0,001	0,001	0,609
miR-125b-1	Nº 109	1,262	0,283	0,001	0,001	1,215
miR-10a	Nº 30	1,252	0,327	0,001	0,001	1,613
miR-95	Nº 84	1,247	0,19	0,001	0,001	1,509
miR-199b	Nº 194	1,228	0,189	0,001	0,001	1,246
miR-10b	Nº 32	1,219	0,232	0,002	0,001	1,342
let-7i	Nº 10	1,216	0,203	0,002	0,001	1,026
miR-210	Nº 205	1,213	0,237	0,002	0,001	1,088

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

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

miR	ID	Puntuación de cáncer sólido	Puntuación de tejidos normales
miR-21	Nº 47	0,0801	-0,2643
miR-138-2	Nº 133	-0,055	0,1815
miR-218-2	Nº 221	-0,0535	0,1765
miR-23b	Nº 51	-0,0516	0,17
miR-128a prec	Nº 113	-0,0498	0,1642
miR-29b-2	Nº 95	0,0457	-0,1508
miR-195	Nº 184	0,0404	-0,1333
miR-17-5p	Nº 41	0,0383	-0,1263
miR-9-3	Nº 28	-0,0357	0,1176
miR-212 prec	Nº 209	-0,0342	0,1129
miR-20a	Nº 46	0,0322	-0,1061
miR-141	Nº 137	0,0322	-0,1061
miR-199a-1	Nº 191	0,0319	-0,1053
miR-16-2	Nº 39	0,0315	-0,1037
miR-152 prec	Nº 151	-0,0283	0,0933
miR-16-1	Nº 38	0,0277	-0,0913
miR-34a	Nº 78	0,0269	-0,0886
miR-212	Nº 208	-0,0265	0,0875
let-7a-1	Nº 1	-0,0264	0,0872
miR-128a	Nº 114	-0,0259	0,0855
miR-128b	Nº 115	0,0254	-0,0839
miR-24-2	Nº 54	0,0244	-0,0803
miR-29e	Nº 65	0,0224	-0,0738
miR-199a-2	Nº 192	0,0223	-0,0736
let-7a-3	Nº 4	0,0221	-0,073
miR-191	Nº 177	0,0188	-0,062
miR-125a	Nº 107	0,0186	-0,0673
miR-30d	Nº 72	-0,0185	0,061
miR-29a	Nº 62	0,0184	-0,0608
miR-106a	Nº 99	0,0177	-0,0584
miR-93-1	Nº 83	0,0163	-0,0537
miR-200b	Nº 195	0,0159	-0,0524
let-7g	Nº 15	0,0158	-0,0521
miR-27a	Nº 59	0,0157	-0,0518
miR-96	Nº 86	-0,0156	0,0514
let-7b	Nº 5	-0,0152	0,0501
miR-138-1	Nº 132	-0,0151	0,0499
miR-9-1	Nº 24	0,0136	-0,0448
miR-181b-1 prec	Nº 211	0,0134	-0,0442
miR-155	Nº 157	-0,0128	0,0423
miR-132	Nº 121	0,0127	-0,0418
miR-136	Nº 130	-0,0112	0,037

let-7i	Nº 10	0,0103	-0,034
miR-210	Nº 205	0,0074	-0,0245
miR-205	Nº 201	0,0073	-0,024
*. miR-185	Nº 170	0,00071	-0,0234
miR-24-1	Nº 52	0,007	-0,023
miR-199b	Nº 194	0,0064	-0,021
miR-125b-1	Nº 109	0,006	-0,0199
miR-206 prec	Nº 203	-0,005	0,0166
miR-10a	Nº 30	0,0045	-0,015
miR-95	Nº 84	0,0045	-0,0149
let-7e	Nº 11	-0,0039	0,013
miR-124a-3	Nº 106	-0,0028	0,0091
miR-10b	Nº 32	0,002	-0,0066
miR-185 prec.	Nº 171	-0,0014	0,0047
miR-92-1	Nº 81	-2,00E-04	5,00E-04

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

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

## 5 Resultados

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

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

Cáncer	miR regulados positivamente	miR regulados negativamente	Error de clasificación equivocada después de validación cruzada 10 veces
<b>Mama</b>	15	12	0,08
<b>Colon</b>	21	1	0,09
<b>Pulmón</b>	35	3	0,31
<b>Páncreas</b>	55	2	0,02
<b>Próstata</b>	39	6	0,11
<b>Estómago</b>	22	6	0,19

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

20

Tabla 7. microARN desregulados en cánceres comunes sólidos\*.

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

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

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

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

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

5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

miR	N	Tipo de Tumor
miR-21	6	Mama Colon Pulmón Páncreas Próstata Estómago
miR-17-5p	5	Mama Colon Pulmón Páncreas Próstata
miR-191	5	Colon Pulmón Páncreas Próstata Estómago
miR-29b-2	4	Mama Colon Páncreas Próstata
miR-223	4	Colon Páncreas Próstata Estómago
miR-128b	3	Colon Pulmón Páncreas
miR-199a-1	3	Pulmón Páncreas Próstata
miR-24-1	3	Colon Páncreas Estómago
miR-24-2	3	Colon Páncreas Estómago
miR-146	3	Mama Páncreas Próstata
miR-155	3	Mama Colon Pulmón
miR-181b-1	3	Mama Páncreas Próstata
miR-20a	3	Colon Páncreas Próstata
miR-107	3	Colon Páncreas Estómago
miR-32	3	Colon Páncreas Próstata
miR-92-2	3	Páncreas Próstata Estómago
miR-214	3	Páncreas Próstata Estómago
miR-30c	3	Colon Páncreas Próstata
miR-25	3	Páncreas Próstata Estómago
miR-221	3	Colon Páncreas Estómago
miR-106a	3	Colon Páncreas Próstata

\* - La lista incluye 21 microARN regulados positivamente habitualmente en 3 o más (N) tipos de cánceres sólidos (p valor =  $2,5 \times 10^{-3}$ ).

5 Para maximizar la concisión, se calcularon los niveles de expresión absolutos medios de los miR desregulados para los 6 pares de cáncer/normal. Usando el nivel de expresión de los miR en el subconjunto exhaustivo, los diferentes tejidos se clasificaron correctamente independientemente de su estado de enfermedad (FIGURA 3).

10 La FIGURA 4 muestra la expresión diferencial de los microARN comunes entre los diferentes tejidos tumorales, en relación con los tejidos normales. El árbol presenta los diferentes tipos de cáncer según el factor de cambio en el subconjunto de miARN. Los tejidos de próstata, colon, estómago y pancreático son más similares entre ellos, mientras que los tejidos de pulmón y de mama se representaron por un distintivo bastante diferente (FIGURA 4). Este árbol claramente muestra qué miARN están asociados con un histotipo de cáncer particular.

15 Sorprendentemente, miR-21, miR-191 y miR-17-5p están significativamente sobreexpresados en todos, o en 5 de 6, de los tipos tumorales que se consideraron. Se indicó que miR-21 estaba sobreexpresado en glioblastoma y que tenía propiedades antiapoptóticas (Chan, J. A., *et al.*, Cancer Res. 65: 6029-6033 (2005)). El cáncer de pulmón comparte una parte de su distintivo con el cáncer de mama y una parte con los otros tumores sólidos, incluyendo

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

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

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

*Materiales y métodos:*

*Predicciones de diana de oncogén y supresor de tumores*

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

*Ensayos in vitro de diana*

Para experimentos de indicador de luciferasa, se amplificaron segmentos UTR 3' de Rb1, TGFBR2 y Plag1 que se predice que interaccionarán con microARN asociados con cáncer específico por PCR a partir de ADN genómico humano y se insertaron en el vector de control pGL3 (Promega) usando el sitio XbaI inmediatamente cadena abajo del codón de terminación de la luciferasa. La línea celular megacariocítica humana, MEG-01, se cultivó en FBS 10 % en medio RPMI 1640, complementado con aminoácido no esencial 1x y 1 mmol de piruvato sódico a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> 5 %. Las células se cotransfectaron en placas de 12 pocillos usando siPORT neoFX (Ambion, Austin, TX), de acuerdo con el protocolo del fabricante, con 0,4 µg del vector indicador de luciferasa de luciérnaga y 0,08 µg del vector de control que contiene luciferasa de Renilla, pRL-TK (Promega). Para cada pocillo, se usaron oligonucleótidos de microARN (Dharmacon Research, Lafayette, CO) y oligonucleótidos antisentido o mezclados (Ambion) a una concentración de 10 nM. Las actividades de luciferasa de luciérnaga y Renilla se midieron consecutivas a las 24 horas después de la transfección usando ensayos de luciferasa dobles (Promega).

*Transferencia de Western para RB1*

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

*Resultados*

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

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

Las predicciones informáticas para tres genes de cáncer diferentes, Retinoblastoma (Rb), receptor de TGF-beta-2 (TGFB2) y gen de adenoma pleiomórfico 1 (PLAG1), se confirmaron experimentalmente por ensayos *in vitro*. Usando un ensayo de indicador de luciferasa, tres microARN ensayados (miR-106a, miR-20a y miR-26a-1) provocaron una reducción significativa de la traducción de proteínas en relación con los oligoARN de control mezclados en células MEG-01 transfectadas (FIGURA 6). Se descubrió, por ejemplo, que las UTR 3' de retinoblastoma interaccionaban funcionalmente con miR-106a. La importancia biológica de esta interacción miARN:ARNm se refuerza por informes previos que muestran que el gen de Rb1 se transcribe de forma normal en cánceres de colon, mientras que diversas fracciones de células no expresan proteína Rb1 (Ali, A.A., *et al.*, FASEB J. 7: 931-937 (1993)). Este hallazgo sugiere la existencia de un mecanismo postranscripcional para regular Rb1 que podría explicarse por sobreexpresión de miR-106a conjunta en carcinoma de colon (FIGURA 4). Además, miR-20a está regulado negativamente en cáncer de mama (FIGURA 4) y la proteína TGFB2 se expresa en el epitelio de células de cáncer de mama (Buck, M. B., *et al.*, Clin. Cancer Res. 10: 491-498 (2004)). Por el contrario, la sobreexpresión de miR-20a en cáncer de colon puede representar un mecanismo nuevo para regular negativamente TGFB2, además de inactivación mutacional (Biswas, S., *et al.*, Cancer Res. 64: 687-692 (2004)).

Finalmente, se ensayó un conjunto de muestras de paciente para verificar si la expresión de la proteína RB1 se correlacionaba con la expresión de *miR-106a* (FIGURA 5 y FIGURA 6B). Como se esperaba, en muestras de tumor gástrico, de próstata y de pulmón RB1 estaba regulado negativamente (con respecto al normal emparejado) y se descubrió que *miR-106a* estaba sobreexpresado, mientras que en muestras de tumor de mama, donde *miR-106a* está ligeramente regulado negativamente (FIGURA 5 y FIGURA 6B), RB1 se expresa a niveles ligeramente mayores que en el control normal emparejado.

Estas pruebas experimentales refuerzan la hipótesis de que genes clave del cáncer están regulados por expresión aberrante en miR en cánceres sólidos. Estos datos añaden nuevos ejemplos a la lista de microARN con importantes dianas de genes de cáncer, como se ha mostrado previamente por Johnson *et al.* (Johnson, S. M., *et al.*, Cell 120: 635-647 (2005)) para la interacción let-7:Ras, O'Donnell *et al.* (O'Donnell, K. A., *et al.*, Nature 435: 839-843 (2005)) para la interacción miR-17-5p:cMyc, y Cimmino *et al.* (Cimmino, A., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 13944-13949 (2005)) para la interacción miR-16:Bcl2. Notablemente, miR-17-5p y miR-16 son miembros del distintivo de cáncer sólido de miARN descrito en la presente memoria.

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

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

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

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



	<b>gggugaggua guagguugua uaguuuuggg cucugcccug cuaugggaua acuauacaau</b>	<b>60</b>
	<b>cuacugucuu uccu</b>	<b>74</b>
5	<210> 4 <211> 107 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 4	
	<b>gugacugcau gcucccaggu ugagguagua gguuguaug uuuaagaaua cacaagggag</b>	<b>60</b>
10	<b>auaacuguaac agccuccuag cuuuccuugg gucuugcacu aaacaac</b>	<b>107</b>
15	<210> 5 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 5	
	<b>ggcgggguga gguaguaggu ugugugguuu cagggcagug auguugcccc ucggaagaua</b>	<b>60</b>
20	<b>acuauacaac cuacugccuu cccug</b>	<b>85</b>
25	<210> 6 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 6	
	<b>gcauccgggu ugagguagua gguuguaugg uuuaagaua cacccuggga guuaacugua</b>	<b>60</b>
	<b>caaccuucua gcuuccuug gagc</b>	<b>84</b>
30	<210> 7 <211> 87 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 7	
	<b>ccuaggaaga gguaguaggu ugcuauguuu uagggcaggg auuuugccca caaggaggua</b>	<b>60</b>
	<b>acuauacgac cugcugccuu ucuuagg</b>	<b>87</b>
40	<210> 8 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 8	
	<b>cuaggaagag guaguaguuu gcauaguuu agggcaaaga uuuuugccac aaguaguug</b>	<b>60</b>
	<b>cuauacgacc ugcagccuuu uguag</b>	<b>85</b>
50	<210> 9 <211> 85 <212> ARN	

ES 2 547 805 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 9		
	<b>cuggcugagg uaguaguug ugcuguggu cggguuguga cauugcccg uguggagaua</b>	<b>60</b>	
5	<b>acugcgcaag cuacugccuu gcuag</b>	<b>85</b>	
	<210> 10		
	<211> 79		
	<212> ARN		
10	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 10		
	<b>ccccggcuga gguaggaggu uguauaguug agggagcac ccaaggagau cacuauacgg</b>	<b>60</b>	
	<b>ccuccuagcu uccccagg</b>	<b>79</b>	
15	<210> 11		
	<211> 87		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 11		
	<b>ucagagugag guaguagauu guauaguugu gggguaguga uuuuaccug uucaggagau</b>	<b>60</b>	
	<b>aacuauaca ucuauugccu ucccuga</b>	<b>87</b>	
25	<210> 12		
	<211> 89		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 12		
	<b>cugugggag agguaguaga uuguauagu uggggguagu gauuuacc ugucaggag</b>	<b>60</b>	
	<b>auaacuauac aaucuauugc cucccuga</b>	<b>89</b>	
35	<210> 13		
	<211> 85		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 13		
	<b>cugugggag agguaguaga uuguauagu uuagggucac acccaucuu ggagauaacu</b>	<b>60</b>	
	<b>auacagucua cugucuuucc cacgg</b>	<b>85</b>	
45	<210> 14		
	<211> 108		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 14		

ES 2 547 805 T3

	<b>uugccugauu ccaggcugag guaguaguuu guacaguuug agggucuaug auaccacccg</b>	<b>60</b>
	<b>guacaggaga uaacuguaca ggccacugcc uugccaggaa cagcgcgc</b>	<b>108</b>
5	<210> 15 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 15	
	<b>cuggcugagg uaguaguuug ugcuguuggu cggguuguga cauugcccgc uguggagaua</b>	<b>60</b>
10	<b>acugcgcaag cuacugccuu gcuag</b>	<b>85</b>
15	<210> 16 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 16	
	<b>accuacucag aguacauacu ucuuuuugua cccauaugaa cauacaaugc uauggaaugu</b>	<b>60</b>
20	<b>aaagaaguau guauuuuugg uaggc</b>	<b>85</b>
25	<210> 17 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 17	
	<b>cagcuaacaa cuuaguaaua ccuacucaga guacauacuu cuuuuuguaac ccuauugaac</b>	<b>60</b>
30	<b>auacaauugcu auggaaugua aagaaguau uauuuuuggu aggcaua</b>	<b>108</b>
35	<210> 18 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 18	
	<b>gccugcuugg gaaacauacu ucuuuuauug cccauaugga ccugcuaagc uauggaaugu</b>	<b>60</b>
40	<b>aaagaaguau guaucucagg ccggg</b>	<b>85</b>
45	<210> 19 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 19	
	<b>ugggaaacau acuucuuuau augcccauau ggaccugcua agcuauaggaa uguaaaagaag</b>	<b>60</b>
	<b>uauguaucuc a</b>	<b>71</b>
	<210> 20 <211> 85	

ES 2 547 805 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 20		
	<b>accuacucag aguacauacu ucuuuaugua cccaauugaa cauacaaugc uauggaaugu</b>	<b>60</b>	
	<b>aaagaaguau guauuuuugg uaggc</b>	<b>85</b>	
10	<210> 21 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 21		
	<b>uggauguugg ccuaguucug uguggaagac uagugauuuu guuguuuuu gauaacuaaa</b>	<b>60</b>	
15	<b>ucgacaacaa aucacagucu gccauauggc acaggccaug ccucuaca</b>	<b>108</b>	
20	<210> 22 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 22		
	<b>uggauguug gccuaguucu guguggaaga cuagugauuu uguuguuuu agauaacuaa</b>	<b>60</b>	
25	<b>aucgacaaca aaucacaguc ugccaauugg cacaggccaug gccucuacag</b>	<b>110</b>	
30	<210> 23 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 23		
	<b>cuggauacag aguggaccgg cuggccccaug cuggaagacu agugauuuug uuguugucu</b>	<b>60</b>	
	<b>acugcgcuca acaacaauc ccagucuacc uaauggugcc agccaucgca</b>	<b>110</b>	
35	<210> 24 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 24		
	<b>agauuagagu ggcugugguc uagugcugug uggaagacua gugauuuugu uguucugaug</b>	<b>60</b>	
	<b>uacuacgaca acaagucaca gccggccuca uagcgcgagac ucccuucgac</b>	<b>110</b>	
45	<210> 25 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 25		

	<b>cgggguuggu uguuauuuu gguuauuuu cuuauuuu gguuauuuu cuuauuuu</b>	<b>60</b>
	<b>cuagauaacc gaaaguaaa auaacccca</b>	<b>89</b>
5	<210> 26 <211> 87 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 26	
	<b>ggaagcgagu uguuauuuu gguuauuuu cuuauuuu gguuauuuu cuuauuuu</b>	<b>60</b>
10	<b>agauaaccga aaguaaaaac uccuua</b>	<b>87</b>
15	<210> 27 <211> 90 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 27	
	<b>ggaggcccg uucucucuuu gguuauuuu cuuauuuu gguuauuuu cuuauuuu</b>	<b>60</b>
20	<b>cuagauaacc gaaaguagaa augauucua</b>	<b>90</b>
25	<210> 28 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 28	
	<b>gaucugucug ucuucugua auaccugua gaucggaau uguguaagga auuuuguggu</b>	<b>60</b>
30	<b>cacaaauucg uauuagggg aauauguagu ugacauaac acuccgcucu</b>	<b>110</b>
35	<210> 29 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 29	
	<b>ccagaggguug uacguuguc uauauauacc cuuauuuu gguuauuuu cuuauuuu</b>	<b>60</b>
40	<b>uagucacaga uucgauucua ggggaauua uggucgaugc aaaaacuua</b>	<b>110</b>
45	<210> 30 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 30	
	<b>gcgcgaaugu guguuuuuu aaaaauaac cuuggaguaa aguagcagca cauaaugguu</b>	<b>60</b>
50	<b>uguggauuuu gaaaggggc aggccauuu ggcugccuc aaaaauac</b>	<b>108</b>
	<210> 31 <211> 83 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 547 805 T3

	<400> 31		
		<b>ccuuggagua aaguagcagc acauaauggu uuguggauuu ugaaaaggug caggccauau</b>	<b>60</b>
		<b>ugugcugccu caaaaauaca agg</b>	<b>83</b>
5	<210> 32 <211> 64 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 32		
		<b>cuguagcagc acaucauggu uuacaugcua cagucaagau gcgaaucuu auuugcugcu</b>	<b>60</b>
		<b>cuag</b>	<b>64</b>
15	<210> 33 <211> 98 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 33		
		<b>uugaggccuu aaaguacugu agcagcacau caugguuuac augcuacagu caagaugcga</b>	<b>60</b>
		<b>aucuuuuuu gcugcucuag aaauuuuagg aaauucau</b>	<b>98</b>
25	<210> 34 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 34		
		<b>gucagcagug ccuuagcagc acguaaaau uggcguaaag auucuaaaa uaucuccagu</b>	<b>60</b>
30		<b>auuaacugug cugcugaagu aagguugac</b>	<b>89</b>
35	<210> 35 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 35		
		<b>guuccacucu agcagcacgu aaauauuggc guagugaaau auauuuuaa caccauuuu</b>	<b>60</b>
40		<b>acugugcugc uuuaguguga c</b>	<b>81</b>
45	<210> 36 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 36		
		<b>gcagugccuu agcagcacgu aaauauuggc guuaagauuc uaaaauuuc uccaguauua</b>	<b>60</b>
		<b>acugugcugc ugaaguaagg u</b>	<b>81</b>
50	<210> 37		

ES 2 547 805 T3

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

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

ES 2 547 805 T3

	<400> 48		
		<b>accuugucgg guagcuuau</b>	<b>60</b>
		<b>agacugaugu ugacuguuga</b>	
		<b>aucucauggc aacaccaguc</b>	
		<b>gaugggcugu cugacauuuu</b>	<b>81</b>
5	<210> 49 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 49		
		<b>ggcugagccg caguaguucu</b>	<b>60</b>
		<b>ucaguggcaa gcuuuau</b>	
		<b>guc cugacccagc uaaagcugcc</b>	
		<b>aguugaagaa cuguugcccu</b>	<b>85</b>
		<b>cugcc</b>	
15	<210> 50 <211> 73 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 50		
		<b>ggccggcugg gguuccuggg</b>	<b>60</b>
		<b>gaugggauuu gcuuccuguc</b>	
		<b>acaaucaca uugccagga</b>	
		<b>uuuccaaccg acc</b>	<b>73</b>
25	<210> 51 <211> 97 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 51		
		<b>cucaggugcu cuggcugcuu</b>	<b>60</b>
		<b>ggguuccugg caugcugauu</b>	
		<b>ugugacuuaa gauuzaaac</b>	
30		<b>acauugccag ggauuaccac</b>	<b>97</b>
		<b>gcaaccacga ccuuggc</b>	
35	<210> 52 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 52		
		<b>ccacggccgg cuggggguucc</b>	<b>60</b>
		<b>ugggggauggg auuugcuucc</b>	
		<b>ugucacaaau cacauugcca</b>	
		<b>gggauuucca accgaccug</b>	<b>81</b>
40	<210> 53 <211> 68 <212> ARN		
45	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 53		
		<b>cuccggugcc uacugagcug</b>	<b>60</b>
		<b>auaucaguuc ucauuuaca</b>	
		<b>cacuggcuca guucagcagg</b>	
		<b>aacaggag</b>	<b>68</b>

	<210> 54		
	<211> 73		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 54		
	<b>cucugccucc cgugccuacu gagcugaaac acaguugguu uguguacacu ggcucaguuc</b>	<b>60</b>	
	<b>agcaggaaca ggg</b>	<b>73</b>	
10	<210> 55		
	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 55		
	<b>cccugggcuc ugccucccgu gccuacugag cugaaacaca guugguuugu guacacuggc</b>	<b>60</b>	
	<b>ucaguucagc aggaacaggg g</b>	<b>81</b>	
	<210> 56		
	<211> 71		
20	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 56		
	<b>cccuccggug ccuacugagc ugauaucagu ucucauuua cacacuggcu caguucagca</b>	<b>60</b>	
25	<b>ggaacagcau c</b>	<b>71</b>	
	<210> 57		
	<211> 84		
30	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 57		
	<b>ggccaguguu gagaggcggg gacuugggca auugcuggac gcugcccugg gcauugcacu</b>	<b>60</b>	
	<b>ugucucgguc ugacagugcc ggcc</b>	<b>84</b>	
35	<210> 58		
	<211> 86		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 58		
	<b>aggccguggc cucguucaag uauccagga uaggcugugc aggucccaau ggccuauuu</b>	<b>60</b>	
	<b>gguaacuugc acggggacgc gggccu</b>	<b>86</b>	
45	<210> 59		
	<211> 77		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 59		

ES 2 547 805 T3

	<b>guggccucgu ucaaguaauc caggauaggc ugugcagguc ccaaugggcc uauucuuugu</b>	<b>60</b>
	<b>uacuugcacg gggacgc</b>	<b>77</b>
5	<210> 60 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 60	
	<b>ggcugugggcu ggauucaagu aauccaggau aggcuguuuc caucugugag gccuauucuu</b>	<b>60</b>
10	<b>gauuacuugu uucuggaggc agcu</b>	<b>84</b>
15	<210> 61 <211> 77 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 61	
	<b>ccgggaccca guucaaguaa uucaggauag guugugugcu guccagccug uucuccauua</b>	<b>60</b>
20	<b>cuuggcucgg ggaccgg</b>	<b>77</b>
25	<210> 62 <211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 62	
	<b>cugaggagca gggcuuagcu gcuugugagc aggguccaca ccaagucgug uucacagugg</b>	<b>60</b>
	<b>cuaaguuccg cccccag</b>	<b>78</b>
30	<210> 63 <211> 73 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 63	
	<b>aggugcagag cuuagcugau uggugaacag ugauugguuu ccgcuuuguu cacaguggcu</b>	<b>60</b>
	<b>aaguucugca ccu</b>	<b>73</b>
40	<210> 64 <211> 97 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 64	
	<b>accucucuaa caaggugcag agcuuagcug auuggugaac agugauuggu uuccgcuuug</b>	<b>60</b>
	<b>uucacagugg cuaaguucug caccugaaga gaaggug</b>	<b>97</b>
	<210> 65 <211> 80	

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 65		
5		<b>ccugaggagc agggcuuagc ugcuuugugag caggguccac accaagucgu guucacagug</b>	<b>60</b>
		<b>gcuaaguucc gccccccagg</b>	<b>80</b>
	<210> 66		
	<211> 86		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 66		
		<b>gguccuugcc cucaaggagc ucacagucua uugaguuacc uuucugacuu ucccacuaga</b>	<b>60</b>
15		<b>uugugagcuc cuggagggca ggcacu</b>	<b>86</b>
	<210> 67		
	<211> 108		
	<212> ARN		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 67		
		<b>ccuucuguga ccccuuagag gaugacugau uucuuuuggu guucagaguc aaauaaauuu</b>	<b>60</b>
		<b>ucuagcacca ucugaaaucg guauuaauga uuggggaaga gcaccaug</b>	<b>108</b>
25	<210> 68		
	<211> 64		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 68		
		<b>augacugauu ucuuuuggug uucagaguca auauaaauuu cuagcaccau cugaaaucgg</b>	<b>60</b>
		<b>uuau</b>	<b>64</b>
	<210> 69		
35	<211> 81		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 69		
40		<b>cuucaggaag cugguuucan auggugguuu agauuuuuuu agugauuguc uagcaccuu</b>	<b>60</b>
		<b>ugaaaucagu guucuuuggg g</b>	<b>81</b>
	<210> 70		
	<211> 81		
45	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 70		
		<b>cuucuggaag cugguuucac augguggcuu agauuuuucc aucuuuguan cuagcaccau</b>	<b>60</b>
50		<b>uugaaaucag uguuuuagga g</b>	<b>81</b>

ES 2 547 805 T3

<210> 71  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 5  
 <400> 71  
  
**accacuggcc caucucuuaac acaggcugac cgauuucucc ugguguucag agucuguuuu 60**  
**ugucuagcac cauuugaaau cgguaaugau guagggggaa aagcagcagc 110**  
 10  
 <210> 72  
 <211> 71  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 15  
 <400> 72  
  
**gcgacuguaa acauccucga cuggaagcug ugaagccaca gaugggcuuu cagucggaug 60**  
**uuugcagcug c 71**  
 20  
 <210> 73  
 <211> 60  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 25  
 <400> 73  
 auguaaacau ccuacacuca gcuguaauac auggauuggc ugggaggugg auguuuacgu 60  
 30  
 <210> 74  
 <211> 88  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 74  
  
**accaaguuuu aguucaugua acauccuac acucagcugu aauacaugga uggcuggga 60**  
**gguggauguu uacuucagcu gacuugga 88**  
 35  
 <210> 75  
 <211> 72  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 40  
 <400> 75  
  
**agauacugua acauccuac acucucagcu guggaaagua agaaagcugg gagaaggcug 60**  
**uuuacucuuu cu 72**  
 45  
 <210> 76  
 <211> 70  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 50  
 <400> 76  
  
**guuguuguaa acauucccga cuggaagcug uaagacacag cuagcuuuc agucagaugu 60**  
**uugcugcuac 70**

ES 2 547 805 T3

	<210> 77 <211> 64 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 77		
	<b>cuguaaacau ccuugacugg aagcuguaag guguucagag gagcuuucag ucggauguuu</b>	<b>60</b>	
	<b>acag</b>	<b>64</b>	
10	<210> 78 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 78		
	<b>ggagaggagg caaugcug gcaugcugu ugaacuggga accugcuug ccaacauuu</b>	<b>60</b>	
	<b>gccaucuuuc c</b>	<b>71</b>	
20	<210> 79 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 79		
	<b>ggagauuuug cacauuacua aguugcaugu ugucacggcc ucaaugcaau uuagugugug</b>	<b>60</b>	
	<b>ugauuuuuuc</b>	<b>70</b>	
30	<210> 80 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 80		
	<b>gggggcccag agaggcgggc ggccccggg ugcauugcug uugcauugca cgugugugag</b>	<b>60</b>	
35	<b>gcgggugcag ugccucggca gugcagccc gagccggccc cuggcaccac</b>	<b>110</b>	
40	<210> 81 <211> 88 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 81		
	<b>accaaguuuu aguucaugua acauccuac acucagcugu aaucaugga uuggcuggga</b>	<b>60</b>	
45	<b>gguggauguu uacuucagcu gacuugga</b>	<b>88</b>	
50	<210> 82 <211> 69 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 82		

	<b>cuguggugca uuguaguugc auugcauguu cuggugguac ccaugcaaug uuuccacagu</b>	<b>60</b>
	<b>gcaucacag</b>	<b>69</b>
5	<210> 83 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 83	
	<b>ggccagcugu gaguguuucu uuggcagugu cuuagcuggu uguugugagc aauaguaagg</b>	<b>60</b>
	<b>aagcaaucag caaguauacu gcccuagaag ugcugcacgu uguggggcc</b>	<b>110</b>
10	<210> 84 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 84	
	<b>gugcucgguu uguaggcagu gucauuagcu gauuguacug uggugguuac aaucacuaac</b>	<b>60</b>
	<b>uccacugcca ucaaaacaag gcac</b>	<b>84</b>
20	<210> 85 <211> 77 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 85	
	<b>agucuaguua cuaggcagug uaguuagcug auugcuaaua guaccaauca cuaaccacac</b>	<b>60</b>
	<b>ggccagguaa aaagauu</b>	<b>77</b>
30	<210> 86 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 86	
	<b>ucagaauaau gucaaagugc uuacagugca gguagugaua uguugcaucua cugcagugaa</b>	<b>60</b>
	<b>ggcacuugua gcauuauggu ga</b>	<b>82</b>
40	<210> 87 <211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 87	
	<b>cuuucuacac agguugggau cgguugcaau gcuguguuuc uguaugguau ugcacuuguc</b>	<b>60</b>
45	<b>ccggccuguu gaguuugg</b>	<b>78</b>
	<210> 88 <211> 75 <212> ARN	

ES 2 547 805 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 88		
	<b>ucaucccugg guggggauuu guugcauuac uuguguucua uauaaaguau ugcacuuguc</b>	<b>60</b>	
5	<b>ccggccugug gaaga</b>	<b>75</b>	
	<210> 89		
	<211> 80		
	<212> ARN		
10	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 89		
	<b>cugggggcuc caaagugcug uucgugcagg uagugugauu acccaaccua cugcugagcu</b>	<b>60</b>	
15	<b>agcacuuccc gagccccgg</b>	<b>80</b>	
	<210> 90		
	<211> 81		
	<212> ARN		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 90		
	<b>aacacagugg gcacucaaua aaugucuguu gaaaugaaau gcguuacauu caacggguau</b>	<b>60</b>	
	<b>uuauugagca cccacucugu g</b>	<b>81</b>	
25	<210> 91		
	<211> 78		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 91		
	<b>uggccgauuu uggcacuagc acauuuuugc uugugucucu ccgcucugag caaucaugug</b>	<b>60</b>	
	<b>cagugccaau augggaaa</b>	<b>78</b>	
35	<210> 92		
	<211> 80		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 92		
	<b>gugagcgacu guaaacaucc ucgacuggaa gcugugaagc cacagauggg cuuucagucg</b>	<b>60</b>	
	<b>gauguuugca gcugccuacu</b>	<b>80</b>	
45	<210> 93		
	<211> 80		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 93		

	<b>gugagguagu aaguuguauu guuguggggu agggauauua ggccccaauu agaagauaac</b>	<b>60</b>
	<b>uauacaacuu acuacuucc</b>	<b>80</b>
5	<210> 94 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 94	
	<b>ggcaccacc cguagaaccg accuugcggg gccuucgccg cacacaagcu cgugucugug</b>	<b>60</b>
10	<b>gguccguguc</b>	<b>70</b>
15	<210> 95 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 95	
	<b>cccauuggca uaaaccgua gauccgaucu uguggugaag uggaccgcac aagcucgcuu</b>	<b>60</b>
20	<b>cuaugggucu gugucagugu g</b>	<b>81</b>
25	<210> 96 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 96	
	<b>aagagagaag auauugaggc cuguugccac aaaccgugag auccgaacuu gugguauuag</b>	<b>60</b>
	<b>uccgcacaag cuuguaucua uagguaugug ucuguuaggc aaucucac</b>	<b>108</b>
30	<210> 97 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 97	
	<b>ccuguugcca caaaccgua gauccgaacu ugugguauua guccgcacaa gcuuguaucu</b>	<b>60</b>
	<b>auagguaugu gucuguuagg</b>	<b>80</b>
40	<210> 98 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 98	
	<b>aggcugcccu ggcucaguuu ucacagugcu gaugcugucu auucuaaagg uacaguacug</b>	<b>60</b>
	<b>ugauaacuga aggauggcag ccaucuuacc uuccaucaga ggagccucac</b>	<b>110</b>
50	<210> 99 <211> 57 <212> ARN	

ES 2 547 805 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 99	
5	ucaguuauca cagugcugau gcuguccauu cuaaagguac aguacuguga uaacuga	57
	<210> 100	
	<211> 75	
	<212> ARN	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 100	
	<b>ugcccuggcu caguuaucac agugcugaug cugucuauc uaaagguaca guacugugau</b>	<b>60</b>
	<b>aacugaagga uggca</b>	<b>75</b>
15	<210> 101	
	<211> 79	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 101	
	<b>acuguccuuu uucgguauc augguaccga ugcuguaau cugaaaggua caguacugug</b>	<b>60</b>
	<b>auaacugaag aaugguggu</b>	<b>79</b>
25	<210> 102	
	<211> 75	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 102	
	<b>uguccuuuuu cgguaucac gguaccgaug cuguaauuc gaaagguaca guacugugau</b>	<b>60</b>
	<b>aacugaagaa uggug</b>	<b>75</b>
35	<210> 103	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 103	
	<b>cuucuggaag cugguuucac augguggcuu agauuuuucc aucuuuguau cuagcaccuu</b>	<b>60</b>
40	<b>uugaaaucag uguuuuagga g</b>	<b>81</b>
45	<210> 104	
	<211> 81	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 104	
	<b>cuucagggaag cugguuucac augguggruu agauuuuuuu agugauuguc uagcaccuu</b>	<b>60</b>
50	<b>ugaaaucagu guucuuuggg g</b>	<b>81</b>
	<210> 105	

ES 2 547 805 T3

	<211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 105		
	<b>uugugcuuuc agcuucuuua cagugcugcc uuguagcauu caggucaagc aacauuguac</b>	<b>60</b>	
	<b>agggcuauga aagaacca</b>	<b>78</b>	
10	<210> 106 <211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 106		
	<b>uacugcccuc ggcuuuuua cagugcugcc uuguugcaua uggaucaagc agcauuguac</b>	<b>60</b>	
	<b>agggcuauga aggcauug</b>	<b>78</b>	
20	<210> 107 <211> 78 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 107		
	<b>aaaugucaga cagcccaucg acugguguug ccaugagauu caacagucaa caucagucug</b>	<b>60</b>	
25	<b>auaagcuacc cgacaagg</b>	<b>78</b>	
30	<210> 108 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 108		
	<b>ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cucaugcacc acggauguuu</b>	<b>60</b>	
35	<b>gagcaugugc uacggugucu a</b>	<b>81</b>	
40	<210> 109 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 109		
	<b>ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cuuauugcacc acggauguuu</b>	<b>60</b>	
	<b>gagcaugugc uauugugucu a</b>	<b>81</b>	
45	<210> 110 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 110		

	<b>ccuuggccau guaaaagugc uuacagugca gguagcuuuu ugagaucuac ugcaauguaa</b>	<b>60</b>
	<b>gcacuucuaa cauuaccaug g</b>	<b>81</b>
5	<210> 111 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 111	
	<b>ccugccgggg cuaaagugcu gacagugcag auaguggucc ucuccgugcu accgcacugu</b>	<b>60</b>
10	<b>ggguacuugc ugcuccagca gg</b>	<b>82</b>
15	<210> 112 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 112	
	<b>cucucugcuu ucagcuucuu uacaguguug ccuuguggca uggaguucuaa gcagcauugu</b>	<b>60</b>
20	<b>acagggcuau caaagcacag a</b>	<b>81</b>
25	<210> 113 <211> 90 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 113	
	<b>acacugcaag aacaauaagg auuuuagggc gcauuaugac ugagucagaa aacacagcug</b>	<b>60</b>
30	<b>ccccugaaag ucccucuuuu uucuuugcugu</b>	<b>90</b>
35	<210> 114 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 114	
	<b>acugcaagag caauaaggau uuuuaggggc auuauagauag uggaauggaa acacaucugc</b>	<b>60</b>
40	<b>ccccaaaagu cccucuuuu</b>	<b>80</b>
45	<210> 115 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 115	
	<b>ccuuagcaga gcuguggagu gugacaauagg uguuuguguc uaaacuauca aacgccauua</b>	<b>60</b>
	<b>ucacacuaaa uagcuacugc uaggc</b>	<b>85</b>
	<210> 116 <211> 66	

ES 2 547 805 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 116	<b>agcuguggag ugugacaauug guguuugugu ccaaacuauc aaacgccauu aucacacuaa</b>	<b>60</b>
		<b>auagcu</b>	<b>66</b>
10	<210> 117 <211> 61 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 117	<b>acauuauuac uuuugguacg cgcugugaca cuucaaacuc guaccgugag uauaaugcg</b>	<b>60</b>
15		<b>c</b>	<b>61</b>
20	<210> 118 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 118	<b>aggccucucu cuccguguuc acagcggacc uugauuuaaa uguccauaca auuaaggcac</b>	<b>60</b>
25		<b>gcggugaauug ccaagaaugg ggcug</b>	<b>85</b>
30	<210> 119 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 119	<b>aucaagauua gaggcucugc ucuccguguu cacagcggac cuugauuuua ugucuuuaca</b>	<b>60</b>
		<b>uuuaggcacg cggugaauug caagagcggg gccuacggcu gcacuugaag</b>	<b>110</b>
35	<210> 120 <211> 87 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 120	<b>ugagggcccc ucugcguguu cacagcggac cuugauuuua ugucuuuaca auuaaggcac</b>	<b>60</b>
		<b>gcggugaauug ccaagagagg cgcucc</b>	<b>87</b>
45	<210> 121 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 121		

	<b>cucugcgugu ucacagcggg ccuugauuuu augucuauac aauuaaggca .cgcgugaau</b>	<b>60</b>
	<b>gccaagag</b>	<b>68</b>
5	<210> 122 <211> 67 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 122	
	<b>cucuccgugu ucacagcggg ccuugauuuu augucauaca auaaaggcac gcggugaau</b>	<b>60</b>
10	<b>ccaagag</b>	<b>67</b>
15	<210> 123 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 123	
	<b>ugccagucuc uaggucccug agaccuuua accugugagg acauccaggg ucacagguga</b>	<b>60</b>
20	<b>gguuuuuggg agccuggcgu cuggcc</b>	<b>86</b>
25	<210> 124 <211> 65 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 124	
	<b>ggucccugag acccuuaac cugugaggac auccaggguc acaggugagg uucuugggag</b>	<b>60</b>
30	<b>ccugg</b>	<b>65</b>
35	<210> 125 <211> 88 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 125	
	<b>ugcgucucc ucagucccug agaccuaac uugugauguu uaccguuaa auccacgggu</b>	<b>60</b>
40	<b>uaggcucuug ggagcugcga gucgugcu</b>	<b>88</b>
45	<210> 126 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 126	
	<b>accagacuuu uccuagucc ugagaccua acuugugagg uuuuuagua acaucacaag</b>	<b>60</b>
50	<b>ucaggcucu gggaccuagg cggagggga</b>	<b>89</b>
	<210> 127 <211> 85 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 547 805 T3

	<400> 127		
		<b>cgcgggcgac gggacauuau uacuuuuggu acgcgcugug acacucaaa cucguaccgu</b>	<b>60</b>
		<b>gaguaaauau gcgccgucca cggca</b>	<b>85</b>
5	<210> 128 <211> 61 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 128		
10		<b>acaauuuuac uuuugguacg cgcugugaca cuucaaacuc guaccgugag uaaauaugcg</b>	<b>60</b>
		<b>c</b>	<b>61</b>
15	<210> 129 <211> 97 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 129		
		<b>ugugaucacu gucuccagcc ugcugaagcu cagagggcuc uguuucagaa agaucaucgg</b>	<b>60</b>
20		<b>auccgucuga gcuuggcugg ucggaagucu caucauc</b>	<b>97</b>
25	<210> 130 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 130		
		<b>ccagccugcu gaagcucaga gggcucugau ucagaaagau caucggaucc gucugagcuu</b>	<b>60</b>
30		<b>ggcuggucgg</b>	<b>70</b>
35	<210> 131 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 131		
		<b>ugagcuguug gauucggggc cguagcacug ucugagaggu uuacauuucu cacagugaac</b>	<b>60</b>
		<b>cggucucuuu uucagcugcu uc</b>	<b>82</b>
40	<210> 132 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
45	<400> 132		
		<b>gccccggcagc cacugugcag ugggaagggg ggccgauaca cuguaccgaga gugaguagca</b>	<b>60</b>
		<b>ggucucacag ugaaccgguc ucuuucccua cugugucaca cuccuaaugg</b>	<b>110</b>
50	<210> 133 <211> 70		

ES 2 547 805 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 133		
5	<b>guuggauucg gggccguagc acugucugag agguuuacau uucucacagu gaaccggucu</b>	<b>60</b>	
	<b>cuuuuucagc</b>	<b>70</b>	
	<210> 134 <211> 74 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 134		
	<b>uggaucuuuu ugcggucugg gcuugcuguu ccucucaaca guagucagga agcccuuacc</b>	<b>60</b>	
15	<b>ccaaaaagua ucua</b>	<b>74</b>	
	<210> 135 <211> 90 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 135		
	<b>ugcccuucgc gaaucuuuuu gcgguucuggg cuugcuguac auaacucaau agccggaagc</b>	<b>60</b>	
25	<b>ccuuacccca aaaagcauuu gcggaaggcg</b>	<b>90</b>	
	<210> 136 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 136		
	<b>ugcugcuggc cagagcucuu uucacauugu gcuacugucu gcaccuguca cuagcagugc</b>	<b>60</b>	
	<b>aauguuaaaa gggcauuggc cguguagug</b>	<b>89</b>	
35	<210> 137 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 137		
	<b>gccaggaggc gggguugguu guuaucuuug guuaucuaagc uguaugagug guguggaguc</b>	<b>60</b>	
	<b>uucauaaagc uagauaaccg aaaguazaaa uaaccccaua cacugcgag</b>	<b>110</b>	
45	<210> 138 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 138		
	<b>cacggcgcgg cagcggcacu ggcuaaggga ggcccguuuc ucucuugggu uaucuagcug</b>	<b>60</b>	
	<b>uauaguggcc acagagccgu cauaaaagcua gauaaccgaa aguagaaaug</b>	<b>110</b>	

ES 2 547 805 T3

	<210> 139		
	<211> 72		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 139		
	<b>guuguuauucu uugguuauucu agcuguauuga guguaauuggu cuucauaaag cuagauaacc</b>	<b>60</b>	
	<b>gaaaguaaaaa ac</b>	<b>72</b>	
10	<210> 140		
	<211> 101		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 140		
	<b>ccgccccccgc gucuccaggg caaccguggc uuucgauugu uacuguggga acuggaggua</b>	<b>60</b>	
	<b>acagucuaca gccauggucg cccccgagca cggcccacgcg c</b>	<b>101</b>	
20	<210> 141		
	<211> 66		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 141		
	<b>gggcaaccgu ggcuuucgau uguuacugug ggaacuggag guaacagucu acagccaugg</b>	<b>60</b>	
	<b>ucgccc</b>	<b>66</b>	
30	<210> 142		
	<211> 88		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 142		
	<b>acaaugcuuu gcuagagcug guaaaaugga accaaaucgc cucuucuaug gauuuggucc</b>	<b>60</b>	
	<b>ccuucaccca gcuguagcua ugcauuga</b>	<b>88</b>	
40	<210> 143		
	<211> 102		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
45	<400> 143		
	<b>gggagccaaa ugcuuugcua gagcugguaa aauggaacca aaucgacugu ccaauggauu</b>	<b>60</b>	
	<b>ugguccccuu caaccagcug uagcugugca uugauggcgc cg</b>	<b>102</b>	
50	<210> 144		
	<211> 68		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 144		

	<b>gcuagagcug guaaaaugga accaaaucgc cucucaaag gauuuggucc ccuuaacca</b>	<b>60</b>
	<b>gcuguagc</b>	<b>68</b>
5	<210> 145 <211> 119 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 145	
	<b>ccucagaaga aagaugcccc cugcucuggc uggucaaacg gaaccaaguc cgucuuccug</b>	<b>60</b>
	<b>agagguuugg ucccuucaa ccagcuacag cagggcuggc aaugcccagu ccuuggaga</b>	<b>119</b>
10	<210> 146 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 146	
	<b>gccccugcu cuggcugguc aaacggaacc aaguccgucu uccugagagg uuuggucucc</b>	<b>60</b>
	<b>uucaaccagc uacagcaggg</b>	<b>80</b>
20	<210> 147 <211> 73 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 147	
	<b>cagggugugu gacugguuga ccagaggggc augcacugug uccaccugug gggccaccua</b>	<b>60</b>
	<b>gucaccaacc cuc</b>	<b>73</b>
30	<210> 148 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 148	
	<b>agggugugug acugguugac cagaggggca ugcacugugu ucaccugug gggccaccuag</b>	<b>60</b>
	<b>ucaccaaccc u</b>	<b>71</b>
40	<210> 149 <211> 90 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 149	
	<b>aggccucgcu guucucuauug gcuuuuuuuu ccuaugugau ucuacugcuc acucauauag</b>	<b>60</b>
45	<b>ggauuggagc cguggcgcac ggcgggggaca</b>	<b>90</b>
	<210> 150 <211> 100 <212> ARN	

ES 2 547 805 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 150		
	<b>agauaaauuc acucuagugc uuuauggcuu uuuaauccua ugugauagua auaaagucuc</b>	<b>60</b>	
5	<b>auguagggau ggaagccaug aaauacaauug ugaazaauca</b>	<b>100</b>	
	<210> 151		
	<211> 60		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 151		
	cuauggcuuu uuauuccuau gugauucuac ugcucacuca uauagggauu ggagccgugg	60	
15	<210> 152		
	<211> 97		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 152		
	<b>cacucugcug uggccuaugg cuuuucauuc cuaugugauu gcugucccaa acucauguag</b>	<b>60</b>	
	<b>ggcuaaaagc caugggcuac agugaggggc gagcucc</b>	<b>97</b>	
	<210> 153		
25	<211> 82		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 153		
30	<b>ugagcccucg gaggacucca uuuguuuuga ugauggauuc uuauugcucca ucaucgucuc</b>	<b>60</b>	
	<b>aaugagucuu ucagaggguu cu</b>	<b>82</b>	
	<210> 154		
35	<211> 62		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 154		
	<b>gaggacucca uuuguuuuga ugauggauuc uuauugcucca ucaucgucuc aaugagucuu</b>	<b>60</b>	
40	<b>uc</b>	<b>62</b>	
	<210> 155		
	<211> 73		
45	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 155		
	<b>cuucggugac ggguaucuu ggguggauaa uacggauuac guuguuauug cuuaagaaua</b>	<b>60</b>	
50	<b>cgcguaugcag agg</b>	<b>73</b>	
	<210> 156		

ES 2 547 805 T3

	<211> 99		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 156		
		<b>cccuggcaug gugugguggg gcagcuggug uugugaauca ggccguugcc aaucagagaa</b>	<b>60</b>
		<b>cggcuacuuc acaacaccag ggccacacca cacuacagg</b>	<b>99</b>
10	<210> 157		
	<211> 84		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 157		
		<b>cguugcugca gcugguguug ugaauccaggc cgacgagcag cgcauccucu uacccggcua</b>	<b>60</b>
		<b>uuucacgaca ccagggugc auca</b>	<b>84</b>
20	<210> 158		
	<211> 71		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 158		
		<b>cagcuggugu ugugaauccag gccgacgagc agcgcauccu cuuacccggc uauuucacga</b>	<b>60</b>
		<b>caccaggguu g</b>	<b>71</b>
25	<210> 159		
	<211> 68		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 159		
		<b>guguauucua cagugcacgu gucuccagug uggcucggag gcuggagacg cggcccuguu</b>	<b>60</b>
		<b>ggaguaac</b>	<b>68</b>
35	<210> 160		
	<211> 100		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 160		
		<b>ugugucucuc ucuguguccu gccagugguu uuacccuaug guagguuacg ucaugcuguu</b>	<b>60</b>
		<b>cuaccacagg guagaaccac ggacaggaua cgggggcacc</b>	<b>100</b>
45	<210> 161		
	<211> 72		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 161		

	<b>uccugccagu gguuuuaccc uaugguaggu uacgucaugc uguucuacca cagguagaa</b>	<b>60</b>
	<b>ccacggacag ga</b>	<b>72</b>
5	<210> 162 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 162	
	<b>ccugccagug guuuuacccu augguagguu acgucaugcu guucuaccac agguagaa</b>	<b>60</b>
10	<b>cacggacagg</b>	<b>70</b>
	<210> 163 <211> 95 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 163	
	<b>cgccggccc ugguccauc uuccaguaca guguuggaug gucuaauugu gaagcuccua</b>	<b>60</b>
	<b>acacugucug guaaagaugg cucccgggug gguuc</b>	<b>95</b>
20	<210> 164 <211> 72 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 164	
	<b>ggguccaucu uccaguacag uguuggaugg ucuaauugug aagcuccuaa cacugucugg</b>	<b>60</b>
	<b>uaaagauggc cc</b>	<b>72</b>
30	<210> 165 <211> 64 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 165	
	<b>acccauaaag uagaaagcac uacuaacagc acuggaggggu guaguguuuc cuacuuuug</b>	<b>60</b>
	<b>gaug</b>	<b>64</b>
40	<210> 166 <211> 106 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 166	
45	<b>gcgcagcgcc cugucucca gccugaggug cagugcugca ucucugguca guugggaguc</b>	<b>60</b>
	<b>ugagaugaag cacuguagcu caggaagaga gaaguuguuc ugcagc</b>	<b>106</b>
50	<210> 167 <211> 63 <212> ARN	

ES 2 547 805 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 167		
	<b>ccugaggugc agugcugcau cucuggucag uugggagucu gagaugaagc acuguagcuc</b>	<b>60</b>	
5	<b>agg</b>	<b>63</b>	
	<210> 168		
	<211> 86		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 168		
	<b>uggggccccug gcugggauau caucauauac uguaaguug cgaugagaca cuacaguaua</b>	<b>60</b>	
15	<b>gaugauguac uaguccgggc accccc</b>	<b>86</b>	
	<210> 169		
	<211> 66		
	<212> ARN		
20	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 169		
	<b>ggcuggggaau ucaucauaua cuguaaguuu gccaugagac acuacaguau agaugaugua</b>	<b>60</b>	
	<b>cuaguc</b>	<b>66</b>	
25	<210> 170		
	<211> 88		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 170		
	<b>caccuugucc ucacggucca guuuucccag gaaucuccua gaugcuaaga uggggauucc</b>	<b>60</b>	
	<b>uggaaauacu guucuugagg ucaugguu</b>	<b>88</b>	
35	<210> 171		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 171		
	<b>cucacggucc aguuuuccca ggaaucccuu agaugcuaag auggggauuc cuggaaauac</b>	<b>60</b>	
	<b>uguucuugag</b>	<b>70</b>	
45	<210> 172		
	<211> 99		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 172		

ES 2 547 805 T3

	<b>ccgaugugua uccucagcuu ugagaacuga auuccauggg uugugucagu gucagaccuc</b>	<b>60</b>
	<b>ugaaauucag uucuucagcu gggauaucuc ugucaucgu</b>	<b>99</b>
5	<210> 173 <211> 65 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 173	
	<b>agcuuugaga acugaauucc auggguugug ucagugucag accugugaaa uucaguucuu</b>	<b>60</b>
10	<b>cagcu</b>	<b>65</b>
15	<210> 174 <211> 72 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 174	
	<b>aaucuaaaaga caacauuucu gcacacacac cagacuaugg aagccagugu guggaaaugc</b>	<b>60</b>
20	<b>uucugcuaga uu</b>	<b>72</b>
25	<210> 175 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 175	
	<b>gaggcaaaagu ucugagacac uccgacucug aguaugauag aagucagugc acuacagaac</b>	<b>60</b>
30	<b>uuugucuc</b>	<b>68</b>
35	<210> 176 <211> 99 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 176	
	<b>caagcacgau uagcauuuga ggugaaguuc uguuauacac ucaggcugug gcucucugaa</b>	<b>60</b>
40	<b>agucagugca ucacagaacu uugucucgaa agcuuucua</b>	<b>99</b>
45	<210> 177 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 177	
	<b>aagcacgaau agcauuugag gugaaguucu guuauacacu caggcugugg cucucugaaa</b>	<b>60</b>
	<b>gucagugcau</b>	<b>70</b>
	<210> 178	

ES 2 547 805 T3

	<211> 89		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 178		
	<b>gccggcgccc gagcucuggc uccgugucuu cacucccgug cuuguccgag gagggagggg</b>	<b>60</b>	
	<b>gggacggggg cugugcuggg gcagcugga</b>	<b>89</b>	
10	<210> 179		
	<211> 53		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 179		
	gcucuggcuc cgugucuca cucccgugcu uguccgagga gggagggagg gac	53	
20	<210> 180		
	<211> 84		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 180		
	<b>cuccccaugg ccugucucc caaccuugu accagugcug ggcucagacc cugguacagg</b>	<b>60</b>	
	<b>ccugggggac agggaccugg ggac</b>	<b>84</b>	
25	<210> 181		
	<211> 64		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 181		
	<b>ccugucucc caaccuugu accagugcug ggcucagacc cugguacagg ccugggggac</b>	<b>60</b>	
	<b>aggg</b>	<b>64</b>	
35	<210> 182		
	<211> 72		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 182		
	<b>uuuccugccc ucgaggagcu cacagucuaug uaugucucau cccuacuag acugaagcuc</b>	<b>60</b>	
	<b>cuugaggaca gg</b>	<b>72</b>	
45	<210> 183		
	<211> 69		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 183		
	<b>ccuguccuca aggagcucu gucuaguagg ggaugagaca uacuagacug ugagcuccuc</b>	<b>60</b>	
	<b>gagggcagg</b>	<b>69</b>	
	<210> 184		

ES 2 547 805 T3

	<211> 87 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 184		
	<b>ugucacacacac ggcccagggu cugugauaca cuccgacucg ggcucuggag cagucagugc</b>	<b>60</b>	
	<b>augacagaac uugggcccg aaggacc</b>	<b>87</b>	
10	<210> 185 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 185		
	<b>ggcccagggu cugugauaca cuccgacucg ggcucuggag cagucagugc augacagaac</b>	<b>60</b>	
	<b>uugggcccg g</b>	<b>71</b>	
20	<210> 186 <211> 90 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 186		
	<b>cucacagcug ccagugucau uuuugugauc ugcagcuagu auucucacuc caguugcaua</b>	<b>60</b>	
25	<b>gucacaaaag ugaucuuagg cagguguggc</b>	<b>90</b>	
30	<210> 187 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 187		
	<b>ucucucucuc ccucacagcu gccaguguca uugucacaaa agugaucuu ggcaggugug</b>	<b>60</b>	
35	<b>gcugcugcau g</b>	<b>71</b>	
40	<210> 188 <211> 87 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 188		
	<b>agcgguggcc agugucauuu uugugauguu gcagcuagua auaugagccc aguugcauag</b>	<b>60</b>	
	<b>ucacaaaagu gaucauugga aacugug</b>	<b>87</b>	
45	<210> 189 <211> 69 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 189		

	<b>cagugucauu uuugugaugu ugcagcuagu aauaugagcc caguugcaua gucacaaaag</b>	<b>60</b>
	<b>ugaucauug</b>	<b>69</b>
5	<210> 190 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 190	
	<b>gugguacuug aagauagguu auccguguug ccuucgcuu auuugugacg aaucacuac</b>	<b>60</b>
10	<b>gguugaccua uuuuucagua ccaa</b>	<b>84</b>
15	<210> 191 <211> 66 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 191	
	<b>gaagauaggu uauccguguu gccuucgcuu uauuugugac gaucacuaca cgguugaccu</b>	<b>60</b>
20	<b>auuuuu</b>	<b>66</b>
25	<210> 192 <211> 65 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 192	
	<b>cuguuaaagc uauccgugau agggguuuuu gccuccaacu gacuccuaca uauuagcauu</b>	<b>60</b>
30	<b>aacag</b>	<b>65</b>
35	<210> 193 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 193	
	<b>ccuaacacug ucugguaaag auggcucccg gguggguucu cucggcagua accuucaggg</b>	<b>60</b>
40	<b>agcccugaag accauggag ac</b>	<b>82</b>
45	<210> 194 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 194	
	<b>gccgagaccg agugcacagc gcucugaccu augaaugac agccagugcu cucgucuccc</b>	<b>60</b>
	<b>cucuggcugc caauuccaua ggucacaggu auguucgccu caaugccagc</b>	<b>110</b>
	<210> 195 <211> 80	

ES 2 547 805 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 195	<b>ucccgcoccc uguaacagca acuccaugug gaagugccca cugguuccag uggggcugcu</b>	<b>60</b>
		<b>guuauucuggg gcgagggcca</b>	<b>80</b>
10	<210> 196 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 196	<b>aaagcugggu ugagagggcg aaaaaggauug aggugacugg ucugggcuac gcuaugcugc</b>	<b>60</b>
15		<b>ggcgcuuggg</b>	<b>70</b>
20	<210> 197 <211> 64 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 197	<b>cauuggccuc cuaagccagg gauugugggu ucgaguccca cccgggguaa agaaaggccg</b>	<b>60</b>
25		<b>aaau</b>	<b>64</b>
30	<210> 198 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 198	<b>ccuaagccag ggauuguggg uucgaguccc accuggggua gaggugaaag uuccuuuac</b>	<b>60</b>
		<b>ggaauuuuuu</b>	<b>70</b>
35	<210> 199 <211> 108 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 199	<b>caaugucagc agugccuuag cagcacguaa auauuggcgu uaagauucia aaauuauuc</b>	<b>60</b>
		<b>caguauaac ugugcugcug aaguaagguu gaccuauuc uacaguug</b>	<b>108</b>
45	<210> 200 <211> 81 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 200		

ES 2 547 805 T3

	<b>gggcuuucaa gucacuagug guuccguuuu guagaugauu gugcauuguu ucaaaauggu</b>	<b>60</b>
	<b>gcccuaguga cuacaaagcc c</b>	<b>81</b>
5	<210> 201 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 201	
	<b>acgcaagugu ccuaagguga gcucagggag cacagaaacc uccaguggaa cagaagggca</b>	<b>60</b>
10	<b>aaagcucauu</b>	<b>70</b>
15	<210> 202 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 202	
	<b>caugugucac uuucaggugg aguuucaaga gucccuuccu gguucaccgu cucuuugcu</b>	<b>60</b>
20	<b>cuuccacaac</b>	<b>70</b>
25	<210> 203 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 203	
	<b>agaagggcua ucaggccagc cuucagagga cuccaaggaa cauucacgc ugucggugag</b>	<b>60</b>
30	<b>uuugggauuu gaaaaaacca cugaccguug acuguaccuu gggguccua</b>	<b>110</b>
35	<210> 204 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 204	
	<b>ccugugcaga gauuuuuuu uaaaagguca caaucaacau ucauugcugu cgguggguug</b>	<b>60</b>
40	<b>aacugugugg acaagcucac ugaacaauga augcaacugu ggccccgcuu</b>	<b>110</b>
45	<210> 205 <211> 89 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>  <400> 205	
	<b>cugauggcug cacucaacau ucauugcugu cgguggguuu gagucugaau caacucacug</b>	<b>60</b>
	<b>aucaaugaau gcaaacugcg gaccaaaca</b>	<b>89</b>
	<210> 206	

	<211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 206		
	<b>cggaaaauuu gccaaaggguu ugsggggaaca uucaaccugu cggugaguuu gggcagcuca</b>	<b>60</b>	
	<b>ggcaaaccan cgaccguuga guggaccug aggcuggaa uugccauccu</b>	<b>110</b>	
10	<210> 207 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 207		
	<b>gagcugcuug ccccccccg uuuuuggcaa ugguagaacu cacacuggug agguaacagg</b>	<b>60</b>	
	<b>auccgguggu ucuagacuug ccaacuauagg ggcgaggacu cagccggcac</b>	<b>110</b>	
20	<210> 208 <211> 70 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 208		
	<b>uuuuuggcaa ugguagaacu cacacuggug agguaacagg auccgguggu ucuagacuug</b>	<b>60</b>	
25	<b>ccaacuauagg</b>	<b>70</b>	
30	<210> 209 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 209		
	<b>ccgcagagug ugacuccugu ucuguguaug gcacugguag aaucacugu gascagucuc</b>	<b>60</b>	
	<b>agucagugaa uuaccgaagg gccauaaaca gagcagagac agauccacga</b>	<b>110</b>	
35	<210> 210 <211> 84 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 210		
	<b>ccagucacgu ccccuuauca cuuuuccagc ccagcuuugu gacuguaagu guuggacgga</b>	<b>60</b>	
	<b>gaacugauaa ggguaagguga uuga</b>	<b>84</b>	
45	<210> 211 <211> 65 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 211		

	<b>ccuuaucacu uuuccagccc agcuuuguga cuguaagugu uggacggaga acugauaagg</b>	<b>60</b>
	<b>guagg</b>	<b>65</b>
5	<210> 212 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 212	
	<b>agggggcgag ggauuggaga gaaaggcagu uccugauggu cccuuccca ggggcuggcu</b>	<b>60</b>
10	<b>uuuccucuggu ccuuccucc ca</b>	<b>82</b>
15	<210> 213 <211> 66 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 213	
	<b>agggauugga gagaaaggca guuccugaug gucccccucc caggggcugg cuuuccucug</b>	<b>60</b>
20	<b>guccuu</b>	<b>66</b>
25	<210> 214 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 214	
	<b>ugcuuguaac uuuccaaaga auucuccuuu ugggcuuuu gguuuuuuu uaagcccaaa</b>	<b>60</b>
	<b>ggugaauuuu ugggaaguu ugagcu</b>	<b>86</b>
30	<210> 215 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 215	
	<b>acuuuccaaa gaauucuccu uuugggcuuu cugguuuuau uuuaagccca aaggugaauu</b>	<b>60</b>
	<b>uuuugggaag u</b>	<b>71</b>
40	<210> 216 <211> 109 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 216	
	<b>ggucgggcuc accaugacac agugugagac ucgggcuaca acacaggacc cggggcgcug</b>	<b>60</b>
	<b>cucugacccc ucgugucuuu uguugcagcc ggagggacgc agguccgca</b>	<b>109</b>
50	<210> 217 <211> 86 <212> ARN	

ES 2 547 805 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 217		
	<b>ugcuccccucu cucacauccc uugcauggug gagggugagc uuucugaaa cccuccccac</b>	<b>60</b>	
5	<b>augcaggggu ugcaggauhg cgagcc</b>	<b>86</b>	
	<210> 218		
	<211> 68		
	<212> ARN		
10	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 218		
	<b>ucucacaucc cuugcauggu ggagggugag cuuucugaaa accccuccca caugcaggggu</b>	<b>60</b>	
	<b>uugcagga</b>	<b>68</b>	
15			
	<210> 219		
	<211> 102		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 219		
	<b>cugucgauhg gaccgcgccu ccggugccua cugagcugau aucaguucuc auuuuacaca</b>	<b>60</b>	
	<b>cuggcucagu ucagcaggaa caggagucga gcccuagagc aa</b>	<b>102</b>	
25			
	<210> 220		
	<211> 68		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 220		
	<b>cuccggugcc uacugagcug auaucaguuc ucauuuuaca cacuggcuca guucagcagg</b>	<b>60</b>	
	<b>aacaggag</b>	<b>68</b>	
35			
	<210> 221		
	<211> 85		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 221		
	<b>ugcaggccuc ugugugauau guuugauaua uuagguugu auuuaucca acuaauauc</b>	<b>60</b>	
	<b>aaacauauuc cuacaguguc uugcc</b>	<b>85</b>	
45			
	<210> 222		
	<211> 67		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 222		
	<b>cugugugaua uguuugauau auuagguugu uauuuauucc aacuaauau caaacauuu</b>	<b>60</b>	
50	<b>ccuacag</b>	<b>67</b>	

	<210> 223		
	<211> 92		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 223		
	<b>cggcuggaca gcgggcaacg gaaucctaaa agcagcuguu gucuccagag cauuccagcu</b>	<b>60</b>	
	<b>gcgcuuggau uucguccccc gcucuccugc cu</b>	<b>92</b>	
10	<210> 224		
	<211> 74		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 224		
	<b>agcgggcaac ggaaucccaa aagcagcugu ugucuccaga gcauuccagc ugcgcuugga</b>	<b>60</b>	
	<b>uuucguccccc ugcu</b>	<b>74</b>	
20	<210> 225		
	<211> 108		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 225		
	<b>ccgagaccga gugcacaggg cucugaccua ugaauugaca gccagugcuc ucgucucucc</b>	<b>60</b>	
	<b>ucuggcugcc aauuccauag gucacaggua uguucgccuc aaugccag</b>	<b>108</b>	
30	<210> 226		
	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 226		
	<b>gccgagaccg agugcacagg gcucugaccu augaaugac agccagugcu cucgucucucc</b>	<b>60</b>	
35	<b>cucuggcugc caauuccaua ggucacaggu auguucgccu caaugccagc</b>	<b>110</b>	
40	<210> 227		
	<211> 88		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 227		
	<b>cgaggauuggg agcugagggc ugggucuuug cgggcgagau gagggugucg gaucaacugg</b>	<b>60</b>	
	<b>ccuacaaagu cccaguucuc ggcccccg</b>	<b>88</b>	
45	<210> 228		
	<211> 58		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 228		
	gcugggucuu ugcgggcgag augaggguu cggaucaacu ggccuacaaa guccagcu		58

ES 2 547 805 T3

	<210> 229		
	<211> 85		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 229		
	<b>au</b> gguguuau caaguguaac agcaacucca uguggacugu guaccaauuu ccaguggaga		<b>60</b>
	<b>ugcuguuacu uuugaugguu accaa</b>		<b>85</b>
	<210> 230		
	<211> 63		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 230		
	<b>guguaacagc aacuccaugu ggacugugua ccaauuucca guggagaugc uguuacuuuu</b>		<b>60</b>
15	<b>gau</b>		<b>63</b>
	<210> 231		
	<211> 87		
20	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 231		
	<b>agcuucccug gcucuagcag cacagaaaua uuggcacagg gaagcgaguc ugccaauuu</b>		<b>60</b>
	<b>ggcugugcug cuccaggcag gguggug</b>		<b>87</b>
25	<210> 232		
	<211> 58		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 232		
	uagcagcaca gaaauauugg cacaggaag cgagucugcc aauauuggcu gugcugcu		58
	<210> 233		
35	<211> 110		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 233		
40	<b>cuagagcuug aauuggaacu gcugagugaa uuagguagu ucauguuguu gggccugggu</b>		<b>60</b>
	<b>uucugaacac aacaacauua aaccacccga uucacggcag uuacugcucc</b>		<b>110</b>
	<210> 234		
	<211> 70		
45	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 234		
	<b>gugaauuagg uaguuucaug uuguugggcc ugguuuucug aacacaacaa cauuaaacca</b>		<b>60</b>
50	<b>cccrauuac</b>		<b>70</b>
	<210> 235		
	<211> 110		

ES 2 547 805 T3

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 235		
5		<b>ugcucgcuca gcugaucugu ggcuuaggua guuucauguu guugggauug aguuuugaac</b>	<b>60</b>
		<b>ucggcaacaa gaaacugccu gaguuacauc agucgguuuu cgucgagggc</b>	<b>110</b>
	<210> 236		
	<211> 70		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 236		
		<b>gugaauuagg uaguuucaug uuguugggcc ugguuuucug aacacaacaa cauuuaacca</b>	<b>60</b>
15		<b>cccgauucac</b>	<b>70</b>
	<210> 237		
	<211> 84		
20	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 237		
		<b>acuggucggu gauuuaggua guuuccuguu guugggaucc accuuucucu cgacagcacg</b>	<b>60</b>
		<b>acacugccuu cauuacuuca guug</b>	<b>84</b>
25			
	<210> 238		
	<211> 75		
30	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 238		
		<b>ggcugugccg gguagagagg gcagugggag guaagagcuc uucacccuuc accacccuuc</b>	<b>60</b>
		<b>ccacccagca uggcc</b>	<b>75</b>
35			
	<210> 239		
	<211> 60		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 239	<b>gugcaugugu auguauugu gcaugugcau guguauugu augagugcau gcguguguc</b>	<b>60</b>
	<210> 240		
	<211> 62		
45	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 240		
		<b>ucauuggucc agaggggaga uagguuccug ugauuuuucc uucucucua uagaauaaau</b>	<b>60</b>
50		<b>ga</b>	<b>62</b>
	<210> 241		

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

	<b>ccagcucggg cagccguggc caucuucug ggcagcauug gauggaguca ggucucuaau</b>	<b>60</b>
	<b>acugccuggu aaugaugacg gcggagcccu gcacg</b>	<b>95</b>
5	<210> 247 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 247	
	<b>cccucgucuu acccagcagu guuugggugc gguugggagu cucuaauacu gccggguaau</b>	<b>60</b>
10	<b>gauggagg</b>	<b>68</b>
15	<210> 248 <211> 72 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 248	
	<b>guuccuuuuu ccuaugcaua uacuucuuug aggaucuggc cuaaagaggu auagggcaug</b>	<b>60</b>
20	<b>ggaagaugga gc</b>	<b>72</b>
25	<210> 249 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 249	
	<b>guguugggga cucgcgcgc cuuccagug guucuaaaca guucaacagu ucuguagcgc</b>	<b>60</b>
	<b>aaugugaaa uguuuaggac cacuagacc gccgggccc gcgacagcga</b>	<b>110</b>
30	<210> 250 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 250	
	<b>ggcuacaguc uuucuucaug ugacucgugg acuuccuuu gucauccuau gccugagaau</b>	<b>60</b>
	<b>auaugaagga ggcugggaag gcaaggac guucaauugu caucacuggc</b>	<b>110</b>
40	<210> 251 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 251	
	<b>aaagaucuc agacaaucca ugugcuucuc uuguccuua uccaccgga gucugucua</b>	<b>60</b>
	<b>uacccaacca gauuucagug gagugaagu caggaggcau ggagcugaca</b>	<b>110</b>
	<210> 252 <211> 86	

ES 2 547 805 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 252		
	<b>ugcuucccga ggccacaugc uucuuuauau ccccauauagg auuacuuugc uauggaaugu</b>	<b>60</b>	
	<b>aaggaagugu gugguuucgg caagug</b>	<b>86</b>	
10	<210> 253 <211> 69 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 253		
	<b>aggccacaug cuucuuuaua ucccacauaug gauuacuuug cuauggaug uaaggaagug</b>	<b>60</b>	
15	<b>ugugguuuu</b>	<b>69</b>	
20	<210> 254 <211> 71 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 254		
	<b>ugacgggcga gcuuuuggcc cggguuauac cugaugcuca cguauaagac gagcaaaaag</b>	<b>60</b>	
25	<b>cuuguugguc a</b>	<b>71</b>	
30	<210> 255 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 255		
	<b>accggcgagu gccuccaggc gcagggcagc ccugcccac cgcacacugc gcugccccag</b>	<b>60</b>	
	<b>accacugug cgugugacag cggcugaucu gugccugggc agcgcgaccc</b>	<b>110</b>	
35	<210> 256 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 256		
	<b>ucaccuggcc augugacuug ugggcuuccc uuugucaucc uucgccuagg gcucugagca</b>	<b>60</b>	
	<b>gggcagggac agcaaagggg ugucucaguug ucacuuccca cagcacggag</b>	<b>110</b>	
45	<210> 257 <211> 110 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 257		

ES 2 547 805 T3

**cggggcaccc cgcccggaca gcgcgccggc accuuggcuc uagacugcuu acugcccggg 60**  
**ccgcccucag uaacagucuc cagucacggc caccgacgcc uggccccgcc 110**

5 <210> 258  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 258

**ccugugcaga gauuuuuuu uaaaagguca caaucaacau ucauugcugu cgguggguug 60**  
**aacugugugg acaagcucac ugaacaauga augcaacugu ggccccgcuu 110**

10 <210> 259  
 <211> 108  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 259

**gaguuuugag guugcuucag ugaacauuca acgcugucgg ugaguuugga auuaaaauca 60**  
**aaaccaucga ccguugauug uaccuauagg cuaaccauca ucuacucc 108**

20 <210> 260  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 25 <400> 260

**ggccuggcug gacagaguug ucaugugucu gccugucua acuugcugug cagaacaucc 60**  
**gcucaccugu acagcaggca cagacaggca gucacaugac aaccagccu 110**

30 <210> 261  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 35 <400> 261

**aucauucaga aaugguauac aggaaaauga ccuaugaauu gacagacaau auagcugagu 60**  
**uugucuguca uuucuuuagg ccaauauucu guaugacugu gcuaucucaa 110**

40 <210> 262  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 45 <400> 262

**gauggcugug aguuggcuua aucucagcug gcaacuguga gaugucaua caauccuca 60**  
**caguggucuc ugggaaauug cuaaacagag caauuuccua gccucacga 110**

<210> 263  
 <211> 110

ES 2 547 805 T3

<212> ARN  
<213> *Homo sapiens*

<400> 263

5

**aguauaauua uuacauaguu uuugaugucg cagauacugc aucaggaacu gauuggauaa 60**

**gaaucaguca ccaucaguuc cuaaugcauu gccuucagca ucuaaacaag 110**

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

10

<400> 264

**gugauaangu agcgagauuu ucuguugugc uugaucuaac caugugguug cgagguauga 60**

15 **guaaaacaug guuccgucaa gcaccaugga acgucacgca gcuuucuaca 110**

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

20

<400> 265

**gaccagucgc ugcggggcuu uccuuugugc uugaucuaac cauguggugg aacgauggaa 60**

25 **acggaacaug guucugucaa gcaccgcgga aagcaccgug cucuccugca 110**

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

30

<400> 266

**ccgccccggg ccgcggcucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuau ggcuccggcc 60**

**gagaguugag ucuggacguc ccgagccgcc gcccccaaac cucgagcggg 110**

35

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

40

<400> 267

**ccgccccggg ccgcggcucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuau ggcuccggcc 60**

**gagaguugag ucuggacguc ccgagccgcc gcccccaaac cucgagcggg 110**

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

45

<400> 268

50

ES 2 547 805 T3

**acucaggggc uucgccacug auuguccaaa cgcaauucuu guaccgagucu gcggccaacc 60**  
**gagaauugug gcuggacauc uguggcugag cuccggg 97**

5 <210> 269  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 269

**gacagugugg cauuguaggg cuccacaccg uaucugacac uuugggcgag ggcaccaugc 60**  
**ugaagguguu caugaugcgg ucugggaacu ccucacggau cuuacugaug 110**

15 <210> 270  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 270

**ugaacaucca ggucuggggc augaaccugg cauacaaugu agauuucugu guucguuagg 60**  
**caacagcuac auugucugcu ggguuucagg cuaccuggaa acauguucuc 110**

20

25 <210> 271  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 271

**gcugcuggaa gguguaggua cccucaaugg cucaguagcc aguguagauc cugucuuucg 60**  
**uaaucagcag cuacaucugg cuacuggguc ucugauggca ucuucuagcu 110**

30

35 <210> 272  
 <211> 110  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 272

**ccuggccucc ugcagugcca cgcuccgugu auuugacaag cugaguugga cacuccaugu 60**  
**gguagagugu caguuuugua aauaccccaa gugcggcaca ugcuuaccag 110**

40

45 <210> 273  
 <211> 81  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 273

**gggcuuucaa gucacuagug guuccguuuu guagaugauu gugcauuguu ucaaaauggu 60**  
**gcccuauguga cuacaaagcc c 81**

<210> 274

ES 2 547 805 T3

	<211> 60 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 274 caaucuuccu uaucauggu auugauuuuu cagugcuucc cuuuugugug agagaagaua	60	
	<210> 275 <211> 80 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
10	<400> 275 <b>aggacccuuc cagagggccc ccccucaauc cuguugugcc uaaucagag gguugggugg</b>	60	
	<b>aggcucuccu gaagggcucu</b>	80	
15	<210> 276 <211> 63 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 276 <b>aagaauggu uuaccgucc acauacauuu ugaauaugua ugugggaugg uaaaccgcuu</b>	60	
	<b>cuu</b>	63	
25	<210> 277 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 277 <b>acugcuaacg aaugcucuga cuuuauugca cuacuguacu uuacagcuag cagugcaaua</b>	60	
	<b>guauugucaa agcaucugaa agcagg</b>	86	
35	<210> 278 <211> 69 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 278 <b>ccaccacuuu aacguggaug uacuugcuuu gaaacuaaag aaguaagugc uuccauguuu</b>	60	
	<b>uggugaugg</b>	69	
45	<210> 279 <211> 73 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 279 <b>gcucccuuca acuuuaacau ggaagugcuu ucugugacuu uaaaaguaag ugcuucaug</b>	60	
50	<b>uuuuaguagg agu</b>	73	
	<210> 280 <211> 68		

ES 2 547 805 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 280	<b>ccuuugcuuu aacauggggg uaccugcugu gugaaacaaa aguaagugcu uccauguuuc</b>	<b>60</b>
		<b>aguggagg</b>	<b>68</b>
10	<210> 281 <211> 68 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 281	<b>ccucuacuuu aacauggagg cacuugcugu gacaugacaa aaauaagugc uuccauguuu</b>	<b>60</b>
15		<b>gagugugg</b>	<b>68</b>
20	<210> 282 <211> 82 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 282	<b>gcuucgcucc ccuccgccuu cucuucccgg uucuucccgg agucgggaaa agcuggguug</b>	<b>60</b>
25		<b>agagggcgaa aaaggauagag gu</b>	<b>82</b>
30	<210> 283 <211> 59 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 283	uuggccuccu aagccagga uugugguuc gaguccacc cgggguaaag aaaggccga 59	
35	<210> 284 <211> 86 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 284	<b>uugguacuug gagagaggug guccguggcg cguucgcuu auuauggcg cacauacac</b>	<b>60</b>
		<b>ggucgaccuc uuugcaguau cuaauc</b>	<b>86</b>
45	<210> 285 <211> 83 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 285	<b>cugacuaugc cuccccgc au ccccuagggc auugguguaa agcuggagac ccacugcccc</b>	<b>60</b>
50		<b>aggugcugcu ggggguuqua guc</b>	<b>83</b>
	<210> 286		

ES 2 547 805 T3

	<211> 98 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 286		
	<b>auacagugcu ugguuccuag uaggugucca gaaaguguuu gugacauaa uuguuuauug</b>	<b>60</b>	
	<b>aggaccuccu aucaaucaag cacugugcua ggcucugg</b>	<b>98</b>	
10	<210> 287 <211> 95 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 287		
	<b>cucaucuguc uguugggucg gaggcagggc cuuugugaag gcggguggug cucagaucgc</b>	<b>60</b>	
	<b>cucugggccc uuccuccagc cccgagggcg auuca</b>	<b>95</b>	
20	<210> 288 <211> 75 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 288		
	<b>uggagugggg gggcaggagg ggcucagggg gaaagugcau acagccccug gccucucug</b>	<b>60</b>	
25	<b>cccuuccguc ccucg</b>	<b>75</b>	
30	<210> 289 <211> 94 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 289		
	<b>cuuuggcgau cacugccucu cugggccugu gucuuaaggcu cugcaagauc aaccgagcaa</b>	<b>60</b>	
	<b>agcacacggc cugcagagag gcagcgcucu gcc</b>	<b>94</b>	
35	<210> 290 <211> 94 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 290		
	<b>gaguuuugguu uuguuuugggu uuguucuagg uaugguccca gggaucccag aucaaaccag</b>	<b>60</b>	
	<b>gccccugggc cuauccuaga accaaccuaa gcuc</b>	<b>94</b>	
45	<210> 291 <211> 94 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>		
50	<400> 291		

	<b>uguuuugagc gggggucaag agcaauaacg aaaaauguuu gucauaaacg guuuuucauu</b>	<b>60</b>
	<b>auugcuccug accuccucuc auuugcuaua uuca</b>	<b>94</b>
5	<210> 292 <211> 93 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 292	
	<b>guagucagua guuggggggu gggaaacggcu ucauacagga guugaugcac aguuauccag</b>	<b>60</b>
10	<b>cuccuauaug augccuuucu ucauuccuuu caa</b>	<b>93</b>
15	<210> 293 <211> 67 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 293	
	<b>ucuccaacia uauccuggug cugagugaug acucagggca cuccagcauc agugauuuug</b>	<b>60</b>
20	<b>uuugaaga</b>	<b>67</b>
25	<210> 294 <211> 94 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 294	
	<b>cggggcgggc gcucuccug uccuccagga gcucacgugu gccugccugu gagcgccug</b>	<b>60</b>
30	<b>acgacagagc cggcgccugc cccagugucu gcgc</b>	<b>94</b>
35	<210> 295 <211> 95 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 295	
	<b>uuquaccugg ugugauuaa aagcaaugag acugauuguc auaugucguu ugugggaucc</b>	<b>60</b>
40	<b>gucucagua cuuuauagcc auaccuggua ucuua</b>	<b>95</b>
45	<210> 296 <211> 99 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 296	
	<b>gaaacugggc ucaagguag gggugcuauc ugugauugag ggacaugguu aauggaauug</b>	<b>60</b>
	<b>ucucacacag aaaucgcacc cgucaccuug gccuacuua</b>	<b>99</b>
	<210> 297 <211> 98	

ES 2 547 805 T3

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 297		
5		<b>accctaaacc uaggucugcu gacuccuagu ccagggcucg ugauggcugg ugggccuga</b>	<b>60</b>
		<b>acgagggguc uggagggccug gguuugaaua ucgacagc</b>	<b>98</b>
	<210> 298		
	<211> 86		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 298		
		<b>gucugucugc ccgcaugccu gccucucugu ugcucugaag gaggcagggg cugggccugc</b>	<b>60</b>
15		<b>agcugccugg gcagagcggc uccugc</b>	<b>86</b>
	<210> 299		
	<211> 68		
20	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 299		
		<b>ccaauacugu ugcuaauaug caacucuguu gaauaauau uggaauugca cuuuagcaau</b>	<b>60</b>
		<b>ggugaugg</b>	<b>68</b>
25			
	<210> 300		
	<211> 66		
30	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 300		
		<b>aaaaggugga uauuccuucu auguuuauugu uauuuauugu uaaacauaga ggaaauucca</b>	<b>60</b>
		<b>cguuuu</b>	<b>66</b>
35			
	<210> 301		
	<211> 70		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 301		
		<b>uugaaggagg aucgaccgug uuauauucgc uuauuugacu ucgauaaua caugguugau</b>	<b>60</b>
		<b>cuuuucucag</b>	<b>70</b>
	<210> 302		
45	<211> 75		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 302		
50			

	<b>agacagagaa gccaggucac gucucugcag uuacacagcu cacgagugcc ugcuggggug</b>	<b>60</b>
	<b>gaaccugguc ugucu</b>	<b>75</b>
5	<210> 303 <211> 67 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 303	
	<b>guggcacuca aacugugggg gcacuuucug cucucuggug aaagugccgc caucuuuuga</b>	<b>60</b>
10	<b>guguuac</b>	<b>67</b>
15	<210> 304 <211> 67 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 304	
	<b>guggggccuca aaugugggagc acuaauucuga uguccaagug gaaagugcug cgacauuuga</b>	<b>60</b>
20	<b>gcgucac</b>	<b>67</b>
25	<210> 305 <211> 69 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 305	
	<b>gggauacuca aaaugggggc gcuuuccuuu uugucuguac ugggaagugc uucgauuuug</b>	<b>60</b>
	<b>gggugucce</b>	<b>69</b>
30	<210> 306 <211> 72 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 306	
	<b>uacaucggcc auuaaauac aaccugauaa guguuauagc acuuaucaga uuguuuuuga</b>	<b>60</b>
	<b>auugucugug ua</b>	<b>72</b>
40	<210> 307 <211> 102 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 307	
	<b>auggagcugc ucaccugug ggcucaaaau guggaggaac uauucugaug uccaagugga</b>	<b>60</b>
	<b>aagugcugcg acuuugagc gucaccggug acgcccauuu ca</b>	<b>102</b>
	<210> 308 <211> 101	

	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 308		
5	<b>gc</b> auccccuc <b>ag</b> ccuguggc <b>ac</b> ucaaaacug <b>ug</b> gggggcacu <b>uu</b> cuggcucuc <b>ug</b> gugaaagu		<b>60</b>
	<b>gcc</b> gccaucu <b>uu</b> ugaguguu <b>acc</b> gcuugag <b>aag</b> acucaac <b>c</b>		<b>101</b>
	<210> 309		
	<211> 102		
10	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 309		
	<b>cg</b> aggagcuc <b>au</b> acugggau <b>ac</b> ucaaaaug <b>gg</b> gggcguuu <b>cc</b> uuuuuguc <b>ug</b> uuacuggg		<b>60</b>
15	<b>aag</b> ugcuucg <b>au</b> uuuggggu <b>gu</b> cccuguuu <b>ga</b> guagggca <b>uc</b>		<b>102</b>
	<210> 310		
	<211> 22		
20	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 310		
	ugagguagua gguuguauag uu	22	
25	<210> 311		
	<211> 22		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
30	<400> 311		
	ugagguagua gguugugugg uu	22	
	<210> 312		
	<211> 22		
35	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 312		
	ugagguagua gguuguaugg uu	22	
40	<210> 313		
	<211> 21		
	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
45	<400> 313		
	agagguagua gguugcauag u	21	
	<210> 314		
	<211> 21		
50	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 314		
55	ugagguagga gguuguauag u	21	
	<210> 315		
	<211> 22		
60	<212> ARN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		

	<400> 315	
	ugagguagua gauuguauag uu	22
5	<210> 316 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 316 ugagguagua guuuguacag u	21
	<210> 317 <211> 19 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 317 ugagguagua guuugugcu	19
20	<210> 318 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 318 uggaauhua agaaguaugu a	21
	<210> 319 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 319 uggaagacua gugauuuugu u	21
35	<210> 320 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 320 ucuuugguuu ucuagcugua uga	23
45	<210> 321 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 321 uaaagcuaga uaaccgaaag u	21
	<210> 322 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 322 uaccuguag auccgaauuu gug	23
60	<210> 323 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 323 uaccuguag aaccgaauuu gu	22

ES 2 547 805 T3

<210> 324  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 5  
 <400> 324  
 uagcagcaca uaaugguuug ug 22  
 <210> 325  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10  
 <400> 325  
 uagcagcaca ucaugguuuu ca 22  
 <210> 326  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20  
 <400> 326  
 uagcagcacg uaaaauuugg cg 22  
 <210> 327  
 <211> 24  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 25  
 <400> 327  
 caaagugcuu acagugcagg uagu 24  
 <210> 328  
 <211> 20  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 35  
 <400> 328  
 acugcaguga aggcacuugu 20  
 <210> 329  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 40  
 <400> 329  
 uaaggugcau cuagucaga ua 22  
 <210> 330  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 45  
 <400> 330  
 ugugcaaauc uaugcaaaac uga 23  
 <210> 331  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 50  
 <400> 331  
 ugugcaaauc caugcaaaac uga 23  
 <210> 332  
 <211> 22

ES 2 547 805 T3

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

	<400> 340 uucaaguaau ucaggauagg u	21
5	<210> 341 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 341 uucacagugg cuaaguuccg cc	22
	<210> 342 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 342 uucacagugg cuaaguucug	20
20	<210> 343 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 343 aaggagcuca cagucuauug ag	22
30	<210> 344 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 344 cuagaccrau cugaaucgg uu	22
	<210> 345 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 345 uagcaccrau ugaaucagu	20
45	<210> 346 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 346 uagcaccrau ugaaucggu ua	22
55	<210> 347 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 347 uguaaacauc cucgacugga agc	23
60	<210> 348 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 348 cuucagucg gauguugca gc	22

<210> 349  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 5  
 <400> 349  
 uguaaacauc cuacacucag c 21  
 <210> 350  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10  
 <400> 350  
 uguaaacauc cuacacucuc agc 23  
 <210> 351  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20  
 <400> 351  
 uguaaacauc cccgacugga ag 22  
 <210> 352  
 <211> 20  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 25  
 <400> 352  
 uguaaacauc cuugacugga 20  
 <210> 353  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 30  
 <400> 353  
 ggcaagaugc uggcauagcu g 21  
 <210> 354  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 35  
 <400> 354  
 uauugcacau uacuaaguug c 21  
 <210> 355  
 <211> 19  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 40  
 <400> 355  
 gugcauugua guugcauug 19  
 <210> 356  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 45  
 <400> 356  
 uggcaguguc uuagcugguu gu 22  
 <210> 357  
 <211> 22

ES 2 547 805 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 357 aggcaguguc auuagcugau ug	22
10	<210> 358 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 358 aggcagugua guuagcugau ug	22
15	<210> 359 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 359 uauugcacuu gucccggccu gu	22
25	<210> 360 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 360 aaagugcugu ucgugcaggu ag	22
35	<210> 361 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 361 uucaacgggu auuuauugag ca	22
45	<210> 362 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 362 uuuggcacua gcacauuuuu gc	22
55	<210> 363 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 363 ugagguagua aguuguauug uu	22
65	<210> 364 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 364 aaccguaga uccgaucuug ug	22
75	<210> 365 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

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

<210> 374  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 5  
 <400> 374  
 uuaaggcacg cggugaaugc ca 22  
 <210> 375  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10  
 <400> 375  
 ucccugagac ccuuuaaccu gug 23  
 <210> 376  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20  
 <400> 376  
 ucccugagac ccuaacuugu ga 22  
 <210> 377  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 25  
 <400> 377  
 cauuuuuacu uuugguacgc g 21  
 <210> 378  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 30  
 <400> 378  
 ucguaccgug aguaauaauug c 21  
 <210> 379  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 35  
 <400> 379  
 ucggauccgu cugagcuugg cu 22  
 <210> 380  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 40  
 <400> 380  
 ucacagugaa ccggucucuu uu 22  
 <210> 381  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 45  
 <400> 381  
 ucacagugaa ccggucucuu uc 22  
 <210> 382  
 <211> 21

ES 2 547 805 T3

<212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 5 <400> 382  
 cuuuuugcgg ucugggcuug c 21  
  
 10 <210> 383  
 <211> 20  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 383  
 cagugcaaug uaaaaagggc 20  
  
 15 <210> 384  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 20 <400> 384  
 cagugcaaug augaaagggc au 22  
  
 25 <210> 385  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 30 <400> 385  
 uaacagucua cagccauggu cg 22  
  
 35 <210> 386  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 40 <400> 386  
 uugguucccu ucaaccagcu gu 22  
  
 45 <210> 387  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 50 <400> 387  
 uugguucccu ucaaccagcu a 21  
  
 55 <210> 388  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 60 <400> 388  
 ugugacuggu ugaccagagg g 21  
  
 65 <210> 389  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 389  
 uauggcuuuu uauuccuaug uga 23  
  
 <210> 390  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

	<400> 390 uauggcuuuu cauuccuaug ug	22
5	<210> 391 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 391 acuccauuug uuuugaugau gga	23
10	<210> 392 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 392 uauugcuuaa gaauacgcgu ag	22
20	<210> 393 <211> 17 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 393 agcugguguu gugauc	17
30	<210> 394 <211> 18 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 394 ucuacagugc acgugucu	18
40	<210> 395 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 395 agugguuuuu cccuauggua g	21
50	<210> 396 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 396 aacacugucu gguaaagaug g	21
60	<210> 397 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 397 uguaguguuu ccuacuuuau gga	23
70	<210> 398 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 398 cauaaaguag aaagcacuac	20

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

ES 2 547 805 T3

	<212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 407 ucucccaacc cuuguaccag ug	22
10	<210> 408 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 408 acuagacuga agcucuuuga gg	22
20	<210> 409 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 409 ucagugcaug acagaacuug g	21
30	<210> 410 <211> 20 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 410 uugcauaguc acaaaguga	20
40	<210> 411 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 411 uagguuaucc guguugccuu cg	22
50	<210> 412 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 412 aaucauacac gguugaccua uu	22
60	<210> 413 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 413 uuaaugcuaa ucgugauagg gg	22
70	<210> 414 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 414 aacauucaac gcugucggug agu	23
80	<210> 415 <211> 24 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	

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

ES 2 547 805 T3

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

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

<400> 440  
 cucuaauacu gccugguaau gaug 24

5 <210> 441  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 441  
 aauacugccg gguaaugaug ga 22  
 <210> 442  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 442  
 agagguauag ggcaugggaa ga 22

20 <210> 443  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 443  
 gugaaauguu uaggaccacu ag 22

30 <210> 444  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 444  
 uucccuuugu cauccuaugc cu 22

40 <210> 445  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 445  
 uccuucuuuc caccggaguc ug 22

50 <210> 446  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

55 <400> 446  
 uggaauguaa ggaagugugu gg 22

60 <210> 447  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

65 <400> 447  
 auaagacgag caaaaagcuu gu 22

<210> 448  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 448  
 cugugcgugu gacagcgcu g 21

<210> 449  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 5  
 <400> 449  
 uuccuuugu cauccuucgc cu 22  
 <210> 450  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10  
 <400> 450  
 uaacagucuc cagucacggc c 21  
 <210> 451  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20  
 <400> 451  
 accaucgacc guugauugua cc 22  
 <210> 452  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 25  
 <400> 452  
 acagcaggca cagacaggca g 21  
 <210> 453  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 35  
 <400> 453  
 augaccuaug aauugacaga c 21  
 <210> 454  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 45  
 <400> 454  
 uaaucucagc uggcaacugu g 21  
 <210> 455  
 <211> 24  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 50  
 <400> 455  
 uacugcauca ggaacugauu ggau 24  
 <210> 456  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 60  
 <400> 456  
 uugugcuuga ucuaccaug u 21  
 <210> 457  
 <211> 21

ES 2 547 805 T3

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

<400> 465  
 cagugcaaua guauugucaa agc 23

5 <210> 466  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 466  
 uaagugcuuc cauguuuugg uga 23  
 <210> 467  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 467  
 acuuuaacau ggaagugcuu ucu 23

20 <210> 468  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 468  
 uaagugcuuc cauguuuuag uag 23

30 <210> 469  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 469  
 uuuuacaugg gguaccugc ug 22

40 <210> 470  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 470  
 uaagugcuuc cauguucag ugg 23

50 <210> 471  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

55 <400> 471  
 uaagugcuuc cauguugag ugu 23

60 <210> 472  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

65 <400> 472  
 aaaagcuggg uugagagggc gaa 23

<210> 473  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 473  
 uaagccaggg auuguggguu c 21

ES 2 547 805 T3

<210> 474  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 5  
 <400> 474  
 gcacauuaca cggucgaccu cu 22  
 <210> 475  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10  
 <400> 475  
 cgcauccccu agggcrauugg ugu 23  
 <210> 476  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20  
 <400> 476  
 ccacugcccc aggugcugcu gg 22  
 <210> 477  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 25  
 <400> 477  
 ccuaguaggu guccaguaag u 21  
 <210> 478  
 <211> 20  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 30  
 <400> 478  
 ccucugggcc cuuccuccag 20  
 <210> 479  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 35  
 <400> 479  
 cuggccucu cugccuucc gu 22  
 <210> 480  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 40  
 <400> 480  
 gcaaagcaca cggccugcag aga 23  
 <210> 481  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 45  
 <400> 481  
 gccccugggc cuauccuaga a 21  
 <210> 482  
 <211> 23

<212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 482  
 5 ucaagagcaa uaacgaaaaa ugu 23  
  
 <210> 483  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 10 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 483  
 uccagcuccu auaugaugcc uuu 23  
  
 15 <210> 484  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 20 <400> 484  
 uccagcauca gugauuuugu uga 23  
  
 <210> 485  
 <211> 21  
 25 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 485  
 30 uccuguccu ccaggagcuc a 21  
  
 <210> 486  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 35  
  
 <400> 486  
 uccgucucag uuacuuuaua gcc 23  
  
 <210> 487  
 <211> 24  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
 40  
  
 <400> 487  
 45 ucucacacag aaaucgcacc cguc 24  
  
 <210> 488  
 <211> 21  
 <212> ARN  
 50 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 488  
 ugcugacucc uaguccaggg e 21  
  
 55 <210> 489  
 <211> 23  
 <212> ARN  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 60 <400> 489  
 ugucugcccg caugccugcc ucu 23  
  
 <210> 490  
 <211> 22  
 <212> ARN  
 65 <213> *Homo sapiens*

	<400> 490 aaugcacuu uagcaauggu ga	22
5	<210> 491 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 491 acauagagga aauccacgu uu	22
15	<210> 492 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 492 aauaaucuu gguugaucuu u	21
25	<210> 493 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 493 gccugcuggg guggaacgug g	21
35	<210> 494 <211> 21 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 494 gugccgccau cuuuugagug u	21
45	<210> 495 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 495 aaagugcugc gacauuugag cgu	23
55	<210> 496 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 496 acucaaaug gggcgcuuu cc	22
65	<210> 497 <211> 23 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
70	<400> 497 gaagugcuuc gauuuugggg ugu	23
75	<210> 498 <211> 22 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
80	<400> 498 uuauaaucac accugauaag ug	22

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para diagnosticar si un sujeto tiene un cáncer sólido, que comprende:

5 medir el nivel de al menos un primer producto génico de miR-146 en una muestra de tejido de mama, de páncreas o de próstata del sujeto, en el que una alteración en el nivel del primer producto génico de miR146 en la muestra, en relación con el nivel del primer producto génico de miR-146 en una muestra de control, es indicativa de que el sujeto tiene cáncer de mama, de páncreas o de próstata.

10 2. El método de la reivindicación 1, en el que un aumento en el nivel del primer producto génico de miR-146 se usa para diagnosticar cáncer **de mama**.

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

20 miR-21, miR-17-5p, miR-29b-2, miR-155, miR-181b-1, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-10b, miR-145, miR-181a, miR-140, miR-213, miR-29a prec, miR-199b, miR-29b-1, miR-130a, let-7a-2, miR-205, miR-29c, miR-224, miR-100, miR-31, miR-30c, miR-210, miR-122a, miR-16-2 y combinaciones de los mismos.

4. El método de la reivindicación 1, en el que un aumento en el nivel del primer producto génico de miR-146 se usa para diagnosticar cáncer **pancreático**.

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

30 miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-128b, miR-199a-1, miR-24-1, miR-24-2, miR-181b-1, miR-20a, miR-107, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-221, miR-106a, miR-103-2, miR-103-1, miR-100, miR-125b-2, miR-125b-1, miR-23a, miR-26a-1, miR-125a, miR-130a, miR-26b, miR-145, miR-126\*, miR-16-2, miR-99b, miR-155, miR-29a, miR-16-1, miR-99a, miR-224, miR-30d, miR-29c, miR-30b, miR-129-1/2, miR-197, miR-7-1, miR-93-1, miR-140, miR-30a-5p, miR-132, miR-152 prec, miR-23b, miR-222, miR-27a, miR-92-1, miR-129-1/2 prec, miR-150, miR-29b-1 y combinaciones de los mismos.

35 6. El método de la reivindicación 1, en el que un aumento en el nivel del primer producto génico de miR-146 se usa para diagnosticar cáncer de **próstata**.

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

45 miR-21, miR-17-5p, miR-191, miR-29b-2, miR-223, miR-199a-1, miR-181b-1, miR-20a, miR-32, miR-92-2, miR-214, miR-30c, miR-25, miR-106a, let-7d, miR-128a prec, miR-195, miR-203, let-7a-2 prec, miR-34a, miR-218-2, miR-29a, miR-95, miR-197, miR-135-2, miR-187, miR-196-1, miR-148, let-7i, miR-198, miR-199a-2, miR-17-5p, miR-181b-1 prec, miR-206, miR-184 prec, miR-29a prec, miR-149, miR-181b-1 prec, miR-196-1 prec, miR-93-1, miR-16-1, miR-101-1, miR-124a-1, miR-26a-1, miR-27a, miR-24-1 y combinaciones de los mismos.

50 8. Un método para diagnosticar si un sujeto tiene cáncer de mama, de páncreas o de próstata de acuerdo con la reivindicación 1, en el que medir el nivel del al menos un producto génico de miR-146 comprende:

(1) transcribir de forma inversa:

55 al menos un ARN de miR-146 de la muestra obtenida del sujeto para proporcionar al menos un oligodesoxinucleótido diana de miR-146; y

(2) hidridar:

60 el al menos un oligodesoxinucleótido diana de miR-146 con una microserie que comprende oligonucleótidos de sondas específicas de miARN que incluyen al menos un oligonucleótido sonda específico de ARN de miR-146 para proporcionar un perfil de hibridación para la muestra; y en donde determinar si hay una alteración en el nivel del primer producto génico de miR-146 en la muestra, en relación al nivel del primer producto génico de miR-214 en una muestra de control comprende:

65

(3) comparar:

el perfil de hibridación de la muestra con un perfil de hibridación generado de una muestra control, en donde una alteración en la señal de miR-146 es indicativa de que el sujeto tiene cáncer de mama, de páncreas o de próstata.

5

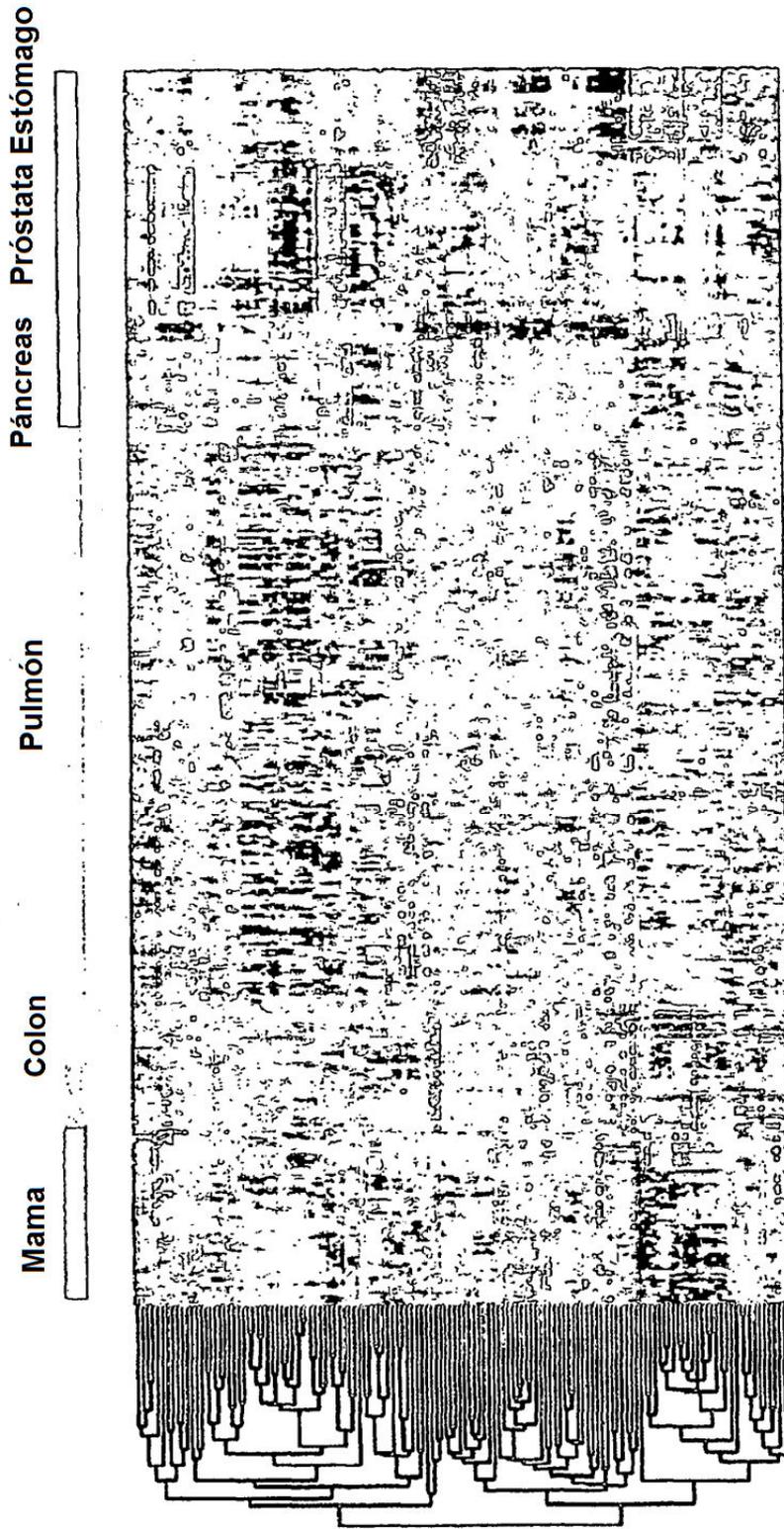


FIG. 1

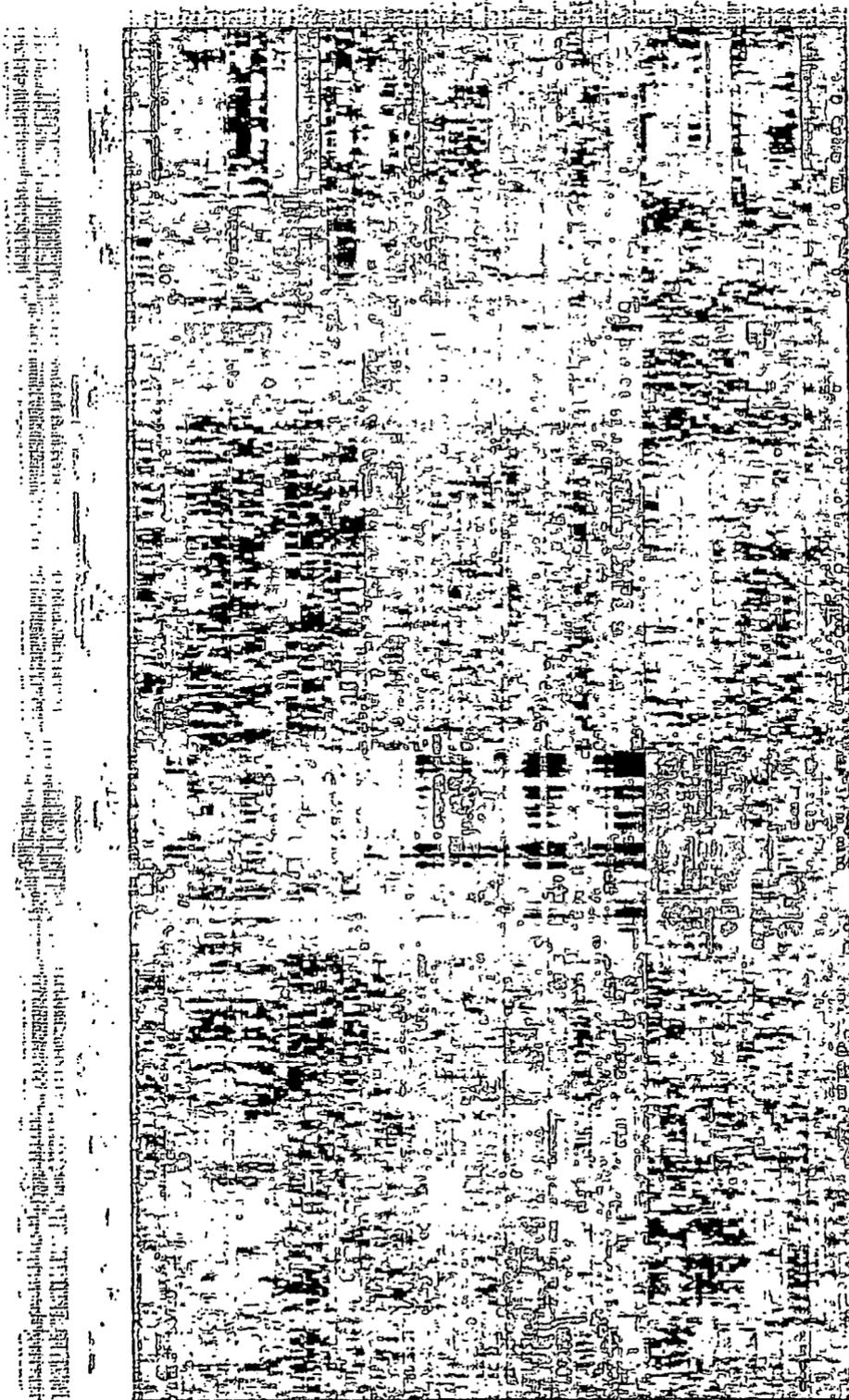


FIG. 2

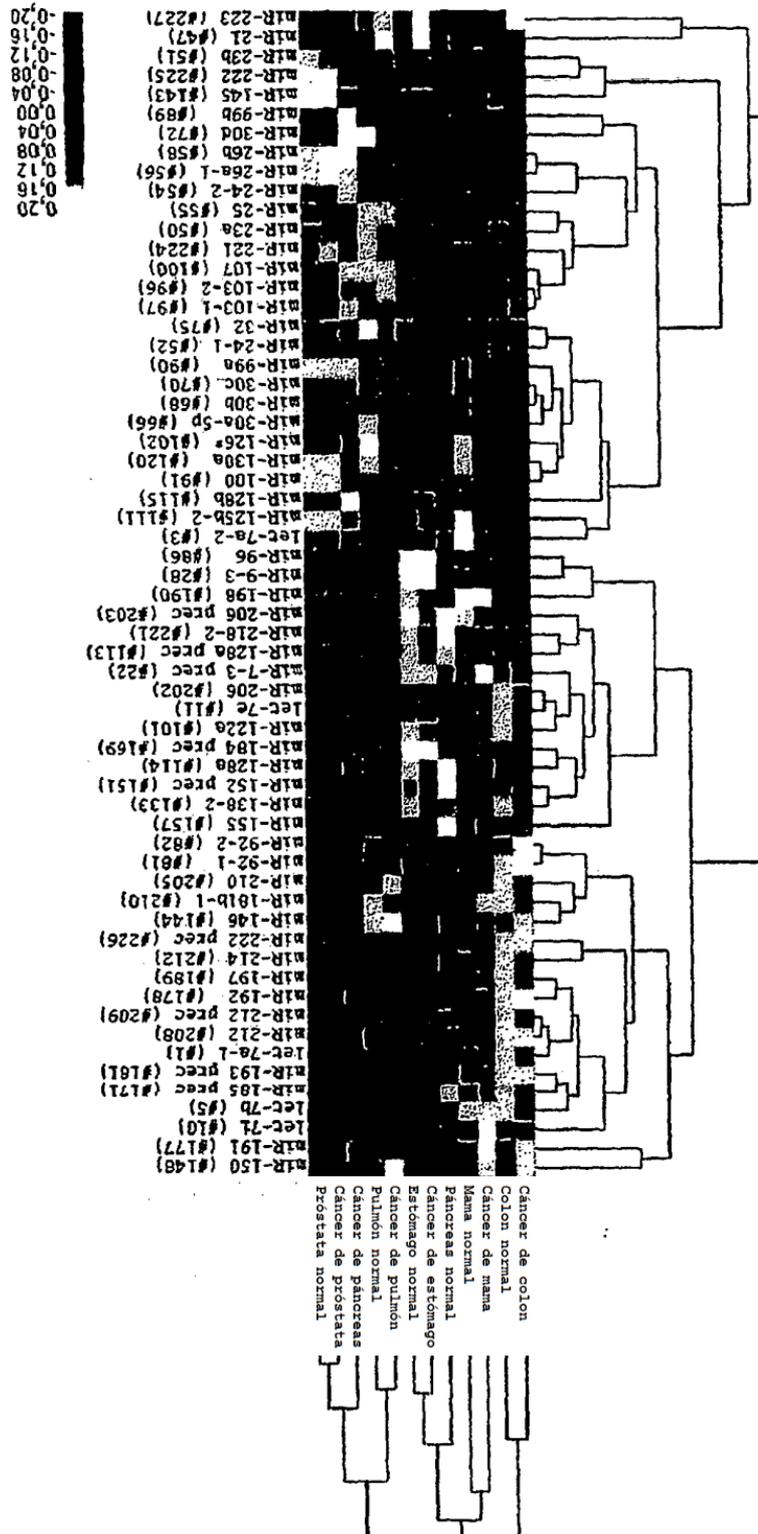


FIG. 3

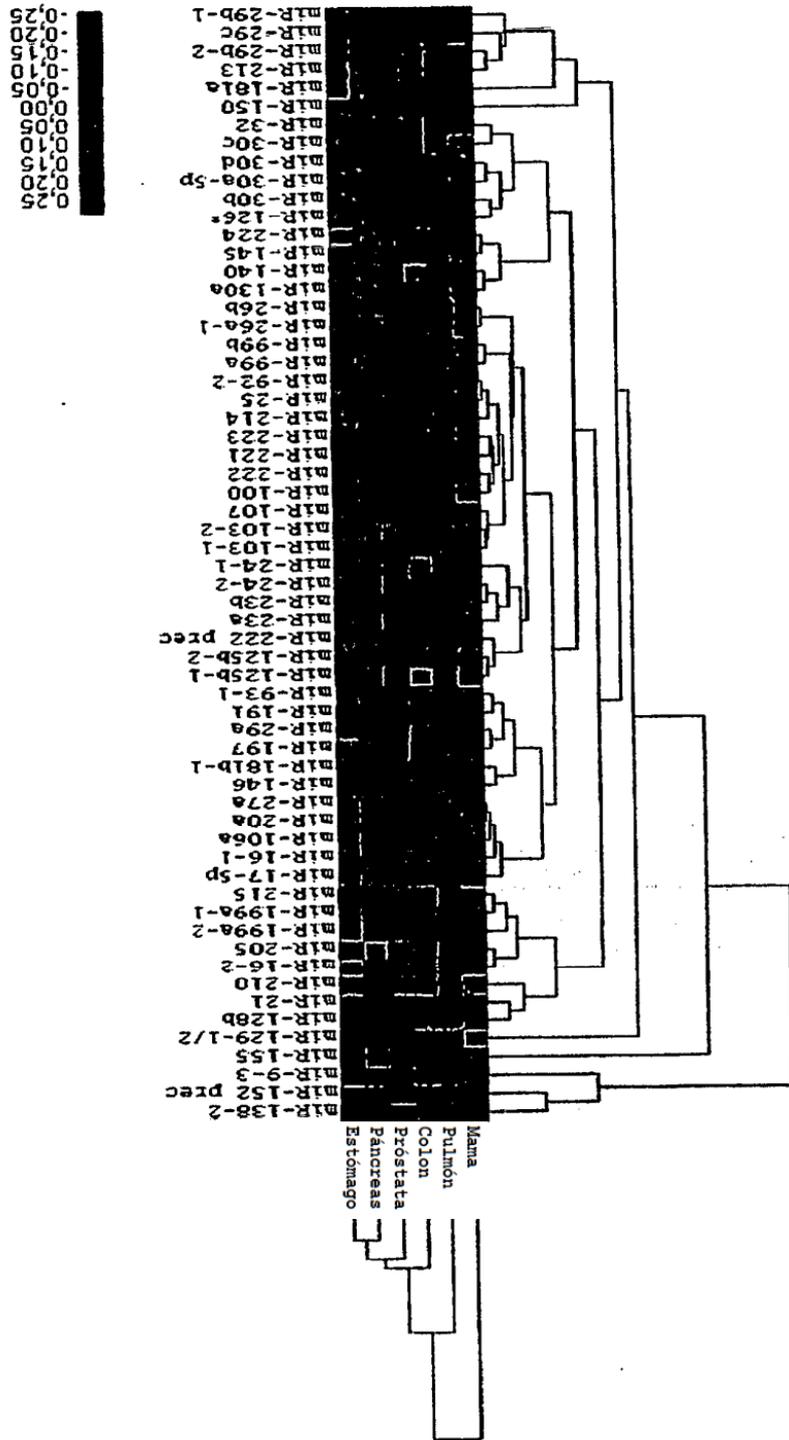


FIG. 4

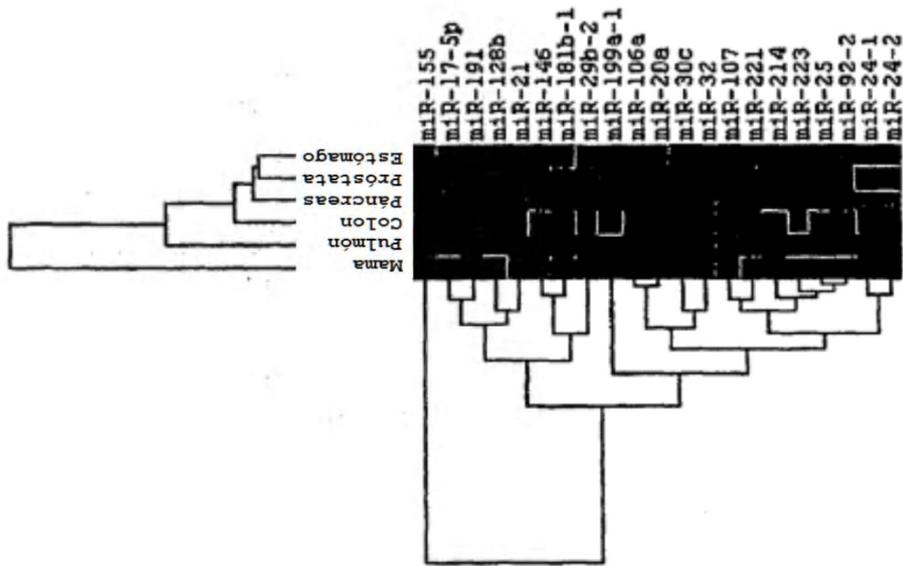


FIG. 5

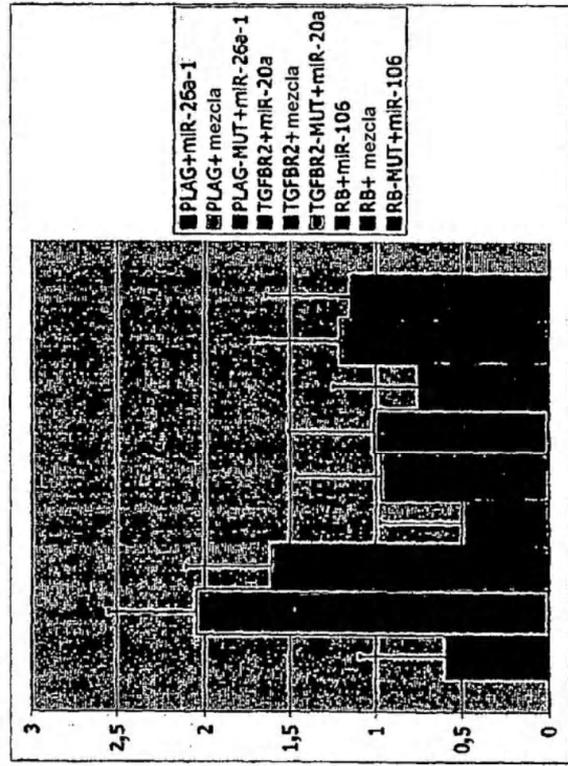
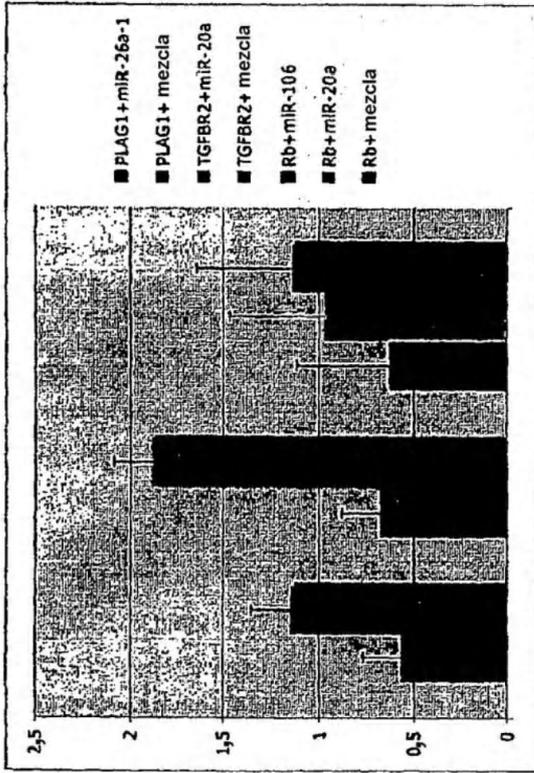


FIG. 6A



FIG. 6B

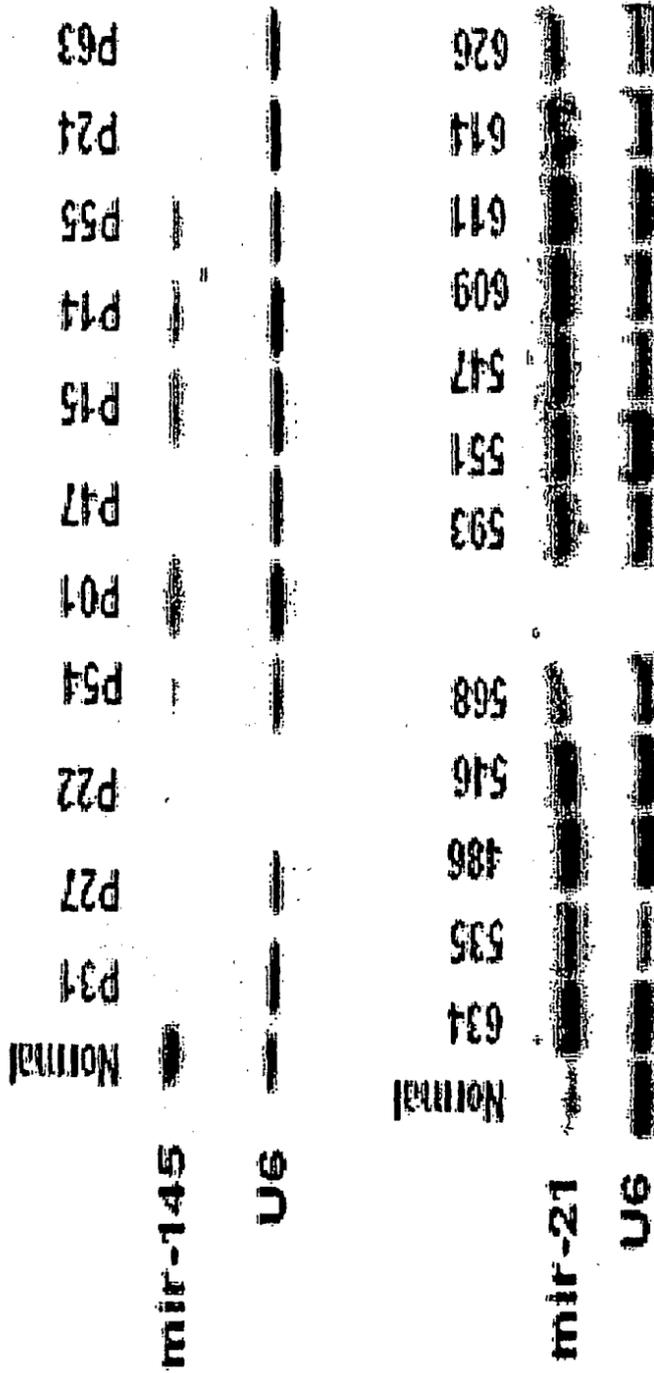


FIG. 7

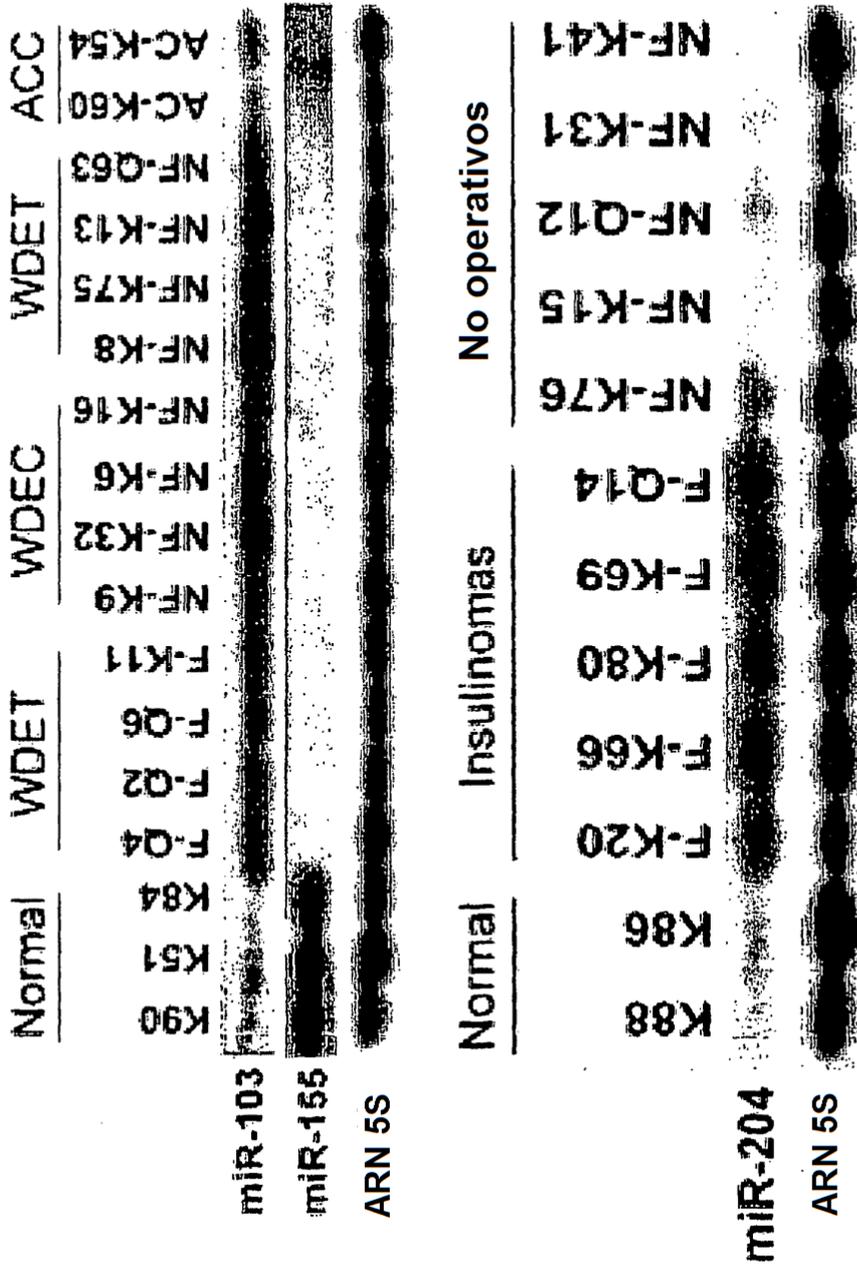


FIG. 8