(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 920 280**

(51) Int. CI.:

C12Q 1/6806 (2008.01)
C12Q 1/6883 (2008.01)
C12Q 1/6886 (2008.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2018 PCT/EP2018/068402**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2019 WO19008148**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2018 E 18745508 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2022 EP 3649257**

(54) Título: **Enriquecimiento de regiones genómicas blanco para análisis paralelo multiplexado**

(30) Prioridad:

07.07.2017 US 201762529667 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.08.2022

(73) Titular/es:

NIPD GENETICS PUBLIC COMPANY LIMITED (100.0%)
Neas Engomis 31 Engomi
Nicosia 2409, CY

(72) Inventor/es:

KOUMBARIS, GEORGE;
IOANNIDES, MARIOS;
KYPRI, ELENA;
ACHILLEOS, ACILLEAS;
MINA, PETROS;
TSANGARAS, KYRIAKOS y
PATSALIS, PHILIPPOS

(74) Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

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

Enriquecimiento de regiones genómicas blanco para análisis paralelo multiplexado

Sector de la técnica

La invención se inscribe en el campo de la biología, de la medicina y de la química, más específicamente en el campo de la biología molecular e incluso más específicamente en el campo del diagnóstico molecular.

Estado de la técnica

El descubrimiento de ADN fetal libre (ADNfl) en la circulación materna (Lo, Y.M. et al. (1997) Lancet 350:485-487) marcó un hito en el camino hacia el desarrollo de análisis prenatales no invasivos para la detección de anomalías cromosómicas y ha abierto nuevas posibilidades en el entorno clínico. Sin embargo, el análisis directo de la cantidad reducida de ADNfl en presencia de un exceso de ADN materno es un gran desafío para los análisis prenatales no invasivos (NIPT) de anomalías cromosómicas. La implementación de tecnologías de secuenciación de última generación (NGS) en el desarrollo de NIPT ha revolucionado el campo. En 2008, dos grupos independientes demostraron que podía realizarse un NIPT para detectar la trisomía 21 mediante el uso de secuenciación masiva paralela *shotgun* (MPSS) de última generación (Chiu, R. W. et al. (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105:20458-20463; Fan, H.C. et al. (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105:16266-162710). La nueva era de los NIPT para la detección de anomalías cromosómicas ha abierto nuevas posibilidades para la implementación de estas tecnologías en la práctica clínica. Las empresas de biotecnología dedicadas total o parcialmente al desarrollo de NIPT han iniciado ensayos clínicos a gran escala tendientes a su implementación (Palomaki, G.E. et al. (2011) Genet. Med. 13:913-920; Ehrich, M. et al. (2011) Am. J. Obstet. Gynecol. 204:205e1-11; Chen, E.Z. et al. (2011) PLoS One 6:e21791; Sehnert, A.J. et al. (2011) Clin. Chem. 57:1042-1049; Palomaki, G.E. et al. (2012) Genet. Med. 14:296-305; Bianchi, D.W. et al. (2012) Obstet. Gynecol. 119:890-901; Zimmerman, B. et al. (2012) Prenat. Diag. 32:1233-1241; Nicolaides, K.H. et al. (2013) Prenat. Diagn. 33:575-579; Sparks, A.B. et al. (2012) Prenat. Diagn. 32:3-9).
Los primeros enfoques hacia los NIPT empleaban metodologías de secuenciación masiva paralela *shotgun* (MPSS) basada en tecnologías de NGS (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 7,888,017; la patente estadounidense n.º 8,008,018; la patente estadounidense n.º 8,195,415; la patente estadounidense n.º 8,296,076; la patente estadounidense n.º 8,682,594; la publicación de patente estadounidense n.º 20110201507; y la patente estadounidense n.º 20120270739). Estos enfoques son de genoma completo, donde toda la muestra materna —muestra que contiene tanto ADN materno como ADN fetal libre— se somete a amplificación, secuenciación y análisis.

Más recientemente, se han desarrollado enfoques de NIPT basados en NGS dirigida, en los que se secuencian únicamente secuencias específicas de interés. Por ejemplo, se ha descrito un enfoque de NIPT dirigido que emplea secuencias de captura de blancos (TACS) para la identificación de anomalías cromosómicas fetales a partir de una muestra de sangre materna (publicación de patente del PCT WO 2016/189388; publicación de patente estadounidense 2016/0340733; Koumbaris, G. et al. (2015) Clinical Chemistry, 62(6), pp. 848-855).

Tales enfoques dirigidos requieren un volumen de secuenciación considerablemente menor que los enfoques de MPSS, dado que únicamente se secuencian *loci* específicos de la secuencia blanco de interés en lugar de regiones de todo el genoma. Todavía se requieren metodologías para enfoques basados en NGS, en particular enfoques que puedan dirigirse a secuencias blanco específicas de interés, de modo de reducir considerablemente el volumen de secuenciación necesario en comparación con los enfoques de genoma completo y, al mismo tiempo, aumentar la profundidad de lecturas en la región de interés, lo que permitiría la detección de regiones con una baja relación señal-ruido. En particular, todavía se requieren metodologías que permitan detectar de forma confiable aberraciones genéticas presentes en cantidades diminutas.

Objeto de la invención

Esta invención provee métodos superiores para enriquecer regiones genómicas blanco de interés para su análisis mediante secuenciación paralela múltiplex. Los métodos de la invención utilizan una mezcla de secuencias de captura de blancos (TACS) diseñada de tal manera que las secuencias dentro de la mezcla tengan características que optimizan la eficiencia, la especificidad y la exactitud de la evaluación genética. Más específicamente, se ha optimizado el tamaño de las TACS, la cantidad de TACS, su ubicación en el/los cromosoma(s) de interés y su contenido de GC. Además, la mezcla de TACS comprende múltiples familias de TACS, donde cada miembro de una familia de TACS se une a la misma secuencia blanco de interés, pero con diferentes posiciones de inicio/fin en la secuencia con respecto a un sistema de coordenadas de referencia (p. ej., la unión de los distintos miembros de la familia de TACS a la secuencia blanco está escalonada), de modo de enriquecer secuencias blanco de interés, seguido de una secuenciación paralela en masa y un análisis estadístico de la población enriquecida. Usar, dentro de la mezcla de TACS, familias de TACS que se unen a cada secuencia blanco de interés en lugar de usar una única TACS que se una a cada secuencia blanco de interés aumenta considerablemente el enriquecimiento de las secuencias blanco de

interés, lo que se manifiesta como un aumento promedio superior al 50 % en la profundidad de lecturas obtenida con familias de TACS en comparación con TACS individuales.

Los métodos de la invención para la evaluación genética mediante secuencias blanco altamente enriquecidas pueden usarse para diversos fines clínicos. En una realización, los métodos se usan para análisis prenatales no invasivos (NIPT), por ejemplo, para la detección de anomalías cromosómicas fetales (p. ej., usando una muestra de plasma materno que contiene ADN materno y fetal o usando una muestra de ADN obtenida de un embrión derivado de FIV antes de su implantación o de una prueba de Papanicolaou). Los métodos de NIPT también pueden usarse para evaluar la condición del padre o de la madre de ser portadores de trastornos genéticos hereditarios, a fin de determinar el riesgo de que el feto herede dichos trastornos genéticos. En otra realización, los métodos se usan para la detección de biomarcadores tumorales para una gran variedad de fines en el campo de la oncología, incluyendo el diagnóstico inicial del cáncer, la selección de regímenes terapéuticos adecuados sobre la base de biomarcadores tumorales (medicina personalizada) y la vigilancia de la eficacia del tratamiento (reducción de la carga tumoral en función de los cambios en los biomarcadores tumorales). Para fines de oncología, el método puede usarse con una muestra de tejido (p. ej., una biopsia de tejido tumoral), con una muestra de sangre o de plasma (p. ej., una biopsia líquida) o con otra muestra biológica adecuada descrita en la presente. También se proveen kits para aplicar los métodos de la invención.

Así, un aspecto de la invención refiere a un método para evaluar el riesgo de una anomalía genética en una muestra de ADN que comprende secuencias genómicas de interés, donde el método comprende:

(a) preparar la biblioteca de secuenciación a partir de la muestra de ADN;

(b) hibridar la biblioteca de secuenciación a una mezcla de secuencias de captura de blancos (TACS) de doble hebra, donde la mezcla de TACS comprende múltiples familias de TACS dirigidas a diferentes secuencias genómicas de interés, donde cada familia de TACS comprende múltiples secuencias miembro, donde cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés, pero tiene diferentes posiciones de inicio y/o fin con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés y donde, además:

(i) cada secuencia miembro de cada familia de TACS tiene entre 150 y 260 pares de bases (bp) de longitud, y cada secuencia miembro tiene un extremo 5' y un extremo 3';

(ii) cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés a una distancia de al menos 50 pares de bases, tanto en el extremo 5' como en el extremo 3', de regiones que presentan variaciones en el número de copias (CNV), duplicaciones segmentales o elementos de ADN repetitivo; y

(iii) el contenido de GC de la mezcla de TACS, que se determina calculando el contenido de GC de cada secuencia miembro de cada familia de TACS, se encuentra entre el 19 % y el 80 %;

(c) aislar aquellos miembros de la biblioteca de secuenciación que se unen a la mezcla de TACS para obtener una biblioteca enriquecida;

(d) amplificar y secuenciar la biblioteca enriquecida; y

(e) realizar análisis estadísticos de las secuencias de la biblioteca enriquecida para determinar el riesgo de una anomalía genética en la muestra de ADN, donde las posiciones de inicio y/o fin de las secuencias miembro dentro de una familia de TACS con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés están escalonadas por entre 5 y 10 pares de bases.

En ciertas realizaciones, cada familia de TACS comprende al menos 2 secuencias miembro o al menos 5 secuencias miembro. En la presente, se describen otros números posibles de secuencias miembro en cada familia de TACS. En una realización, la mezcla de TACS comprende al menos 50 familias de TACS diferentes. En la presente, se describen otros números posibles de familias de TACS dentro de la mezcla de TACS. En ciertas realizaciones, las posiciones de inicio y/o fin de las secuencias miembro dentro de una familia de TACS con respecto a un sistema de coordenadas de referencia están escalonadas por al menos 3 pares de bases o por entre 5 y 10 pares de bases. En la presente, se describen otras longitudes (tamaños) posibles de pares de bases del escalonamiento, pero estas no están de acuerdo con la invención y se incluyen únicamente para fines ilustrativos.

En una realización, la anomalía genómica es una aneuploidía cromosómica. En otras realizaciones, la anomalía genómica es una anomalía estructural, incluidas, sin carácter taxativo, las variaciones en el número de copias, incluidas las microdeleciones y las microduplicaciones, las inserciones, las deleciones, las translocaciones, las inversiones y las mutaciones pequeñas, incluidas las mutaciones puntuales y los perfiles de mutaciones.

En una realización, la mezcla de TACS está fijada a un sustrato sólido. Por ejemplo, en una realización, las TACS están biotiniladas y fijadas a microesferas magnéticas recubiertas con estreptavidina.

En ciertas realizaciones, el contenido de GC de la mezcla de TACS se encuentra entre el 19 % y el 80 % o entre el 19 % y el 46 %. En la presente, se describen otros rangos de porcentaje de contenido de GC de la mezcla de TACS.

En una realización, la secuenciación de la biblioteca enriquecida provee una profundidad de lecturas correspondiente a las secuencias genómicas de interés y profundidades de lecturas correspondientes a los *loci* de referencia, y el análisis estadístico comprende aplicar un algoritmo que contrasta secuencialmente la profundidad de lecturas de los *loci* de las secuencias genómicas de interés contra la profundidad de lecturas de los *loci* de referencia, donde el algoritmo comprende pasos para: (a) eliminar los *loci* secuenciados de forma inadecuada; (b) mitigar el sesgo inducido por el contenido de GC; y (c) determinar la ploidía. En una realización, el sesgo inducido por el contenido de GC se mitiga agrupando los *loci* con contenidos de GC equiparables. En una realización, la secuenciación de la biblioteca enriquecida provee el número y el tamaño de los fragmentos secuenciados correspondientes a coordenadas específicas de cada TACS y el análisis estadístico comprende aplicar un algoritmo que contrasta secuencialmente la proporción de tamaños de fragmentos de la secuencia genómica de interés contra la proporción de tamaños de fragmentos de los *loci* de referencia, donde el algoritmo comprende pasos para: (a) eliminar los valores atípicos de tamaños de fragmentos; (b) calcular la proporción de tamaños de fragmentos; y (c) determinar la ploidía.

En una realización, la muestra de ADN es una muestra de plasma materno que comprende ADN materno y ADN fetal libre (ADNfl).

En una realización, la muestra de ADN comprende ADN libre tumoral (ADNlt), y cada secuencia miembro de una familia de TACS se une a una secuencia biomarcadora tumoral de interés. En una realización, la muestra de ADN se selecciona de entre el grupo que consiste de una muestra de plasma, una muestra de orina, una muestra de esputo, una muestra de líquido cefalorraquídeo, una muestra de líquido peritoneal y una muestra de líquido pleural de un sujeto que tiene o presuntamente tiene un tumor. En una realización, la muestra de ADN proviene de una muestra de tejido de un sujeto que tiene o presuntamente tiene un tumor. En una realización, las múltiples familias de TACS se unen a múltiples secuencias biomarcadoras tumorales de interés seleccionadas de entre el grupo que consiste de EGFR_6240, KRAS_521, EGFR_6225, NRAS_578, NRAS_580, PIK3CA_763, EGFR_13553, EGFR_18430, BRAF_476, KIT_1314, NRAS_584, EGFR_12378 y combinaciones de las anteriores.

En una realización, la muestra de plasma materno se analiza para determinar la condición de la madre de ser portadora de múltiples alelos mutantes, donde cada familia de TACS se une a un *locus* de alelo mutante asociado con una alteración genética. En una realización, cada secuencia miembro de cada familia de TACS tiene al menos 160 pares de bases de longitud.

En otra realización, los múltiples *loci* de alelos mutantes de interés están asociados con alteraciones genéticas seleccionadas de entre el grupo que consiste de la abetalipoproteinemia; la artrogriposis con retraso mental y convulsiones; la enfermedad poliquística renal autosómica recesiva; el síndrome 12 de Bardet-Biedl; la beta-talasemia; la enfermedad de Canavan; la coreoacantocitosis; el síndrome de Crigler-Najjar de tipo I; la fibrosis quística; la trombofilia por factor V de Leiden; la deficiencia de factor XI; la disautonomía familiar; la fiebre mediterránea familiar; la anemia de Fanconi (relacionada con el gen FANCG); la encefalopatía por glicina (relacionada con el gen GLDC); la enfermedad por almacenamiento de glucógeno, tipo 3; la enfermedad por almacenamiento de glucógeno, tipo 7; el síndrome GRACILE; la miositis por cuerpos de inclusión, tipo 2; la acidemia isovalérica; el síndrome de Joubert, tipo 2; la epidermólisis ampollosa juntural, tipo Herlitz; la amaurosis congénita de Leber (relacionada con el gen LCA5); la hipoplasia de células de Leydig (resistencia a la hormona luteinizante); la distrofia muscular de la cintura y las extremidades, tipo 2E; la deficiencia de lipoamida deshidrogenasa (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, tipo 3); la deficiencia de lipoproteinlipasa; la deficiencia de 3-hidroxiacil CoA-deshidrogenasa de cadena larga; la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, tipo 1B; la acidemia metilmalónica (relacionada con el gen MMAA); la deficiencia múltiple de sulfatasas; la neurohepatopatía de Navajo (síndrome del agotamiento de ADN mitocondrial hepatocerebral relacionado con el gen MPV17); la lipofuscinosis neuronal ceroidea (relacionada con el gen MFSD8); el síndrome de rotura de Nijmegen; la deficiencia de ornitina translocasa (síndrome de hiperornitinemia, hiperamonemia y homocitrulinuria [HHH]); los trastornos de la biogénesis del peroxisoma del espectro del síndrome de Zellweger (relacionados con el gen PEX1); los trastornos de la biogénesis del peroxisoma del espectro del síndrome de Zellweger (relacionados con el gen PEX2); la fenilcetonuria; la hipoplasia pontocerebelosa, tipo 2E; la picnodisostosis; la deficiencia de piruvato deshidrogenasa (relacionada con el gen PDHB); la distrofia de retina (relacionada con el gen RLBP1) (distrofia retiniana de Bothnia); la retinitis pigmentosa (relacionada con el gen DHDDS); el síndrome de Sanfilippo, tipo D (mucopolisacaridosis IIID); la anemia de células falciformes; el síndrome de Sjögren-Larsson; la enfermedad de Tay-Sachs; el síndrome de Usher, tipo 1F; la deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa, tipo 1; la deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa, tipo 2; y combinaciones de las anteriores. En una realización, el método también comprende, si la muestra tiene un resultado positivo en cuanto a la condición de ser portadora de la madre, obtener una muestra de ADN paterna y aplicar los pasos (a) al (e) del método a la muestra de ADN paterna para determinar la condición de ser portador del padre, a fin de calcular una puntuación de riesgo de que el feto herede la alteración genética.

En una realización, la muestra de ADN es de un grupo que comprende una muestra de ADN fetal o embrionaria. En una realización, la muestra de ADN fetal o embrionaria es de una o unas pocas células de un embrión todavía no

implantado. En una realización, la muestra de ADN fetal o embrionaria es de una o unas pocas células fetales obtenidas a partir de una prueba de Papanicolaou de la madre. En una realización, la mezcla de TACS comprende múltiples secuencias cuya unión abarca todos los cromosomas del genoma humano.

En una realización, la amplificación de la biblioteca enriquecida se realiza en presencia de secuencias de bloqueo que inhiben la amplificación de secuencias no mutantes.

En una realización, los miembros de la biblioteca de secuenciación que se unen a la mezcla de TACS son parcialmente complementarios a la TACS.

Descripción de las figuras

El expediente de la patente o solicitud de patente contiene al menos una figura a color. La Oficina proporcionará copias de esta patente o solicitud de patente con figuras a color a solicitud, sujeto al pago de la tarifa correspondiente.

La Figura 1 es un diagrama esquemático del análisis paralelo múltiplex de regiones genómicas blanco para análisis prenatales no invasivos mediante secuencias de captura de blancos (TACS).

La Figura 2 es una lista de regiones cromosómicas ejemplares para TACS de amplificación que se unan a, por ejemplo, los cromosomas 13, 18, 21 o X. En la Tabla 1, se muestra una lista más extensa.

La Figura 3 es un diagrama esquemático del enriquecimiento basado en TACS de una secuencia de interés (línea gorda) usando una única TACS (izquierda) o usando una familia de TACS (derecha).

Las Figuras 4A-4B son gráficos que muestran el enriquecimiento usando familias de TACS frente al enriquecimiento usando TACS individuales, lo que se manifiesta en un aumento en la profundidad de lecturas promedio. En la Figura 4A, se muestran *loci* enriquecidos usando una familia de TACS (puntos rojos) frente a *loci* enriquecidos usando una única TACS (puntos azules); en el eje x se muestran las diferentes secuencias blanco y en el eje y, el cambio relativo en la profundidad de lecturas. La Figura 4B es un gráfico de barras que muestra el aumento relativo promedio en la profundidad de lecturas (54,7 %) cuando se usa una familia de TACS (derecha) respecto del caso cuando se usa una única TACS (izquierda).

En la Figura 5, se muestran gráficos de barras que ilustran la detección de mutaciones genéticas conocidas, que son biomarcadores tumorales, en material de referencia certificado que tiene las mutaciones en cuestión. Se muestran dos réplicas del material de referencia. La línea ilustra la frecuencia del alelo menos frecuente (MAF) prevista para cada una de las cargas tumorales evaluadas. Las barras (eje x) ilustran la MAF detectada (eje y) correspondiente a las mutaciones genéticas indicadas en el material de referencia certificado.

En la Figura 6, se muestran gráficos de barras que ilustran la detección de biomarcadores tumorales en muestras de pacientes con cáncer. Se muestran los resultados de dos pacientes: uno que tiene la mutación PIK3CA E545K (barras superiores) y uno que tiene la mutación TP53 K139 (barras inferiores). Se representan tanto muestras de tejido tumoral (“Rep. de tejido 1” y “Rep. de tejido 2”) como muestras de plasma (“Plasma”). En el eje y, se muestra la frecuencia del alelo mutante (VAF) detectada en las muestras (como un porcentaje).

La Figura 7 es un gráfico de barras que muestra el patrón observado de SNV somáticas en cáncer de mama, de acuerdo con la base de datos COSMIC. En el eje x, se muestra una mutación de una sola base observada en cáncer en el contexto de sus secuencias vecinas. Por ejemplo, A[C>A]T describe una mutación de una citosina (C) a adenina (A) aguas arriba de la cual hay una adenina y aguas abajo de la cual hay una timina. En el eje y, se muestra la frecuencia con la que ocurre esta mutación en cáncer de mama.

La Figura 8 es un gráfico de barras que muestra los resultados de un estudio de simulaciones en las que se usaron datos de secuenciación simulados que incluían motivos mutantes. Los datos se sometieron a la detección de motivos de mutaciones. Las barras indican la frecuencia promedio estimada de los motivos de mutación de cáncer de mama calculados a partir de un conjunto de datos de 10 000 simulaciones. Los resultados muestran que es posible detectar motivos de mutación con el algoritmo desarrollado.

La Figura 9 es un gráfico de puntos que muestra los resultados de una prueba de fragmentos para la

detección de un número creciente de fragmentos pequeños en una muestra combinada. Una muestra anómala aneuploide con una fracción fetal estimada del 2,8 % se detectó correctamente mediante este método. Los puntos negros son muestras individuales. En el eje x, se muestra el índice de la muestra. En el eje y, se muestra la puntuación que arroja el método basado en los tamaños de los fragmentos. Una puntuación mayor que el umbral mostrado por la línea gris indica una desviación respecto del tamaño esperado de los fragmentos, lo que es indicativo de la presencia de una aneuploidía.

La Figura 10 es un gráfico que muestra las frecuencias de los alelos mutantes (VAF) de varios *loci* asociados con las alteraciones genéticas indicadas, calculadas a partir de una muestra combinada que contiene ADN materno y ADN fetal. El eje x es un índice de muestras. El eje y muestra la VAF (como un porcentaje). El valor de VAF depende de la fracción materna presente en la muestra combinada. Los valores de VAF superiores a cierto umbral indican la presencia de una alteración genética en la muestra materna (la muestra materna se clasifica como portadora materna).

La Figura 11 es un gráfico que muestra los resultados obtenidos con muestras de ADN fetal de las cuales se determinó la ploidía a partir de análisis de segmentación basados en verosimilitud y datos de secuenciación de genoma completo. La línea horizontal azul indica la profundidad de lecturas promedio en cada segmento. Las líneas rojas indican los umbrales de los intervalos esperados para el caso de diploidía. Los datos por encima de la línea roja superior indica una condición por encima de la diploidía, y los datos por debajo de la línea roja inferior indican una condición por debajo de la diploidía. En el panel superior, se muestran los resultados correspondientes a una muestra euploide femenina (un feto femenino con cromosoma X diploide, sin cromosoma Y y sin anomalías de ploidía). En el panel inferior, se muestran los resultados correspondientes a una muestra femenina aneuploide (un feto femenino con cromosoma X diploide, sin cromosoma Y y con monosomía 18 y 20). Los valores en el eje y son el logaritmo de la profundidad de lecturas.

La Figura 12 es un gráfico que muestra los resultados obtenidos con muestras de ADN fetal de las cuales se determinó la ploidía mediante secuenciación de genoma completo, seguida por análisis de segmentación con un análisis de ventanas pequeñas solapadas. La línea horizontal azul indica la profundidad de lecturas promedio en cada cromosoma. Las líneas rojas indican los umbrales de los intervalos esperados para el caso de diploidía. En el panel superior, se muestran los resultados correspondientes a una muestra euploide masculina (un feto masculino con una única copia de los cromosomas X e Y y sin anomalías de ploidía). En el panel inferior, se muestran los resultados correspondientes a una muestra aneuploide masculina (un feto masculino con una única copia de los cromosomas X e Y y aneuploidías en los cromosomas 13 y 19: trisomía 13 y mosaicismo en el cromosoma 19). Los valores en el eje y son el logaritmo de la profundidad de lecturas.

La Figura 13 es un gráfico que muestra los resultados obtenidos con muestras de ADN fetal de las cuales se determinó la ploidía mediante secuenciación de genoma completo, seguida por análisis de segmentación con pruebas paralelas de a pares. En el panel superior, se muestran los resultados de una muestra normal (euploide) y, en el panel inferior, los resultados de una muestra aneuploide, con aneuploidías en los cromosomas 1, 2, 13, 15, 16, 19 y 20.

La Figura 14 es un gráfico que muestra resultados obtenidos con muestras de ADN fetal de las cuales se determinó la ploidía mediante enriquecimiento basado en TACS, seguido por una clasificación basada en la puntuación. De acuerdo con la leyenda, las muestras indicadas con N tienen una ploidía normal, la muestra indicada con P corresponde a una trisomía parcial, las muestras indicadas con T corresponden a trisomías y las muestras indicadas con M corresponden a monosomías.

La Figura 15 es un gráfico que muestra los resultados obtenidos con muestras de ADN fetal de las cuales se determinó la ploidía a partir de análisis de segmentación basados en verosimilitud y datos de secuenciación de genoma completo tras enriquecimiento basado en TACS. La línea horizontal azul indica la profundidad de lecturas promedio en cada cromosoma. Las líneas rojas indican los umbrales de los intervalos esperados para el caso de diploidía. Los datos por encima de la línea roja superior se clasifican con ploidía superior a dos, y los datos por debajo de la línea roja inferior se clasifican con ploidía inferior a dos. En el panel superior, se muestran los resultados correspondientes a una muestra euploide masculina (un feto masculino con una copia del cromosoma X, una copia del cromosoma Y y sin anomalías de ploidía). En el panel inferior, se muestran los resultados correspondientes a una muestra aneuploide masculina con trisomía 13 y monosomía 21. Los valores en el eje y son el logaritmo de la profundidad de lecturas.

La Figura 16 es un gráfico que muestra los resultados obtenidos con muestras de ADN fetal de las cuales se determinó la ploidía a partir de análisis de segmentación basados en verosimilitud y datos tras

enriquecimiento basado en TACS. La línea horizontal azul indica la profundidad de lecturas promedio en cada cromosoma. Las líneas rojas indican los umbrales de los intervalos esperados para el caso de diploidía. Los datos por encima de la línea roja superior se clasifican con ploidía superior a dos y los datos por debajo de la línea roja inferior se clasifican con ploidía inferior a dos. En el panel superior, se muestran los resultados correspondientes a una muestra euploide masculina (un feto masculino con una copia del cromosoma X, una copia del cromosoma Y y sin anomalías de ploidía). En el panel inferior, se muestran los resultados correspondientes a una muestra aneuploide masculina con trisomía 13 y monosomía 21. Los valores en el eje y son el logaritmo de la profundidad de lecturas.

La Figura 17 es una lista de regiones cromosómicas ejemplares para TACS de amplificación que se unen a genes biomarcadores tumorales ejemplares, sin carácter taxativo.

Descripción detallada de la invención

La invención refiere a un método para analizar anomalías genéticas que involucra un enriquecimiento basado en hibridación de determinadas regiones blanco a lo largo del genoma humano en un panel de determinaciones, seguida por la cuantificación, combinada con un nuevo *pipeline* bioinformático y matemático. En la Figura 1, se muestra un resumen esquemático del método.

El enriquecimiento por hibridación en solución se ha usado en el pasado para enriquecer regiones específicas de interés antes de la secuenciación (véase, por ejemplo, Meyer, M y Kirchner, M. (2010) Cold Spring Harb. Protoc. 2010(6):pdbprot5448; Liao, G.J. et al. (2012) PLoS One 7:e38154; Maricic, T. et al. (2010) PLoS One 5:e14004; Tewhey, R. et al.(2009) Genome Biol. 10:R116; Tsangaras, K. et al. (2014) PLoS One 9:e109101; publicación de patente del PCT WO 2016/189388; publicación de patente estadounidense 2016/0340733; Koumbaris, G. et al. (2016) Clinical Chemistry, 62(6), pp. 848-855). Sin embargo, en los métodos de la invención, las secuencias blanco (denominadas secuencias de captura de blancos o TACS) usadas para enriquecer regiones específicas de interés se han optimizado para maximizar la eficiencia, la especificidad y la exactitud y, además, se usan en familias de TACS, que comprenden múltiples miembros que se unen a la misma secuencia genómica, pero con diferentes posiciones de inicio y/o fin, de modo que el enriquecimiento de las secuencias genómicas de interés mejora significativamente en comparación con el uso de una única TACS que se une a la secuencia genómica. La configuración de tales familias de TACS se ilustra esquemáticamente en la Figura 3, que muestra que las diferentes posiciones de inicio y/o fin de los miembros de la familia de TACS cuando se unen a la secuencia genómica de interés dan lugar a un patrón de unión escalonado de los miembros de la familia.

Usar, dentro de la mezcla de TACS, familias de TACS que se unen a cada secuencia blanco de interés en lugar de usar una única TACS que se una a cada secuencia blanco de interés aumenta considerablemente el enriquecimiento de las secuencias blanco de interés, lo que se manifiesta como un aumento promedio superior al 50 % en la profundidad de lecturas obtenida con familias de TACS en comparación con TACS individuales. En el Ejemplo 5, se compara el uso de una familia de TACS y de una única TACS y se describe la mejora significativa en la profundidad de lecturas observada.

Así, en un aspecto, la invención refiere a un método para evaluar el riesgo de una anomalía genética en una muestra de ADN que comprende secuencias genómicas de interés, donde el método comprende:

(a) preparar la biblioteca de secuenciación a partir de la muestra de ADN;

(b) hibridar la biblioteca de secuenciación a una mezcla de secuencias de captura de blancos (TACS) de doble hebra, donde la mezcla de TACS comprende múltiples familias de TACS dirigidas a diferentes secuencias genómicas de interés, donde cada familia de TACS comprende múltiples secuencias miembro, donde cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés, pero tiene diferentes posiciones de inicio y/o fin con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés y donde, además:

(i) cada secuencia miembro de cada familia de TACS tiene entre 150 y 260 pares de bases (bp) de longitud, y cada secuencia miembro tiene un extremo 5' y un extremo 3';
(ii) cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés a una distancia de al menos 50 pares de bases, tanto en el extremo 5' como en el extremo 3', de regiones que presentan variaciones en el número de copias (CNV), duplicaciones segmentales o elementos de ADN repetitivo; y
(iii) el contenido de GC de la mezcla de TACS, que se determina calculando el contenido de GC de cada secuencia miembro de cada familia de TACS, se encuentra entre el 19 % y el 80 %;

(c) aislar aquellos miembros de la biblioteca de secuenciación que se unen a la mezcla de TACS para

obtener una biblioteca enriquecida;

(d) amplificar y secuenciar la biblioteca enriquecida; y

(e) realizar análisis estadísticos de las secuencias de la biblioteca enriquecida para determinar el riesgo de una anomalía genética en la muestra de ADN, donde las posiciones de inicio y/o fin de las secuencias miembro dentro de una familia de TACS con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés están escalonadas por entre 5 y 10 pares de bases.

Cada familia de TACS comprende múltiples miembros que se unen a la misma secuencia genómica de interés, pero tienen diferentes posiciones de inicio y/o fin con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés. Normalmente, el sistema de coordenadas de referencia que se usa para el análisis del ADN genómico es el genoma humano de referencia versión hg19, que está disponible públicamente en la técnica, aunque pueden usarse otras versiones. Como alternativa, el sistema de coordenadas de referencia puede ser un genoma artificial basado en la versión hg19 que contenga únicamente las secuencias genómicas de interés. En la Figura 2, se muestran ejemplos sin carácter taxativo de posiciones de inicio/fin de TACS que se unen a los cromosomas 13, 18, 21, X o Y. En la Figura 17, se muestran ejemplos sin carácter taxativo de posiciones de inicio/fin de TACS que se unen a NRAS en el cromosoma 1, PI3KCA en el cromosoma 3, EGFR en el cromosoma 7 o KRAS en el cromosoma 12 (como ejemplos sin carácter taxativo de biomarcadores tumorales).

Cada familia de TACS comprende al menos 2 miembros que se unen a la misma secuencia genómica de interés. En varias realizaciones, cada familia de TACS comprende al menos 2 secuencias miembro, o al menos 3 secuencias miembro, o al menos 4 secuencias miembro, o al menos 5 secuencias miembro, o al menos 6 secuencias miembro, o al menos 7 secuencias miembro, o al menos 8 secuencias miembro, o al menos 9 secuencias miembro o al menos 10 secuencias miembro. En varias realizaciones, cada familia de TACS comprende 2 secuencias miembro, o 3 secuencias miembro, o 4 secuencias miembro, o 5 secuencias miembro, o 6 secuencias miembro, o 7 secuencias miembro, u 8 secuencias miembro, o 9 secuencias miembro o 10 secuencias miembro. En varias realizaciones, las múltiples familias de TACS comprenden diferentes familias que tienen diferentes números de secuencias miembro. Por ejemplo, una familia de TACS puede comprender una familia de TACS que comprende 3 secuencias miembro, otra familia de TACS que comprende 4 secuencias miembro, otra familia de TACS que comprende 5 secuencias miembro, y así. En una realización, una familia de TACS comprende entre 3 y 5 secuencias miembro. En una realización, la familia de TACS comprende 4 secuencias miembro.

La mezcla de TACS comprende múltiples familias de TACS. En una realización, una mezcla de TACS comprende al menos 2 familias de TACS. En varias realizaciones, una mezcla de TACS comprende al menos 3 familias de TACS diferentes, o al menos 5 familias de TACS diferentes, o al menos 10 familias de TACS diferentes, o al menos 50 familias de TACS diferentes, o al menos 100 familias de TACS diferentes, o al menos 500 familias de TACS diferentes, o al menos 1000 familias de TACS diferentes, o al menos 2000 familias de TACS diferentes, o al menos 4000 familias de TACS diferentes o al menos 5000 familias de TACS diferentes.

Cada miembro de una familia de TACS se une a la misma región genómica de interés, pero con diferentes posiciones de inicio y/o fin con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés, de modo que el patrón de unión de los miembros de la familia de TACS es escalonado (véase la Figura 3).

Normalmente, las posiciones de inicio y/o fin están escalonadas por entre 5 y 10 pares de bases. En una realización, las posiciones de inicio y/o fin están escalonadas por 5 pares de bases. En otra realización, las posiciones de inicio y/o fin están escalonadas por 10 pares de bases.

El método basado en el enriquecimiento por TACS de la divulgación puede usarse para la detección de una amplia variedad de anomalías genéticas. En una realización, la anomalía genética es una aneuploidía cromosómica (como una trisomía, una trisomía parcial o una monosomía). En otras realizaciones, la anomalía genómica es una anomalía estructural, incluidas, sin carácter taxativo, las variaciones en el número de copias, incluidas las microdeleciones y las microduplicaciones, las inserciones, las translocaciones, las inversiones y las mutaciones pequeñas, incluidas las mutaciones puntuales y los perfiles de mutaciones. En otra realización, la anomalía genética es un mosaicismo cromosómico.

En las subsecciones que siguen, se describen otros aspectos y características de los métodos de la divulgación.

Los métodos de la divulgación pueden usarse con una amplia variedad de muestras de ADN y en una amplia variedad de situaciones clínicas, incluidos los análisis prenatales no invasivos y, en el campo de la oncología, para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer. Tales usos se describen en mayor detalle en las subsecciones que siguen.

Diseño de las secuencias de captura de blancos

En la presente, los términos “secuencias de captura de blancos” o “TACS” hacen referencia a secuencias de ADN cortas que son complementarias a la(s) región/ones de interés en una o más secuencias genómicas de interés (p. ej., uno o más cromosomas de interés) y que se usan como “señuelo” para capturar y enriquecer la región de interés a partir de una biblioteca amplia de secuencias, como una biblioteca de secuenciación de genoma completo preparada a partir de una muestra biológica. Además de las características de las familias de TACS descritas anteriormente (p. ej., la unión escalonada a la secuencia genómica de interés), se usa para el enriquecimiento una mezcla de TACS, donde las secuencias dentro de la mezcla se han optimizado en relación con: (i) la longitud de las secuencias; (ii) la distribución de las TACS a lo largo de la(s) región/ones de interés; y (iii) el contenido de GC de las TACS. Asimismo, se ha optimizado la cantidad de secuencias dentro de la mezcla de TACS (tamaño de la mezcla).

Se ha descubierto que las TACS con una longitud de entre 150 y 260 pares de bases son óptimas para maximizar la eficiencia de enriquecimiento. En varias otras realizaciones, cada secuencia dentro de la mezcla de TACS tiene entre 150 y 260 pares de bases o entre 200 y 260 pares de bases.

En realizaciones preferentes, la longitud de las TACS de la mezcla es de al menos 250 pares de bases, es de 250 pares de bases o es de 260 pares de bases.

La distribución de las TACS a lo largo de cada región o cromosoma de interés se ha optimizado para evitar las repeticiones con alto número de copias, las repeticiones con bajo número de copias y las variantes en el número de copias, y, a la vez, poder direccionar la captura a polimorfismos de nucleótidos individuales (SNP) informativos para permitir la detección de las aneuploidías, la detección de variaciones en el número de copias y la estimación de la fracción fetal (ff). Así, cada secuencia dentro de la mezcla de TACS está diseñada de manera tal que el extremo 5’ y el extremo 3’ se encuentran, cada uno, a una distancia de al menos 50 pares de bases de regiones en el genoma de las que se sabe que contienen uno o más de los siguientes elementos: variaciones en el número de copias (CNV), duplicaciones segmentales y/o elementos de ADN repetitivo (como transposones o zonas de repeticiones en tándem). En varias otras realizaciones, cada secuencia dentro de la mezcla de TACS está diseñada de manera tal que el extremo 5’ y el extremo 3’ se encuentran, cada uno, a una distancia de al menos 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400 o 500 pares de bases de regiones en el genoma de las que se sabe que contienen uno o más de los elementos anteriores.

El término "variaciones en el número de copias" (CNV) es un término de la técnica que hace referencia a una forma de variante estructural del genoma humano en la cual existen alteraciones en el ADN del genoma de ciertos individuos que resultan en una cantidad menor o mayor a la normal de una o más secciones del genoma. Las CNV corresponden a regiones relativamente extensas del genoma que pueden haberse borrado (por ejemplo, una sección que normalmente es A-B-C-D puede ser A-B-D) o duplicado (por ejemplo, una sección que normalmente es A-B-C-D puede ser A-B-C-C-D). Las CNV representan aproximadamente el 13 % del genoma humano y el tamaño de cada variación varía entre aproximadamente 1 kilobase a varias megabases.

El término "duplicaciones segmentales" (también "repeticiones con bajo número de copias") también es un término de la técnica que refiere a bloques de ADN cuya longitud varía entre 1 y 400 kilobases que ocurren en más de una posición del genoma y que, por lo general, tienen un alto grado de identidad a nivel de secuencia (mayor del 90 %). Las duplicaciones segmentales se abordan, por ejemplo, en Eichler. E.E. (2001) Trends Genet. 17:661-669.

El término "elementos de ADN repetitivo" (también "ADN repetitivo" o "ADN repetido") también es un término de la técnica que refiere a patrones de ADN que ocurren en múltiples copias a lo largo del genoma. El término "elemento de ADN repetitivo" abarca las repeticiones terminales, las repeticiones en tándem y las repeticiones intercaladas, incluidos los transposones. Los elementos de ADN repetitivo en el marco de las tecnologías de NGS se analizan en más detalle, por ejemplo, en Todd, J. et al. (2012) Nature Reviews Genet. 13:36-46.

Las TACS están diseñadas con características específicas de contenido de GC con el fin de minimizar el sesgo inducido por el contenido de GC en los datos y permitir el uso de un *pipeline* de análisis de datos personalizado e innovador. Se ha determinado que las TACS con un contenido de GC del 19 al 80 % logran un enriquecimiento óptimo y son las que muestran mayor rendimiento con el ADN fetal acelular. Dentro de una mezcla de TACS, diferentes secuencias pueden tener diferentes contenidos de GC porcentuales, pero, para ser incluida en la mezcla, el contenido de GC porcentual de cada secuencia, obtenido calculando el contenido de GC de cada miembro de cada familia de TACS, debe encontrarse en el rango del 19 al 80 %. Eso significa que cada miembro de cada familia de TACS tiene un contenido de GC porcentual dentro del rango porcentual dado (p. ej., un contenido de GC entre el 19 y el 80 %).

En algunas instancias, la mezcla de TACS (es decir, cada miembro de cada familia de TACS) puede seleccionarse de manera de definir otro rango de contenido de GC porcentual que se considere más adecuado para la evaluación de anomalías genéticas específicas. Algunos ejemplos de rangos de contenido de GC porcentual son, sin carácter taxativo, entre 19 % y 80 %, o entre 19 % y 79 %, o entre 19 % y 78 %, o entre 19 % y 77 %, o entre 19 % y 76 %, o entre 19 % y 75 %, o entre 19 % y 74 %, o entre 19 % y 73 %, o entre 19 % y 72 %, o entre 19 % y 71 %, o entre 19 %

y 70 %, o entre 19 % y 69 %, o entre 19 % y 68 %, o entre 19 % y 67 %, o entre 19 % y 66 %, o entre 19 % y 65 %, o entre 19 % y 64 %, o entre 19 % y 63 %, o entre 19 % y 62 %, o entre 19 % y 61 %, o entre 19 % y 60 %, o entre 19 % y 59 %, o entre 19 % y 58 %, o entre 19 % y 57 %, o entre 19 % y 56 %, o entre 19 % y 55 %, o entre 19 % y 54 %, o entre 19 % y 53 %, o entre 19 % y 52 %, o entre 19 % y 51 %, o entre 19 % y 50 %, o entre 19 % y 49 %, o entre 19 % y 48 %, o entre 19 % y 47 %, o entre 19 % y 46 %, o entre 19 % y 45 %, o entre 19 % y 44 %, o entre 19 % y 43 %, o entre 19 % y 42 %, o entre 19 % y 41 %, o entre 19 % y 40 %.

Según se describen en mayor detalle más abajo a propósito de una realización del análisis de datos, luego de la amplificación y secuenciación de las secuencias enriquecidas, los *loci* de prueba y los *loci* de referencia pueden aparearse o agruparse en función de su contenido de GC porcentual (p. ej., los *loci* bajo análisis con un contenido de GC porcentual del 40 % se aparean con *loci* de referencia con un contenido de GC porcentual del 40 %). Se apreciará que el procedimiento de apareamiento en función del contenido de GC porcentual podría permitir una variación leve en el rango de contenido de GC porcentual admitido para un apareamiento. Como ejemplo no taxativo y con referencia al ejemplo descrito anteriormente, un *locus* de prueba con un contenido de GC porcentual del 40 % podría aparearse con *loci* de referencia con un rango de contenido de GC porcentual entre el 39 y el 41 %, abarcando el contenido de GC porcentual del *locus* de prueba dentro de un rango adecuado.

Para preparar una mezcla de TACS con los criterios optimizados mencionados arriba en relación con el tamaño, la ubicación en el genoma humano y el contenido de GC porcentual, pueden aplicarse métodos manuales o computarizados conocidos en la técnica para el análisis del genoma humano de referencia. En una realización, se implementa un método semiautomático en el que primeramente se designan manualmente regiones basadas en la versión 19 del genoma humano de referencia (hg19), de manera de evitar las regiones repetitivas mencionadas, y, posteriormente, las regiones designadas se curan en relación con el contenido de GC con ayuda de software que calcula el contenido de GC de cada región en función de sus coordenadas en la versión 19 del genoma humano de referencia (hg19). En otra realización, se emplea software hecho a medida para analizar el genoma humano de referencia e identificar regiones adecuadas para TACS que cumplan ciertos criterios, incluidos, sin carácter taxativo, criterios referidos al contenido de GC porcentual, la proximidad a regiones repetitivas y/o la proximidad a otras TACS.

La cantidad de TACS en la mezcla se ha examinado y ajustado cuidadosamente para lograr el mejor equilibrio entre la robustez de los resultados y el costo/la capacidad de la determinación. La mezcla generalmente contiene 800 o más TACS, pero puede incluir más; por ejemplo, 1500 o más TACS, 2000 o más TACS, o 2500 o más TACS, o 3500 o más TACS, o 5000 o más TACS. Se ha detectado que un número óptimo de TACS en la mezcla es de 5000. La persona razonablemente versada en la técnica apreciará que, por lo general, puede usarse una pequeña variación en el tamaño de la mezcla sin afectar los resultados (p. ej., la eliminación o el agregado de una pequeña cantidad de TACS). Así, las cantidades de TACS de la mezcla que se indican en la presente deben considerarse como "aproximadas", admitiendo una pequeña variación (p. ej., del 1 al 5 %) en su tamaño. Así, por ejemplo, un tamaño de mezcla de "1600 secuencias" hace referencia a "aproximadamente 1600 secuencias", de manera que también abarca, por ejemplo, 1590 secuencias o 1610 secuencias.

En vista de lo anterior, en otro aspecto, la invención provee un método para preparar una mezcla de TACS para usar en el método de la invención para detectar el riesgo de una anomalía cromosómica y/u otra anomalía genética, donde el método para preparar la mezcla de TACS comprende: seleccionar regiones en uno o más cromosomas de interés que cumplan los criterios definidos arriba (p. ej., que se encuentren a una distancia de al menos 50 pares de bases a cada extremo de las secuencias repetitivas mencionadas y que tengan un contenido de GC entre el 19 % y el 80 %, que se obtiene calculando el contenido de GC de cada miembro de cada familia de TACS); preparar cebadores que amplifiquen las secuencias que hibridan con las regiones seleccionadas; y amplificar las secuencias, donde cada secuencia tiene entre 150 y 260 pares de bases de longitud.

Para usar en los métodos de la divulgación, la mezcla de TACS normalmente se fija a un sustrato sólido, como microesferas (p. ej., microesferas magnéticas) o a una columna. En una realización, las TACS de la mezcla de TACS están marcadas con biotina y están unidas a microesferas magnéticas recubiertas con una sustancia que se une a la biotina, como la estreptavidina o la avidina, a fin de fijar la mezcla de TACS a un sustrato sólido. Otros sistemas de unión adecuados para fijar la mezcla de TACS a un sustrato sólido (como microesferas o una columna) son conocidos para la persona versada en la técnica y están fácilmente disponibles en la técnica. Cuando se usan microesferas magnéticas como sustrato sólido, las secuencias que se unen a las TACS unidas a las microesferas pueden separarse magnéticamente de las secuencias que no se unen a las TACS.

Obtención y preparación de las muestras

Los métodos de la invención pueden usarse con diversas muestras biológicas. Esencialmente cualquier muestra biológica que contiene ADN, y en particular ADN libre (ADNl), puede usarse como muestra en los métodos, permitiendo el análisis genético del ADN en ellas. Por ejemplo, en una realización, la muestra de ADN es una muestra de plasma que contiene ADN libre (ADNl). Para los análisis prenatales en particular, la muestra de ADN contiene ADN fetal (p. ej.,

ADN fetal libre). En una realización para NIPT, la muestra es una muestra combinada que contiene tanto ADN materno como ADN fetal (p. ej., ADN fetal libre [ADNfl]), como una muestra de plasma materno obtenida de sangre periférica materna. Normalmente, en el caso de las muestras de ADN materno y fetal combinados, la muestra es una muestra de plasma materno, aunque pueden usarse otras fuentes de tejido que contengan tanto ADN materno como ADN fetal. El plasma materno puede obtenerse de una muestra de sangre periférica entera de una mujer embarazada y el plasma puede obtenerse mediante métodos estándar. Apenas 2 a 4 ml de plasma son suficientes para obtener material de ADN suficiente para el análisis de acuerdo con el método de la divulgación. Luego, puede extraerse el ADN libre total de la muestra mediante técnicas estándar, que incluyen, sin carácter taxativo, el protocolo Qiasymphony (Qiagen) adecuado para aislar ADN fetal libre, así como cualquier otro método de extracción manual o automático adecuado para aislar ADN libre.

En otra realización para NIPT, la muestra contiene predominantemente ADN fetal o embrionario. En el contexto de la presente, una muestra que contiene “predominantemente ADN fetal o embrionario” es una que contiene más de 50 % de ADN fetal o embrionario y, normalmente, contiene más de 90 %, 95 % o 99 % de ADN fetal o embrionario. En una realización, el origen de la muestra que contiene predominantemente ADN fetal o embrionario es un conjunto de células fetales o embrionarias obtenidas de una biopsia embrionaria de embriones derivados de fertilización *in vitro* (FIV) antes de su implantación. Se ha demostrado que pueden obtenerse células intactas de embriones derivados de FIV antes de su implantación para procesos de detección genética previa a la implantación (PGS) y diagnóstico genético previo a la implantación (PGD). Un óvulo se fertiliza mediante FIV, y las células resultantes se recolectan durante el crecimiento *in vitro* del embrión. Por ejemplo, las células pueden recolectarse de un embrión de 3 días o de un embrión de 5 días. Normalmente, si la recolección de células se realiza en el día 3, se obtiene una única célula, también conocida como blastómero, y, si la recolección se realiza en el día 5, se obtienen unas pocas células, también conocidas como células del trofectodermo. Normalmente, la integridad genética de las células fetales cultivadas se analiza mediante hibridación genómica comparativa basada en microarreglos (aCGH), una tecnología que puede detectar anomalías genéticas superiores a cierto tamaño genómico. El método de la divulgación proporciona una forma alternativa de detectar anomalías genómicas en células fetales o embrionarias obtenidas de un embrión.

En otra realización, la fuente de la muestra que contiene predominantemente ADN fetal o embrionario es un conjunto de células fetales o embrionarias obtenidas de forma no invasiva mediante la recolección de células intactas (trofoblastos) de una prueba de Papanicolaou (prueba de citología vaginal) de la madre. Recientemente, se ha demostrado que esta es una forma simple y segura de obtener material genético fetal o embrionario de forma no invasiva y que las células obtenidas de la prueba de Papanicolaou mostraban una gran abundancia (casi 100 %) de material genético fetal (Jain, C.V. et al. (2016) Science Translational Medicine 8(363):363re4-363re4).

En otra realización, la muestra que contiene predominantemente ADN fetal o embrionario es una muestra de ADN de una o unas pocas células fetales presentes en el plasma materno. En otras realizaciones, la muestra que contiene predominantemente ADN fetal o embrionario es una muestra de ADN obtenida directamente de tejido fetal o de líquido amniótico, o bien de las vellosidades coriónicas o del medio donde se cultivaron los productos de la concepción.

En otra realización para fines oncológicos, la muestra es una muestra biológica obtenida de un paciente que tiene o presuntamente tiene un tumor. En una realización, la muestra de ADN comprende ADN libre tumoral (ADNlt). En una realización, la muestra oncológica es una muestra de tejido (p. ej., de una biopsia tumoral). En otra realización, la muestra es orina, esputo, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo o líquido de un derrame pleural del paciente. En otra realización, la muestra oncológica es una muestra de plasma del paciente, preparada a partir de la sangre periférica del paciente. Así, la muestra puede ser una muestra de biopsia líquida obtenida de forma no invasiva de una muestra de sangre del paciente, lo que podría permitir la detección temprana del cáncer antes de que se desarrolle un tumor detectable o palpable.

Para la preparación de la muestra biológica, generalmente se lisan las células y se extrae ADN mediante técnicas estándar conocidas en la técnica, de las cuales un ejemplo, sin carácter taxativo, es el protocolo Qiasymphony (Qiagen).

Luego de aislarse, el ADN libre de la muestra se usa para construir una biblioteca de secuenciación cuyo fin es hacer la muestra compatible con una tecnología de secuenciación ulterior (por ejemplo, la secuenciación de última generación). En general, esto involucra la ligación de adaptadores a los extremos de los fragmentos de ADN libre, seguida por una amplificación. Hay kits para la preparación de bibliotecas de secuenciación disponibles comercialmente. En el Ejemplo 1, se describe en detalle un protocolo ejemplar —sin carácter taxativo— para la preparación de una biblioteca de secuenciación.

Enriquecimiento mediante hibridación de TACS

Para enriquecer la(s) región/ones de interés del/de los cromosoma(s) de interés, se hace hibridar la mezcla de TACS con la biblioteca de secuenciación y, a continuación, se aíslan las secuencias de la biblioteca de secuenciación que hibrida a las TACS. Para facilitar el aislamiento de las secuencias deseadas enriquecidas, las TACS generalmente se

modifican de tal manera que las secuencias que hibridan con las TACS se pueden separar de aquellas que no hibridan con las TACS. En general, esto se logra fijando las TACS a un sustrato sólido. Esto permite la separación física de las secuencias que hibridan con las TACS de aquellas que no hibridan con las TACS. Por ejemplo, cada secuencia dentro de la mezcla de TACS puede marcarse con biotina, y la mezcla puede fijarse a microesferas recubiertas con una sustancia que se una a la biotina, como estreptavidina o avidina. En una realización preferente, las TACS se marcan con biotina y se unen a microesferas magnéticas recubiertas con estreptavidina. Sin embargo, la persona razonablemente versada en la técnica apreciará que existen otros sistemas de unión por afinidad conocidos en la técnica y que pueden usarse en lugar del sistema de biotina-estreptavidina/avidina. Por ejemplo, puede usarse un sistema basado en anticuerpos en el que las TACS se marquen con un antígeno y, luego, se unan a microesferas recubiertas con el anticuerpo correspondiente. Además, las TACS pueden incorporar en un extremo una secuencia marca y pueden fijarse a un sustrato sólido mediante una secuencia complementaria en el sustrato sólido que hibride con la secuencia marca. Por otra parte, además de microesferas magnéticas, pueden usarse otros tipos de sustratos sólidos, como microesferas poliméricas y otros similares.

En ciertas realizaciones, los miembros de la biblioteca de secuenciación que se unen a la mezcla de TACS son perfectamente complementarios a las TACS. En otras realizaciones, los miembros de la biblioteca de secuenciación que se unen a la mezcla de TACS son parcialmente complementarios a las TACS. Por ejemplo, en ciertas circunstancias, puede ser deseable utilizar y analizar datos provenientes de fragmentos de ADN que son productos del proceso de enriquecimiento, pero que no necesariamente pertenecen a las regiones genómicas de interés (es decir, tales fragmentos de ADN podrían unirse a las TACS a causa de homologías parciales [complementariedad parcial] con las TACS y, al ser secuenciados, producirían muy baja cobertura a lo largo del genoma en coordenadas que no sean las de las TACS).

Luego del enriquecimiento de la(s) secuencia(s) de interés con las TACS y la formación de la biblioteca enriquecida, los miembros de la biblioteca enriquecida se eluyen del sustrato sólido y se amplifican y secuencian mediante métodos estándar conocidos en la técnica. En general, se emplea la tecnología estándar de secuenciación de última generación, aunque pueden emplearse también otras tecnologías de secuenciación que provean no solo información de secuencia, sino también recuentos muy exactos. Detectar anomalías genéticas —incluidas, sin carácter taxativo, las aneuploidías o las variaciones estructurales en el número de copias— exige un recuento muy exacto, y la NGS es un tipo de tecnología que provee tal recuento muy exacto. Así, para la detección de anomalías genéticas, incluidas, sin carácter taxativo, las aneuploidías o las variaciones estructurales en el número de copias, pueden usarse otros métodos de recuento exactos, como la PCR digital y los microarreglos, en lugar de la NGS. En el Ejemplo 3, se describen en detalle protocolos ejemplares —sin carácter taxativo— para la amplificación y secuenciación de la biblioteca enriquecida.

Análisis de los datos

La información obtenida de la secuenciación de la biblioteca enriquecida puede analizarse mediante un innovador *pipeline* de análisis biomatemático/bioestadístico. En el Ejemplo 4, se presentan detalles de un ejemplo de un análisis realizado con este *pipeline*, y este se describe en más detalle a continuación. En la presente también se proveen otros enfoques de análisis de datos para diferentes fines. Por ejemplo, en los Ejemplos 6 a 9 y en la sección siguiente sobre oncología, se describen enfoques de análisis de datos para analizar muestras oncológicas. Además, en el Ejemplo 11 y en la sección siguiente sobre ADN fetal, se describen enfoques de análisis de datos para analizar muestras de ADN fetal y/o embrionario en busca de anomalías genéticas.

El *pipeline* de análisis que se describe en el Ejemplo 4 explota las características de las TACS, en tanto que la alta eficiencia de la captura de blancos permite una detección eficiente de aneuploidías o variaciones estructurales en el número de copias, así como otros tipos de anomalías genéticas. En el análisis, los fragmentos de ADN secuenciados de la muestra se alinean primeramente al genoma humano de referencia. Se emplean métricas de control de calidad para inspeccionar las propiedades de la muestra alineada y decidir si la muestra es apta para clasificación. Estas métricas de calidad pueden incluir, sin carácter taxativo, el análisis de patrones de enriquecimiento de los *loci* de interés, como, por ejemplo, la profundidad de secuenciación general de la muestra, el volumen de secuenciación específico de la muestra, el rendimiento de las TACS, el nivel esperado de sesgo inducido por el contenido de GC y la cuantificación de la fracción de interés. Para determinar el riesgo de una anomalía cromosómica en el ADN fetal de la muestra, se emplea un algoritmo innovador. Los pasos del algoritmo incluyen, sin carácter taxativo, eliminar los loci secuenciados de forma inadecuada; extraer información relativa a la profundidad de lecturas y el tamaño de fragmentos en coordenadas específicas de las TACS; mitigar el sesgo inducido por el contenido de GC; y determinar la ploidía.

La determinación de la ploidía se logra mediante uno o más métodos estadísticos, algunos de los cuales son, sin carácter taxativo, una prueba *t*, una prueba de remuestreo (*bootstrap*), una prueba de permutación, una prueba binomial de proporciones, métodos basados en segmentación y/o combinaciones de las anteriores. La persona razonablemente versada en la técnica apreciará que la selección y aplicación de pruebas estadísticas para incluir en una determinación de la ploidía se basa en la cantidad de puntos de datos disponibles. Así, la idoneidad de cada prueba viene dada por distintos factores como —sin carácter taxativo— la cantidad de TACS utilizadas y la

correspondiente aplicación para mitigar el sesgo inducido por el contenido de GC, si corresponde. Así, los métodos mencionados deben considerarse como ejemplos de los tipos de análisis estadísticos que pueden emplearse y no son los únicos métodos adecuados para la determinación de la ploidía. En general, el método estadístico resulta en una puntuación asociada a la muestra combinada y se detecta el riesgo de la anomalía cromosómica en cuestión en el ADN fetal cuando la puntuación de la muestra combinada se encuentra por encima de un valor umbral de referencia.

En particular, un aspecto de los análisis estadísticos involucra cuantificar y mitigar el sesgo inducido por el contenido de GC. Además del desafío de detectar pequeños cambios de señal en el ADN fetal en la muestra combinada y/u otros componentes de ADN de interés que forman parte de una muestra combinada (por ejemplo, sin carácter taxativo, la presencia de más o menos material genético de ciertas regiones cromosómicas), el propio proceso de secuenciación introduce ciertos sesgos que pueden oscurecer la detección de la señal. Uno de tales sesgos es la secuenciación/amplificación preferente de las regiones genéticas en función de su contenido de GC. Por ello, ciertos métodos de detección —incluidos, sin carácter taxativo, los métodos basados en la profundidad de lecturas— deben tener en cuenta tal sesgo al momento de analizar los datos de secuenciación. Así, se debe cuantificar el sesgo en los datos y, posteriormente, se deben aplicar métodos adecuados que contemplen dicho sesgo de manera tal que las dependencias del contexto genético no puedan afectar los métodos estadísticos que pudieran usarse para cuantificar el riesgo de anomalías genéticas fetales.

Por ejemplo, un método para cuantificar el sesgo inducido por el contenido de GC es aplicar la técnica de suavizado local ponderado de diagramas de dispersión (LOESS) a los datos de secuenciación. Cada *locus* blanco puede definirse por su profundidad de lecturas obtenidas en la secuenciación y su contenido de GC. Una recta de ajuste óptimo por estas dos variables sobre una gran cantidad de *loci* provee una estimación de la profundidad de lecturas de secuenciación esperada dado el contenido de GC. Una vez que se completa este paso de cuantificación del sesgo inducido por el contenido de GC, el siguiente paso es usar esta información para considerar posibles sesgos en los datos. Un método es normalizar la profundidad de lecturas de todos los *loci* respecto de su profundidad de lecturas esperada (en función del contenido de GC de cada *locus*). En principio, eso desvincula los datos de profundidad de lecturas de su contexto genético y torna todos los datos comparables. Así, los datos recuperados de regiones con distintos contenidos de GC, como, por ejemplo —sin carácter taxativo—, distintos cromosomas, se pueden usar en pruebas estadísticas ulteriores para la detección de anomalías. Así, mediante el procedimiento LOESS, el sesgo inducido por el contenido de GC se desvincula de los datos antes de la aplicación de las pruebas estadísticas. En una realización, el análisis estadístico de las secuencias de la biblioteca enriquecida comprende mitigar el sesgo de GC con un procedimiento LOESS.

En una realización preferente alternativa, el sesgo inducido por el contenido de GC se cuantifica y mitiga agrupando los *loci* con contenidos de GC similares (equiparables). Así, conceptualmente, este método para mitigar el sesgo inducido por el contenido de GC comprende los tres pasos siguientes:

1) identificar y calcular el contenido de GC en las TACS;

2) mitigar/considerar el sesgo inducido por el contenido de GC mediante diversos procedimientos de apareamiento/agrupación de las TACS; y

3) calcular el riesgo de que distintas anomalías genéticas estén presentes en el feto aplicando métodos estadísticos y matemáticos a los conjuntos de datos resultantes del paso 2.

En el caso de la prueba *t*, el conjunto de datos se divide en dos grupos: los *loci* de prueba y los *loci* de referencia. Por cada grupo, se crean subconjuntos de grupos en los que los loci se categorizan de acuerdo con su contenido de GC, como se ilustra en el ejemplo no taxativo de la Tabla 1, a continuación:

Tabla 1

GC	Profundidad de lecturas en los *loci* de referencia	Profundidad de lecturas en los *loci* de prueba
40 %	$x_1^{40}, x_2^{40}, \ldots, x_{nx40}^{40}$	$y_1^{40}, y_2^{40}, \ldots, y_{ny40}^{40}$
41 %	$x_1^{41}, x_2^{41}, \ldots, x_{nx41}^{41}$	$y_1^{41}, y_2^{41}, \ldots, y_{ny41}^{41}$
42 %	$x_1^{42}, x_2^{42}, \ldots, x_{nx42}^{42}$	$y_1^{42}, y_2^{42}, \ldots, y_{ny42}^{42}$
...	...	...

La persona razonablemente versada en la técnica apreciará que la creación de subgrupos puede abarcar un rango de contenidos de GC adecuados y/o un subconjunto de *loci* definidos por un contenido de GC y/o un rango de contenido de GC dados. Así, el contenido de GC porcentual dado en el ejemplo no taxativo de la Tabla 1 debe considerarse "aproximado", admitiendo una leve variación (p. ej., 1 o 2 %). Así, por ejemplo, un contenido de GC porcentual del "40 %" pretende hacer referencia a "aproximadamente el 40 %", de tal manera que, por ejemplo, también podrían estar comprendidos los *loci* con contenidos de GC en el rango del 39 % al 41 % si se considera pertinente.

Así, cuando se hace referencia a un contenido de GC particular, se entiende que la referencia y los subgrupos de *loci* de prueba pueden comprender cualquier cantidad de *loci* relacionados con un contenido de GC porcentual y/o rango particulares.

Posteriormente, por cada subgrupo de contenido de GC, se calcula una profundidad de lecturas representativa. Para ello, se pueden usar distintos métodos, incluidos, sin carácter taxativo, la media, la mediana o la moda de caja conjunto. Así, se crean dos vectores de profundidades de lecturas representativas, donde uno corresponde a los *loci* de referencia y el otro a los *loci* de prueba (p. ej., Xm e Ym). En una realización, ambos vectores pueden contrastarse entre sí para identificar diferencias significativas en la profundidad de lecturas. En otra realización, la diferencia entre ambos vectores puede usarse para evaluar si hay discrepancias considerables entre los *loci* de referencia y los *loci* de prueba. Se le atribuye a la muestra la puntuación que arroja la prueba.

En el caso de los análisis estadísticos con un enfoque de remuestreo, el conjunto de datos se divide primero en dos grupos: los *loci* de prueba y los *loci* de referencia. Entonces, se calcula el contenido de GC de cada *locus*. Luego, se realiza el siguiente procedimiento: se selecciona un *locus* al azar de entre los *loci* de referencia y se registran su profundidad de lecturas y su contenido de GC. Posteriormente, se selecciona un *locus* al azar de entre los *loci* de prueba, con la única condición de que su contenido de GC sea similar al del *locus* de referencia. Se registra su profundidad de lecturas. La persona razonablemente versada en la técnica apreciará que la similitud entre los contenidos de GC puede abarcar un rango de contenidos de GC adecuados. Así, la referencia a un contenido de GC porcentual específico puede considerarse "aproximada", "próxima" o "dentro de un rango adecuado" (p. ej., 1 a 2 %) que incluya el contenido de GC porcentual específico investigado. De este modo, se crea un par de *loci* de referencia y de prueba con contenidos de GC similares. Se registra la diferencia del par de *loci* de referencia y de prueba, notada E1. Luego, los *loci* se regresan a sus grupos respectivos. Este proceso se repite hasta crear una muestra de remuestreo del mismo tamaño que la cantidad de TACS de prueba presentes. Entonces, se estima y se registra una profundidad de lecturas representativa de la muestra de remuestreo, notada E_mu. Para ello, se pueden usar distintos métodos, incluidos, sin carácter taxativo, la media, la moda o la mediana del vector, y/o múltiplos de dichos valores.

El proceso descrito anteriormente se repite tantas veces como sea necesario y se crea una distribución de E_mu. Luego, se atribuye a la muestra una puntuación que corresponde a un percentil de esta distribución.

En el caso de los análisis estadísticos con una prueba de permutación, el conjunto de datos se ordena primero en dos grupos: los *loci* de prueba y los *loci* de referencia. Por cada grupo, se crean subconjuntos de grupos en los que los *loci* se categorizan de acuerdo con la similitud en sus contenidos de GC (véanse las columnas 2 y 3 del ejemplo no taxativo de la Tabla 2, a continuación). También se registra la cantidad de *loci* presentes en cada subgrupo de prueba. Los *loci* del grupo de prueba se usan para estimar la profundidad de lecturas del grupo de prueba, notada Yobs. Para hacerlo, puede seleccionarse un número representativo de cada subgrupo de contenido de GC. Para obtener una estimación de la profundidad de lecturas se pueden usar distintos métodos, incluidos, sin carácter taxativo, la media, la mediana o la moda de los *loci* seleccionados.

Tabla 2

GC	Profundidad de lecturas en los *loci* de referencia	Profundidad de lecturas en los *loci* de prueba	Cant. *loci* de prueba	Unión de los *loci*
40 %	$x_1^{40}, x_2^{40}, \ldots, x_{nx40}^{40}$	$y_1^{40}, y_2^{40}, \ldots, y_{ny40}^{40}$	ny40	$x_1^{40}, \ldots, x_{nx40}^{40}, y_1^{40}, \ldots, y_{ny40}^{40}$
41 %			ny41	
42 %	$x_1^{42}, x_2^{42}, \ldots, x_{nx42}^{42}$	$y_1^{42}, y_2^{42}, \ldots, y_{ny42}^{42}$	ny42	$x_1^{42}, \ldots, x_{nx42}^{42}, y_1^{42}, \ldots, y_{ny42}^{42}$
...	...	...	...	...

Luego, se crea una distribución de los valores Yobs de prueba usando indistintamente *loci* que provengan del grupo de prueba o del grupo de referencia, tal como se explica a continuación. Los *loci* de prueba y de referencia de cada

subgrupo de contenido de GC (véase la última columna del ejemplo de la Tabla 2) se combinan para permitir calcular una nueva estimación de la profundidad de lecturas. De cada subgrupo combinado se escoge una cantidad de *loci* al azar, cantidad acotada superiormente por la cantidad de *loci* de prueba usados en el cálculo original de Yobs (p. ej., en el caso de un contenido de GC del 40 % y en el contexto del ejemplo no taxativo de la Tabla 2, esta cantidad de *loci* puede estar en el rango [1,ny40]). La nueva estimación de la profundidad de lecturas se calcula a partir de todos los *loci* seleccionados. El procedimiento se repite tantas veces como sea necesario para construir una distribución de las medias observadas. Luego, se le atribuye a una muestra una puntuación que corresponde a la posición de Yobs en esta distribución, usando una transformación adecuada que tiene en cuenta los momentos de la distribución construida. Al igual que con los métodos descritos anteriormente, se apreciará que se admite una ligera variación en el contenido de GC porcentual (p. ej., 1 a 2 %) si se considera adecuado. Así, la referencia a un contenido de GC específico puede interpretarse como “aproximada”, de manera que, por ejemplo, al hacer referencia a un contenido de GC del 40 %, el método puede utilizar los *loci* que tengan un contenido de GC de “aproximadamente” 40 % (p. ej., entre el 39 y el 41 %).

En el caso del análisis estadístico con una prueba binomial de proporciones, se emplean los tamaños de fragmentos alineados a coordenadas genómicas específicas de los TACS. Se ha demostrado que los fragmentos de material genético acelular provenientes de la placenta tienden a ser de menor tamaño que los de otros tipos de material genético acelular (Chan, K.C. (2004) Clin. Chem. 50:88-92). Así, el estadístico de interés es si la proporción de fragmentos pequeños alineados a una región de prueba específica de una TACS se aparta significativamente de lo que se espera en comparación con la proporción respectiva de otras regiones de referencia específicas de TACS, lo que indicaría una anomalía genética fetal.

De este modo, los tamaños de fragmentos se dividen en dos grupos. Los tamaños relacionados con los *loci* de prueba se asignan a un grupo y los tamaños de fragmentos relacionados con los *loci* de referencia se asignan al otro grupo. Posteriormente, en cada grupo, los tamaños de fragmentos se distribuyen en dos subgrupos, donde los fragmentos pequeños se asignan a un subgrupo y todos los fragmentos restantes se asignan al otro subgrupo. El último paso es calcular la proporción de fragmentos pequeños en cada grupo y usar estas cantidades en una prueba binomial de proporciones. La puntuación de la prueba se atribuye a la muestra investigada.

El resultado final de una muestra puede asignarse combinado una o más puntuaciones derivadas de los diferentes métodos estadísticos, ejemplos no taxativos de lo cual se muestran en el Ejemplo 4.

En el caso de los análisis estadísticos basados en métodos de segmentación, se obtiene la profundidad de lecturas y la composición de la secuencia de regiones genómicas de tamaño fijo que no se solapan entre sí. En el conjunto de datos que se obtiene, el sesgo en la profundidad de lecturas inducido por el contenido de GC se puede mitigar, sin carácter taxativo, usando un método de ajuste polinómico para estimar la profundidad de lecturas estimada de las regiones en función de su contenido de GC. Luego, se usa el valor esperado, que depende del contenido de GC, para normalizar las regiones mediante métodos adecuados conocidos para la persona versada en la técnica. Posteriormente, el conjunto de datos normalizado se procesa mediante una o más rutinas de clasificación basadas en la segmentación. Para ello, los algoritmos procesan puntos de datos consecutivos para detectar la presencia de variaciones en la profundidad de lecturas, que se manifiestan como “saltos” o “caídas” respecto de los puntos de datos circundantes. En función de la rutina de segmentación empleada, se les asigna a los puntos de datos una puntuación que se usa para asignar la pertenencia a segmentos con profundidades de lecturas de desempeño similar. Por ejemplo, los puntos de datos consecutivos con valores de puntuación dentro de un rango adecuado podrían clasificarse como un segmento, mientras que los puntos de datos consecutivos con valores de puntuación que superaran umbrales definidos podrían asignarse a otro segmento. En el Ejemplo 11, se dan detalles de rutinas basadas en la segmentación.

Los siguientes aspectos y realizaciones que hacen referencia a kits no están de acuerdo con la invención y se incluyen solo para fines ilustrativos.

En otro aspecto, la invención provee kits para aplicar los métodos de la divulgación. En una realización, el kit comprende un contenedor que consiste de la mezcla de TACS e instrucciones para aplicar el método. En una realización, las TACS se proveen en un formato que permite unirlas a un sustrato sólido, por ejemplo, pueden ser TACS biotiniladas. En otra realización, las TACS se proveen junto con un sustrato sólido, por ejemplo, TACS biotiniladas provistas junto con microesferas magnéticas recubiertas con estreptavidina.

En una realización, el kit comprende un contenedor que comprende la mezcla TACS e instrucciones para aplicar el método, donde la mezcla de TACS comprende múltiples familias de TACS de interés, donde cada familia de TACS comprende múltiples secuencias miembro, donde cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés, pero tiene diferentes posiciones de inicio y/o fin con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés y donde, además:

(i) cada secuencia miembro de cada familia de TACS tiene entre 100 y 500 pares de bases (bp) de longitud, y cada secuencia miembro tiene un extremo 5’ y un extremo 3’;

(ii) cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés a una distancia de al

menos 50 pares de bases, tanto en el extremo 5' como en el extremo 3', de regiones que presentan variaciones en el número de copias (CNV), duplicaciones segmentales o elementos de ADN repetitivo; y

(iii) el contenido de GC de la mezcla de TACS, que se determina calculando el contenido de GC de cada secuencia miembro de cada familia de TACS, se encuentra entre el 19 % y el 80 %.

Además, cualquiera de las diversas características descritas en la presente en cuanto al diseño y la estructura de las TACS puede incorporarse a las TACS incluidas en el kit.

En varias otras realizaciones, el kit puede comprender otros componentes para realizar otros aspectos del método. Por ejemplo, además de la mezcla de TACS, el kit puede comprender uno o más de los siguientes: (i) uno o más componentes para aislar ADN acelular de una muestra biológica (p. ej., los que se describen en el Ejemplo 1); (ii) uno o más componentes para preparar la biblioteca de secuenciación (p. ej., cebadores, adaptadores, soluciones amortiguadoras, ligadores, enzimas de restricción, enzimas de ligación, polimerasas y similares, como los que se describen en el Ejemplo 1); (iii) uno o más componentes para amplificar y/o secuenciar la biblioteca enriquecida (p. ej., los que se describen en el Ejemplo 3); y/o (iv) software para realizar análisis estadístico (p. ej., el que se describe en los Ejemplos 4 y 6-11).

Usos oncológicos

En varias realizaciones, el método de enriquecimiento basado en TACS de la divulgación puede usarse para diversos fines en el campo de la oncología. Como se describe en detalle en los Ejemplos 6-8, el método permite la detección de biomarcadores tumorales en muestras biológicas. En otro aspecto, la invención refiere a un método para detectar un biomarcador tumoral en una muestra de ADN de un sujeto que tiene o que presuntamente tiene un tumor, donde el método comprende:

(a) preparar la biblioteca de secuenciación a partir de la muestra de ADN;
(b) hibridar la biblioteca de secuenciación a una mezcla de secuencias de captura de blancos (TACS) de doble hebra, donde la mezcla de TACS comprende múltiples familias de TACS, cada una dirigida a una secuencia de interés biomarcadora tumoral diferente, donde cada familia de TACS comprende múltiples secuencias miembro, donde cada secuencia miembro se une a la misma secuencia de interés biomarcadora tumoral pero tiene diferentes posiciones de inicio y/o fin con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia biomarcadora tumoral y donde, además:

(i) cada secuencia miembro de cada familia de TACS tiene entre 150 y 260 pares de bases (bp) de longitud, y cada secuencia miembro tiene un extremo 5' y un extremo 3';
(ii) cada secuencia miembro se une a la misma secuencia biomarcadora tumoral de interés a una distancia de al menos 50 pares de bases, tanto en el extremo 5' como en el extremo 3', de regiones que presentan variaciones en el número de copias (CNV), duplicaciones segmentales o elementos de ADN repetitivo; y
(iii) el contenido de GC de la mezcla de TACS, que se determina calculando el contenido de GC de cada secuencia miembro de cada familia de TACS, se encuentra entre el 19 % y el 80 %;

(c) aislar aquellos miembros de la biblioteca de secuenciación que se unen a la mezcla de TACS para obtener una biblioteca enriquecida;
(d) amplificar y secuenciar la biblioteca enriquecida; y
(e) realizar análisis estadísticos de las secuencias de la biblioteca enriquecida para detectar un biomarcador tumoral en la muestra de ADN, donde las posiciones de inicio y/o fin de las secuencias miembro dentro de una familia de TACS con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés están escalonadas por entre 5 y 10 pares de bases.

En una realización, la muestra de ADN comprende ADN libre tumoral (ADNlt). En una realización, la muestra de ADN es una muestra de plasma, orina, líquido cefalorraquídeo, esputo, líquido peritoneal o líquido de un derrame pleural de un sujeto que tiene o presuntamente tiene un tumor (p. ej., una biopsia líquida). En otra realización, la muestra de ADN proviene de una muestra de tejido de un sujeto que tiene o presuntamente tiene un tumor.

El método puede aplicarse al análisis de esencialmente cualquier biomarcador tumoral conocido. Hay un extenso catálogo de mutaciones asociadas con el cáncer conocidas en la técnica llamado COSMIC (sigla en inglés de Catálogo de mutaciones somáticas en cáncer). Este se describe, por ejemplo, en Forbes, S.A. et al. (2016) Curr. Protocol Hum. Genetic 91:10.11.1-10.11.37; Forbes, S.A. et al. (2017) Nucl. Acids Res. 45:D777-D783; y Prior et al. (2012) Cancer Res. 72:2457-2467. La base de datos COSMIC está disponible públicamente en www.cancer.sanger.ac.uk. La base de datos incluye oncogenes que se han asociado con distintos tipos de cáncer, cualquiera de los cuales puede

analizarse mediante el método de la divulgación. Además del catálogo COSMIC, se han descrito en la técnica otras compilaciones de biomarcadores tumorales, como el Proyecto ENCODE, que describe las mutaciones en los sitios de regulación de los oncogenes (véase, p. ej., Shar, N.A. et al. (2016) Mol. Canc. 15:76).

Para la detección de biomarcadores tumorales, se diseñan TACS sobre la base de los criterios de diseño que se describen en la presente, de las secuencias conocidas de los genes biomarcadores tumorales y de las mutaciones genéticas en ellos asociadas con el cáncer. En una realización, múltiples familias de TACS usadas en el método se unen a múltiples secuencias de interés biomarcadoras tumorales seleccionadas de entre el grupo que comprende ABL, AKT, AKT1, ALK, APC, AR, ARAF, ATM, BAP1, BARD1, BCL, BMPR1A, BRAF, BRCA, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN, CHEK2, CTNNB1, DDB2, DDR2, DICER1, EGFR, EPCAM, ErbB, ErcC, ESR1, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXW7, FGFR, FLT, FLT3, FOXA1, FOXL2, GATA3, GNA11, GNAQ, GNAS, GREM1, HOX, HOXB13, HRAS, IDH1, JAK, JAK2, KEAP1, KIT, KRAS, MAP2Ks, MAP3Ks, MET, MLH1, MPL, MRE11A, MSH2, MSH6, MTOR, MUTYH, NBN, NPM1, NRAS, NTRK1, PALB2, PDGFRs, PI3KCs, PMS2, POLD1, POLE, POLH, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, RAF1, RB1, RET, RUNX1, SLX4, SMAD, SMAD4, SMARCA4, SPOP, STAT, STK11, TP53, VHL, XPA, XPC y combinaciones de las anteriores.

En una realización, las múltiples familias de TACS empleadas en el método se unen a múltiples secuencias de interés biomarcadoras tumorales seleccionadas de entre el grupo que —sin carácter taxativo— consiste de EGFR_6240, KRAS_521, EGFR_6225, NRAS_578, NRAS_580, PIK3CA_763, EGFR_13553, EGFR_18430, BRAF_476, KIT_1314, NRAS_584, EGFR_12378 y combinaciones de las anteriores.

En la Figura 17, se muestran ejemplos representativos sin carácter taxativo de posiciones cromosómicas de inicio y fin de TACS de amplificación que se unen a genes biomarcadores tumorales representativos, pero sin carácter taxativo: NRAS en el cromosoma 1, PI3KCA en el cromosoma 3, EGFR en el cromosoma 7 y KRAS en el cromosoma 12. Otras posiciones cromosómicas de inicio y fin para las TACS de amplificación, tanto para estos oncogenes como para otros, pueden ser fácilmente identificadas por una persona razonablemente versada en la técnica sobre la base de las enseñanzas de la presente.

En una realización del método, luego de la secuenciación de la biblioteca, la preparación y el enriquecimiento de las secuencias de interés mediante la hibridación de las TACS, el paso posterior de amplificar la biblioteca enriquecida se realiza en presencia de secuencias de bloqueo que inhiben la amplificación de secuencias no mutantes. Así, se sesga la amplificación hacia las secuencias biomarcadoras tumorales mutantes.

La mezcla de TACS y las familias de TACS usadas en el método para detectar biomarcadores tumorales pueden incluir cualquiera de las características de diseño que se describen en la presente en relación con el diseño de las TACS. Por ejemplo, en varias realizaciones, cada familia de TACS comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4 o al menos 5 secuencias miembro diferentes. En una realización, cada familia de TACS comprende entre 4 secuencias miembro diferentes. En varias realizaciones, las posiciones de inicio y/o fin de las secuencias miembro dentro de una familia de TACS con respecto a un sistema de coordenadas de referencia están escalonadas por al menos 5 pares de bases, o por al menos 10 pares de bases, o por entre 5 y 10 pares de bases. En varias realizaciones, la mezcla de TACS comprende al menos 5, o al menos 10 o al menos 50 o al menos 100 familias de TACS diferentes, o más.

En los Ejemplos 6 a 8, se describen en más detalle análisis estadísticos adecuados para usar con muestras oncológicas y para la detección de biomarcadores tumorales.

El método para la detección de biomarcadores tumorales puede usarse en diversas situaciones clínicas en el campo de la oncología. Por ejemplo, el método puede usarse para realizar un diagnóstico inicial de cáncer en un sujeto que presuntamente padece la enfermedad. Así, en una realización, el método comprende, además, hacer un diagnóstico del sujeto sobre la base de la detección de al menos una secuencia biomarcadora tumoral.

Además, el método puede usarse para seleccionar un régimen de tratamiento adecuado para un paciente a quien se le ha diagnosticado cáncer, donde el régimen de tratamiento está diseñado para ser efectivo contra un tumor que tiene los biomarcadores tumorales detectados en el tumor del paciente (lo que se conoce en la técnica como medicina personalizada). Así, en otra realización, el método comprende, además, seleccionar un régimen de tratamiento para el sujeto sobre la base de la detección de al menos una secuencia biomarcadora tumoral.

Más aún, el método puede usarse para vigilar la eficacia de un régimen de tratamiento, donde los cambios en la detección de biomarcadores tumorales se usan como un indicador de la eficacia del tratamiento. Así, en otra realización, el método comprende, además, vigilar la eficacia de un régimen de tratamiento brindado al sujeto sobre la base de la detección de al menos una secuencia biomarcadora tumoral.

Condición de portadores de los padres y riesgo fetal de heredar alteraciones genéticas

En otro aspecto, los métodos de la divulgación pueden usarse para determinar la condición de los padres de ser portadores de anomalías genéticas hereditarias asociadas con alteraciones genéticas (p. ej., la condición de portadora de la madre y, si es necesario —en función de la condición de portadora de la madre—, también la condición de

portador del padre); y, a partir de esta información, se puede determinar el riesgo fetal de heredar la alteración genética. Un ejemplo de este método se describe en el Ejemplo 10. Así, en otro aspecto, la invención refiere a un método para determinar el riesgo fetal de heredar una alteración genética, donde el método comprende:

(a) preparar una biblioteca de secuenciación a partir de una muestra que comprende ADN materno y fetal;

(b) hibridar la biblioteca de secuenciación a una mezcla de secuencias de captura de blancos (TACS) de doble hebra, donde la mezcla de TACS comprende múltiples familias de TACS dirigidas a *loci* de alelos variantes asociados con diferentes alteraciones genéticas, donde cada familia de TACS comprende múltiples secuencias miembro, donde cada secuencia miembro se une al mismo *locus* de interés, pero tiene diferentes posiciones de inicio y/o fin con respecto a un sistema de coordenadas de referencia del *locus* de interés y donde, además:

(i) cada secuencia miembro de cada familia de TACS tiene entre 150 y 260 pares de bases (bp) de longitud, y cada secuencia miembro tiene un extremo 5' y un extremo 3';
(ii) cada secuencia miembro se une al mismo *locus* de interés a una distancia de al menos 50 pares de bases, tanto en el extremo 5' como en el extremo 3', de regiones que presentan variaciones en el número de copias (CNV), duplicaciones segmentales o elementos de ADN repetitivo; y
(iii) el contenido de GC de la mezcla de TACS, que se determina calculando el contenido de GC de cada secuencia miembro de cada familia de TACS, se encuentra entre el 19 % y el 80 %;

(c) aislar aquellos miembros de la biblioteca de secuenciación que se unen a la mezcla de TACS para obtener una biblioteca enriquecida;

(d) amplificar y secuenciar la biblioteca enriquecida;

(e) realizar análisis estadísticos sobre las secuencias de la biblioteca enriquecida para determinar la condición de portadora de la madre en los *loci* de interés asociados con diferentes alteraciones genéticas donde, si la muestra arroja un resultado positivo en cuanto a la condición de portadora de la madre, el método comprende, además:

(f) obtener una muestra de ADN paterno y aplicar los pasos (a) al (e) a la muestra de ADN paterno para determinar la condición de portador del padre en aquellos *loci* en los que el resultado haya sido positivo en cuanto a la condición de portadora de la madre; y

(g) determinar el riesgo fetal de heredar una alteración genética sobre la base de la condición de portadora de la madre y, si se realiza el paso (f), la condición de portador del padre, donde las posiciones de inicio y/o fin de las secuencias miembro dentro de una familia de TACS con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés están escalonadas por entre 5 y 10 pares de bases.

En una realización, la muestra es una muestra de plasma materno.

En una realización, cada secuencia miembro de cada familia de TACS tiene al menos 160 pares de bases de longitud.

La mezcla de TACS y las familias de TACS usadas en el método de determinación de la condición de portador y del riesgo de herencia fetal puede incluir cualquiera de las características de diseño que se describen en la presente en relación con el diseño de las TACS. Por ejemplo, en varias realizaciones, cada familia de TACS comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4 o al menos 5 secuencias miembro diferentes. En una realización, cada familia de TACS comprende entre 4 secuencias miembro diferentes. En varias realizaciones, las posiciones de inicio y/o fin de las secuencias miembro dentro de una familia de TACS con respecto a un sistema de coordenadas de referencia están escalonadas por entre 5 y 10 pares de bases. En varias realizaciones, la mezcla de TACS comprende al menos 5, o al menos 10 o al menos 50 o al menos 100 familias de TACS diferentes o más.

El método de determinación de la condición de portador y del riesgo de herencia fetal puede combinarse con la detección de anomalías cromosómicas y estructurales en el ADN fetal, como se describe en los Ejemplos 1 al 4, en la misma muestra que contiene ADN materno y fetal (p. ej., la muestra de plasma materno). Esto significa que la determinación de la condición de portadora de la madre y la detección de anomalías cromosómicas fetales pueden evaluarse simultáneamente usando la misma muestra (p. ej., una muestra de plasma materno) mediante la inclusión de TACS adecuadas en la mezcla de TACS usadas en el método. Así, en una realización del método, la mezcla de TACS comprende, además, secuencias que se unen a los cromosomas de interés para detectar anomalías cromosómicas fetales y el paso (e) comprende, además, realizar análisis estadísticos de las secuencias de la biblioteca enriquecida para determinar el riesgo fetal de una anomalía cromosómica en el cromosoma de interés. En una realización, la anomalía cromosómica es una aneuploidía, como una trisomía o una monosomía. En la presente, se describen otros tipos de anomalías cromosómicas que pueden detectarse. En una realización, los cromosomas de interés incluyen los cromosomas 13, 18, 21, X e Y.

Para determinar la condición de portadores de los padres, las TACS están diseñadas para unirse a *loci* de alelos mutantes de interés asociados con alteraciones genéticas hereditarias. En una realización, la muestra (p. ej., una

muestra de plasma materno) se analiza para determinar la condición de la madre de ser portadora de múltiples alelos mutantes, donde cada familia de TACS se une a un *locus* de alelo mutante asociado con una alteración genética. En una realización, los *loci* de alelos mutantes de interés están asociados con alteraciones genéticas seleccionadas de entre el grupo que consiste, sin carácter taxativo, de la acondroplasia, la deficiencia de alfa-1 antitripsina, el síndrome antifosfolipídico, el autismo, la enfermedad poliquística renal autosómica dominante, la enfermedad poliquística renal autosómica recesiva, el gen del cáncer de mama hereditario, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, el gen del cáncer de colon hereditario, la enfermedad de Crohn, la fibrosis quística, la enfermedad de Dercum, el síndrome de Duane, la distrofia muscular de Duchenne, la trombofilia por factor V de Leiden, la hipercolesterolemia familiar, la fiebre mediterránea familiar, el síndrome del cromosoma X frágil, la enfermedad de Gaucher, la hemocromatosis, la hemofilia, la holoprosencefalia, la enfermedad de Hungtington, el síndrome de Marfan, la distrofia miotónica, la neurofibromatosis, el síndrome de Noonan, la osteogénesis imperfecta, la fenilcetonuria, el síndrome de Poland, la porfiria, el cáncer de próstata, la retinitis pigmentosa, la combinada inmunodeficiencia grave (IDCG), la anemia de células falciformes, la atrofia muscular espinal, la enfermedad de Tay-Sachs, la talasemia, el síndrome de WAGR, la enfermedad de Wilson y combinaciones de las anteriores.

En el caso de las muestras en las que se ha determinado que la madre es portadora de un alelo mutante asociado con una alteración genética hereditaria (condición de portadora positiva de la madre), puede evaluarse también una muestra de ADN paterno mediante el método para determinar la condición de portador del padre, lo que permite calcular el riesgo fetal de heredar una alteración genética. Así, en una realización, el método también comprende, si la muestra tiene un resultado positivo en cuanto a la condición de ser portadora de la madre, obtener una muestra de ADN paterna y aplicar los pasos (a) al (e) del método descrito anteriormente a la muestra de ADN paterna para determinar la condición de ser portador del padre, a fin de calcular una puntuación de riesgo de que el feto herede la alteración genética.

En el Ejemplo 10, se describe un ejemplo sin carácter taxativo del cálculo de una puntuación de riesgo fetal, en la que tanto la muestra materna como la paterna son portadoras de un alelo recesivo asociado con una enfermedad (heterocigotas en relación con el alelo recesivo asociado con la enfermedad), de manera que se calcula que el feto tiene una probabilidad del 25 % de heredar un genotipo homocigota asociado con la enfermedad recesiva. Otras puntuaciones de riesgo fetal en función de la condición de portadores de la madre y/o el padre y la recesividad o dominancia del alelo asociado con la enfermedad pueden ser fácilmente calculadas por una persona razonablemente versada en la técnica empleando el razonamiento de la genética mendeliana, bien establecido en la técnica.

Análisis de muestra de ADN fetal o embrionario

En otro aspecto, los métodos de la divulgación pueden usarse en el análisis de muestras de ADN fetales o embrionarias, por ejemplo, para detectar la presencia de anomalías genéticas, por ejemplo, para fines de detección genética previa a la implantación (PGS) y diagnóstico genético previo a la implantación (PGD) en tratamientos de fertilización *in vitro* (FIV). Los métodos pueden usarse con muestras de una o solo unas pocas células fetales o embrionarias. En el contexto de la presente, “unas pocas” células fetales o embrionarias hace referencia a 10 o menos células fetales o embrionarias. Así, los métodos permiten el análisis de cantidades muy pequeñas de ADN fetal o embrionario. La muestra de ADN fetal o embrionario contiene predominantemente o únicamente ADN fetal o embrionario, como se describió anteriormente en la subsección sobre la preparación de la muestra. En el Ejemplo 11, se describe un ejemplo del uso del método con muestras obtenidas de biopsias de 3 días o de 5 días. Así, en otro aspecto, la invención refiere a un método para evaluar el riesgo de una anomalía genética en una muestra de ADN que comprende predominantemente ADN fetal o embrionario y que comprende secuencias genómicas de interés, donde el método comprende:

(a) preparar la biblioteca de secuenciación a partir de la muestra de ADN que comprende predominantemente ADN fetal o embrionario;
(b) hibridar la biblioteca de secuenciación a una mezcla de secuencias de captura de blancos (TACS) de doble hebra, donde la mezcla de TACS comprende múltiples familias de TACS dirigidas a diferentes secuencias genómicas de interés, donde cada familia de TACS comprende múltiples secuencias miembro, donde cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés, pero tiene diferentes posiciones de inicio y/o fin con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés y donde, además:

(i) cada secuencia miembro de cada familia de TACS tiene entre 150 y 260 pares de bases (bp) de longitud, y cada secuencia miembro tiene un extremo 5’ y un extremo 3’;
(ii) cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés a una distancia de al menos 50 pares de bases, tanto en el extremo 5’ como en el extremo 3’, de regiones que presentan variaciones en el número de copias (CNV), duplicaciones segmentales o elementos de ADN repetitivo; y
(iii) el contenido de GC de la mezcla de TACS, que se determina calculando el contenido de GC de

cada secuencia miembro de cada familia de TACS, se encuentra entre el 19 % y el 80 %;

(c) aislar aquellos miembros de la biblioteca de secuenciación que se unen a la mezcla de TACS para obtener una biblioteca enriquecida;
(d) amplificar y secuenciar la biblioteca enriquecida; y
(e) realizar análisis estadísticos de las secuencias de la biblioteca enriquecida para determinar el riesgo de una anomalía genética en la muestra de ADN, donde las posiciones de inicio y/o fin de las secuencias miembro dentro de una familia de TACS con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés están escalonadas por entre 5 y 10 pares de bases.

En una realización, la muestra de ADN es de un embrión antes de su implantación (p. ej., un embrión de 3 días o de 5 días derivado de FIV antes de su implantación). En otra realización, la muestra de ADN es de trofoblastos intactos recolectados de una prueba de Papanicolaou materna (Jain, C.V. et al (2016) Science Translational Medicine 8(363):363re4-363re4).

Este método puede usarse para evaluar si existen en el ADN fetal anomalías cromosómicas o estructurales o mutaciones puntuales, lo cual puede hacerse a lo largo de todo el genoma humano con una sola muestra gracias al uso de familias de TACS que abarquen todo el genoma humano. Así, en una realización, las múltiples familias de TACS comprenden miembros que se unen a los cromosomas 1-22, X e Y del genoma humano.

En una realización, cada secuencia miembro de cada familia de TACS tiene al menos 160 pares de bases de longitud.

La mezcla de TACS y las familias de TACS usadas en el método para analizar ADN fetal puede incluir cualquiera de las características de diseño que se describen en la presente en relación con el diseño de las TACS. Por ejemplo, en varias realizaciones, cada familia de TACS comprende al menos 2, al menos 3, al menos 4 o al menos 5 secuencias miembro diferentes. En una realización, cada familia de TACS comprende entre 4 secuencias miembro diferentes. En varias realizaciones, las posiciones de inicio y/o fin de las secuencias miembro dentro de una familia de TACS con respecto a un sistema de coordenadas de referencia están escalonadas por entre 5 y 10 pares de bases. En varias realizaciones, la mezcla de TACS comprende al menos 5, o al menos 10 o al menos 50 o al menos 100 familias de TACS diferentes o más.

En el Ejemplo 11, se describen en detalle enfoques de análisis estadístico adecuados para el análisis de muestras de ADN fetal. En una realización, el análisis estadístico comprende un algoritmo de segmentación. En una realización, el algoritmo de segmentación se selecciona de entre el grupo que consiste de la segmentación basada en la verosimilitud, la segmentación con ventanas pequeñas solapadas, la segmentación mediante pruebas paralelas de a pares y combinaciones de los anteriores. En una realización, el análisis estadístico comprende un algoritmo de clasificación basado en puntuaciones.

Análisis basado en fragmentos

En otro aspecto, la invención refiere al análisis basado en fragmentos de muestras, que se describe en mayor detalle en el Ejemplo 9. Hay evidencia en la literatura de que ciertos tipos específicos de cáncer pueden estar caracterizados por y/o asociados con fragmentos en el plasma que tienen un tamaño menor al tamaño esperado de los fragmentos provenientes de tejidos sanos (Jiang et al, (2015), Proceedings of the National Academy of Sciences, 112(11), pp. E1317-E1325). La misma hipótesis vale en el caso de los fragmentos que se originan en la placenta o el feto. Específicamente, los fragmentos derivados de la placenta suelen ser de menor tamaño que los que se originan de tejidos/células maternos. Con base en ello, se desarrolló y evaluó una prueba basada en los tamaños de los fragmentos, demostrándose su capacidad de identificar muestras que tienen anomalías cromosómicas.

La detección basada en fragmentos puede usarse para detectar anomalías en muestras combinadas con baja relación señal-ruido (como en el caso de la detección del cáncer).

Así, en una realización, se utiliza una prueba basada en fragmentos para detectar la presencia de aberraciones en el número de copias somáticas en una muestra de un paciente que presuntamente tiene cáncer. Por ejemplo, puede usarse una prueba binomial de proporciones, como se describe en el Ejemplo 4, para la detección de un aumento en la presencia de material de ácidos nucleicos proveniente de tejido no sano (p. ej., tejido tumoral) sobre la base del tamaño de los fragmentos. En particular, bajo la hipótesis nula de que la distribución de tamaños de fragmentos provenientes de células saludables y cancerosas es la misma, se puede usar una prueba binomial de proporciones (como se describe en el Ejemplo 4) con corrección de continuidad para cuantificar cualquier evidencia en contrario.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Obtención de las muestras maternas y preparación de las bibliotecas

En la Figura 1, se muestra de forma esquemática la metodología general para el enfoque de análisis paralelo multiplexado basado en TACS para la evaluación genética. En este ejemplo, se describen métodos para recolectar y procesar una muestra de plasma materno (que contiene ADN materno y fetal), seguido de la preparación de la biblioteca de secuenciación para su uso en la metodología de la Figura 1.

Obtención de las muestras

Se obtuvieron muestras de plasma anónimas de mujeres embarazadas luego de la 10.ª semana de gestación. Los protocolos empleados para la obtención de muestras para nuestro estudio fueron aprobados por el Comité de Bioética Nacional de Chipre y se obtuvo el consentimiento informado de todas las participantes.

Extracción de las muestras

Se extrajo ADN acelular de 2 a 4 ml de plasma de cada individuo mediante un método de extracción manual o automático adecuado para aislar ADN acelular, como, por ejemplo —sin carácter taxativo—, el protocolo Qiasymphony adecuado para asilar ADN fetal libre (Qiagen) (Koumbaris, G. et al. (2015) Clinical Chemistry, 62(6), pp. 848-855).

Preparación de las bibliotecas de secuenciación

El ADN extraído de las muestras de plasma materno se usó para la construcción de bibliotecas de secuenciación. Se usaron métodos estándar de preparación de las bibliotecas, con las siguientes modificaciones. Se preparó una biblioteca de extracción independiente como control negativo para evaluar toda contaminación introducida durante el experimento. Durante este paso, las salientes 5' y 3' se completaron agregando 12 unidades de polimerasa T4 (NEB) y se incorporaron fosfatos 5' usando 40 unidades de polinucleótido quinasa T4 (NEB) en una reacción de 100 µl con posterior incubación a 25 °C durante 15 minutos y, luego, 12 °C durante 15 minutos. Los productos de reacción se purificaron con el kit MinElute (Qiagen). Posteriormente, se ligaron los adaptadores P5 y P7 (ver la sección sobre la preparación de los adaptadores) diluidos 1:10 a ambos extremos del ADN con 5 unidades de ligasa de ADN T4 (T4 DNA ligase, NEB) en una reacción de 40 µl durante 20 minutos a temperatura ambiente, seguido por una purificación con el kit MinElute (Qiagen). Se eliminaron las hendiduras de hebra simple (*nicks*) en una reacción de relleno con 16 unidades de polimerasa Bst (NEB) en una reacción de 40 µl con posterior incubación a 65 °C durante 25 minutos y, luego, 12 °C durante 20 minutos. Los productos se purificaron con el kit MinElute (Qiagen). La amplificación de las bibliotecas se realizó con una polimerasa Fusion (Herculase II Fusion DNA polymerase de Agilent Technologies o Pfusion High Fidelity Polymerase de NEB) en reacciones de 50 µl con las siguientes condiciones de termociclado: 95 °C durante 3 min; seguido por 10 ciclos de 95 °C durante 30 s, 60 °C durante 30 s y 72 °C durante 30 s; y, por último, 72 °C durante 3 min (Koumbaris, G. et al. (2015) Clinical Chemistry, 62(6), pp. 848-855). Los productos finales de las bibliotecas se purificaron con el kit de purificación MinElute (Qiagen) y se midieron por espectrofotometría.

Preparación de los adaptadores

Se prepararon mezclas de hibridación de los adaptadores P5 y P7 por separado y se las incubó durante 10 s a 95 °C, seguido por una rampa de 95 °C a 12 °C a razón de 0,1° C/s. Las reacciones de P5 y P7 se combinaron para obtener una mezcla de adaptadores lista para usar (100 µM de cada adaptador). Las mezclas de hibridación se prepararon de la siguiente manera. La mezcla de reacción P5 contenía el adaptador P5_F (500 µM) a una concentración final de 200 µM y el adaptador P5+P7_R (500 µM) a una concentración final de 200 µM, con una solución amortiguadora de hibridación de oligonucleótidos en concentración 1 X. Por su parte, la mezcla de reacción P7 contenía el adaptador P7_F (500 µM) a una concentración final de 200 µM y el adaptador P5+P7_R (500 µM) a una concentración final de 200 µM, con una solución amortiguadora de hibridación de oligonucleótidos en concentración 1 X (Koumbaris, G. et al. (2015) Clinical Chemistry, 62(6), pp. 848-855). Las secuencias fueron las siguientes, donde * representa un enlace fosforotioato (PTO) (Integrated DNA Technologies):

adaptador P5_F:
A*C*A*C*TCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCG*A*T*C*T (ID. DE SEC. N.º XX)

adaptador P7_F:
G*T*G*A*CTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCG*A*T*C*T (ID DE SEC. N.º YY),

adaptador P5+ P7_R:
A*G*A*T*CGGAA*G*A*G*C (ID DE SEC. N.º ZZ)

Ejemplo 2: Diseño y preparación de secuencias de captura de blancos (TACS)

En este ejemplo, se describe la preparación de TACS personalizadas para la detección de anomalías cromosómicas totales o parciales en los cromosomas 13, 18, 21, X, Y o cualquier otro, así como otras anomalías genéticas, incluidas, sin carácter taxativo, síndromes asociados con microdeleciones o microduplicaciones, translocaciones, inversiones,

inserciones y otras mutaciones puntuales o pequeñas. Los *loci* genómicos blanco usados para el diseño de las TACS se seleccionaron en función de su contenido de GC y su distancia a elementos repetitivos (distancia mínima de 50 bp). El tamaño de las TACS puede ser variable. En una realización del método, el tamaño de las TACS varía entre 100 y 500 bp y las TACS se generan mediante un método basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que se describe a continuación. Las TACS se prepararon mediante una PCR símplex con polimerasa Taq estándar, cebadores diseñados para amplificar los *loci* blanco y ADN normal como molde. En la Figura 2, se muestran las regiones cromosómicas usadas para diseñar cebadores para amplificar *loci* adecuados en los cromosomas 13, 18, 21 y X, con el fin de preparar la mezcla de TACS para el análisis de los cromosomas 13, 18, 21 y X.

Todas las TACS personalizadas se generaron empleando las siguientes condiciones de termociclado: 95 °C durante 3 minutos; 40 ciclos de 95 °C durante 15 segundos, 60 °C durante 15 segundos, 72 °C durante 12 segundos; y 72 °C durante 12 segundos, seguido por la verificación mediante electroforesis en gel de agarosa y purificación mediante kits estándar de limpieza de productos de PCR, como el Qiaquick PCR Purification Kit (Qiagen), el NucleoSpin 96 PCR Clean-up Kit (Macherey-Nagel) o el kit Agencourt AMPure XP for PCR Purification (Beckman Coulter). La concentración se midió con un instrumento NanoDrop (Thermo Scientific).

Ejemplo 3: Hibridación de las TACS y amplificación

En este ejemplo, se describen los pasos que se ilustran esquemáticamente en la Figura 1: captura de blancos por hibridación con TACS, seguida de la cuantificación de las secuencias capturadas mediante secuenciación de última generación (NGS).

Biotinilación de las TACS

Las TACS se prepararon para su hibridación de acuerdo con un protocolo descrito anteriormente (Koumbaris, G. et al. (2015) Clinical Chemistry, 62(6), pp. 848-855). Se comenzó por obtener extremos romos con el kit Quick Blunting Kit (NEB) y una incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, los productos de la reacción se purificaron con el kit MinElute (Qiagen) y se ligaron a un adaptador de biotina mediante el kit Quick Ligation Kit (NEB) en una reacción de 40 µl a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los productos de la reacción se purificaron con el kit MinElute (Qiagen) y se desnaturalizaron para obtener ADN de hebra simple antes de su inmovilización en microesferas magnéticas recubiertas con estreptavidina (Invitrogen).

Hibridación de TACS

Las bibliotecas amplificadas se mezclaron con oligonucleótidos de bloqueo (Koumbaris, G. et al. (2105) Clinical chemistry, 62(6), pp. 848-855) (200 mM), 5 µg de ADN Cot-1 (Cot-1 DNA, Invitrogen), 50 µg de ADN de esperma de salmón (Salmon Sperm DNA, Invitrogen), buffer de hibridación Agilent en concentración 2 X y agente bloqueador Agilent en concentración 10 X, y se calentaron a 95 °C durante 3 min para desnaturalizar las hebras de ADN. Luego de la desnaturalización, se realizó una incubación durante 30 minutos a 37 °C para bloquear los elementos repetitivos y las secuencias de los adaptadores. La mezcla resultante se agregó a las TACS biotiniladas. Todas las muestras se incubaron en un incubador giratorio durante 12 a 48 h a 66 °C. Luego de la incubación, las microesferas se lavaron como se describió anteriormente y el ADN se eluyó por calentamiento (Koumbaris, G. et al. (2105) Clinical Chemistry, 62(6), pp. 848-855). Los productos eluidos se amplificaron con cebadores de adaptadores dirigidos hacia fuera. Los productos amplificados enriquecidos se combinaron de forma equimolar y se secuenciaron en una plataforma adecuada.

Si corresponde, la amplificación puede sesgarse a favor de secuencias específicas/deseadas. En una realización del método, esto se hace cuando la amplificación se realiza en presencia de secuencias que hibridan con la secuencia de interés no deseada y, de este modo, bloquean la acción de la enzima polimerasa durante el proceso. Así, la acción de la enzima de amplificación se dirige hacia la secuencia de interés durante el proceso.

Ejemplo 4: Análisis bioinformático de las muestras

En este ejemplo, se describen enfoques representativos de análisis estadístico para usar en la metodología que se ilustra en la Figura 1 ("*Pipeline* de análisis" en la Figura 1).

Alineación con el genoma humano

Por cada muestra, se aplicó la rutina bioinformática (*pipeline*) que se describe a continuación para alinear los fragmentos de ADN secuenciados de cada muestra con el genoma humano de referencia. Los fragmentos de lecturas apareadas dirigidas obtenidos de los resultados de la NGS se procesaron para eliminar las secuencias de adaptadores y las lecturas de baja calidad (puntuación Q < 25) con el software cutadapt (Martin, M. et al. (2011) EMB.netJournal

17.1). La calidad de las lecturas crudas y/o procesadas, junto con toda estadística descriptiva que ayudara a evaluar la calidad del resultado de la secuenciación de la muestra, se obtuvieron con el software FastQC (Babraham Institute (2015) FastQC) y/u otras herramientas de software propias. Las lecturas procesadas de al menos 25 bases de longitud se alinearon al genoma humano de referencia, versión hg19 (UCSC Genome Bioinformatics), con un algoritmo de alineación basado en la transformación de Burrows-Wheeler (Li, H. and Durbin, R. (2009) Bioinformatics 25:1754-1760), pero también pueden usarse otros algoritmos conocidos para la persona versada en la técnica. Si correspondía, las lecturas duplicadas se eliminaron luego de la alineación. En los casos en que correspondía, el resultado de la secuenciación obtenido de la misma muestra, pero procesado en distintas calles (*lanes*) de secuenciación, se combinó en un único archivo de salida. Los procedimientos de eliminación de lecturas duplicadas y combinación se realizaron con el paquete de herramientas de software Picard (Broad Institute (2015) Picard) y/o el paquete de herramientas de software Sambamba (Tarasov, Artem, et al. "Sambamba: fast processing of NGS alignment formats." Bioinformatics 31.12 (2015): 2032-2034).

El análisis de software anterior resultó en una versión final alineada de una muestra secuenciada contra el genoma humano de referencia, y todos los pasos ulteriores se basaron en esta versión alineada. La información relativa a los polimorfismos de nucleótidos individuales (SNP) en los *loci* de interés se obtuvo con la herramienta bcftools del paquete de software SAMtools (Li, H. et al. (2009) Bioinformatics 25:2078-2079) y/u otro software conocido para la persona versada en la técnica. La profundidad de lecturas por base en los *loci* de interés —denominada, en lo sucesivo, archivo mpileup— se obtuvo con la opción mpileup del paquete de software SAMtools. La información relativa al tamaño de los fragmentos alineados —denominada, en lo sucesivo, archivo de tamaños de fragmentos— se obtuvo con la opción view del paquete de software SAMtools y/u otro software conocido para la persona versada en la técnica.

El archivo mpileup y el archivo de tamaños de fragmentos se procesaron con interfaces de programación de aplicación (API) personalizadas escritas en los lenguajes de programación Python y R (Python Software Foundation (2015) Python; The R Foundation (2015) The R Project for Statistical Computing). Las API se usaron para determinar la ploidía de los cromosomas de interés mediante una serie de pasos (denominados colectivamente, en lo sucesivo, “el algoritmo”) y también para recopilar otras estadísticas descriptivas previstas para usar como métricas de control de calidad, tales como —sin carácter taxativo— la cuantificación de la fracción fetal (denominadas colectivamente, en lo sucesivo, “métricas de control de calidad”). Las API también pueden usarse para la evaluación de anomalías genéticas a partir de datos generados al aplicar el método descrito en casos de embarazos múltiples, así como otras anomalías genéticas, como —sin carácter taxativo— las microdeleciones, las microduplicaciones, las variaciones en el número de copias, las translocaciones, las inversiones, las inserciones, las mutaciones puntuales y los perfiles de mutaciones.

Métricas de control de calidad

Se emplearon métricas de control de calidad para inspeccionar las propiedades de una muestra alineada y decidir si la muestra era apta para clasificación. Estas métricas fueron, sin carácter taxativo, las siguientes:

(a) El enriquecimiento de una muestra. Los patrones de enriquecimiento son indicativos de si una muestra tiene un enriquecimiento adecuado entre los *loci* de interés en un experimento de secuenciación dado (denominado, en lo sucesivo, una "corrida"). Para evaluar esto, se consideran distintas métricas, que incluyen, sin carácter taxativo:

(i) la profundidad de lecturas específicas en la muestra en su conjunto;

(ii) el volumen de secuenciación específico de la muestra con relación a la cantidad total de lecturas mapeadas;

(iii) el rendimiento de TACS individuales en términos de la profundidad de lecturas alcanzada;

(iv) la curtosis y la asimetría estadística del enriquecimiento de TACS individuales;

(v) los momentos de curtosis y asimetría estadística que surgen de todas las TACS;

(vi) la distribución de tamaños de fragmentos;

(vii) el porcentaje de duplicación;

(viii) el porcentaje de lecturas apareadas; y

(ix) el porcentaje de lecturas alineadas,

si corresponde.

Las comprobaciones anteriores también se tienen en consideración en relación con el enriquecimiento del sesgo inducido por el contenido de GC. Las muestras que no cumplen con uno o más de los criterios mencionados anteriormente se identifican para su inspección ulterior antes de la clasificación.

(b) La fracción fetal de una muestra de interés. Las muestras con una fracción fetal o fracción de interés estimada por debajo de un umbral específico no se clasifican. Además, si corresponde, la fracción de interés puede calcularse usando más de un método y la concordancia entre los resultados obtenidos mediante los distintos métodos de estimación puede usarse como control de calidad adicional antes de la clasificación.

El algoritmo

El algoritmo es una colección de rutinas de procesamiento de datos y modelos matemáticos y estadísticos organizados como una serie de pasos. Los pasos del algoritmo buscan determinar la ploidía individual de un cromosoma de interés en relación con todos los demás cromosomas de la muestra secuenciada y se usan para la detección de anomalías cromosómicas totales o parciales en los cromosomas 13, 18, 21, X, Y o cualquier otro, así como otras anomalías genéticas como, por ejemplo —sin carácter taxativo—, los síndromes de microdeleciones/microduplicaciones y otras mutaciones puntuales o pequeñas. Así, el algoritmo puede usarse, sin carácter taxativo, para la detección de anomalías cromosómicas totales o parciales en los cromosomas 13, 18, 21, X, Y o cualquier otro, así como otras anomalías genéticas, incluidas, sin carácter taxativo, microdeleciones, microduplicaciones, variaciones en el número de copias, translocaciones, inversiones, inserciones, mutaciones puntuales y otros perfiles de mutaciones. El algoritmo realiza, sin carácter taxativo, dos tipos de evaluaciones, una relativa a la información sobre la profundidad de lecturas en cada muestra y otra relativa a la distribución de tamaños de fragmentos en regiones específicas de las TACS. A cada tipo de evaluación pueden asociarse una o más pruebas estadísticas, ejemplos no taxativos de los cuales se proveen en los métodos estadísticos descritos en la presente.

En caso de pruebas asociadas con la profundidad de lecturas, el algoritmo compara secuencialmente la profundidad de lecturas de los *loci* de cada cromosoma de interés (denominado, en lo sucesivo, cromosoma de prueba) contra la profundidad de lecturas de todos los demás *loci* (denominados, en lo sucesivo, *loci* de referencia) para determinar su ploidía. Por cada muestra, los pasos fueron, sin carácter taxativo, los siguientes:

(a) Eliminar los *loci* secuenciados de forma inadecuada. Se obtuvo la profundidad de lecturas de cada *locus*. Los *loci* que no alcanzaron una cantidad mínima de lecturas se consideraron insuficientemente enriquecidos y se eliminaron antes de los pasos ulteriores.

(b) Mitigar el sesgo genético (sesgo inducido por el contenido de GC). El procedimiento de secuenciación puede introducir discrepancias en la profundidad de lecturas entre los *loci* de interés en función de su contenido de GC. Para considerar tal sesgo, se empleó un nuevo enfoque de apareamiento de secuencias que aumenta tanto la sensibilidad como la especificidad a la hora de detectar aneuploidías cromosómicas. Se identificó el contenido de GC de cada *locus* del cromosoma de prueba y se agruparon los *loci* genéticos similares para formar grupos genéticamente apareados. El procedimiento se repitió con los *loci* de referencia. Luego, los grupos genéticamente apareados del cromosoma de prueba se aparearon condicionalmente con sus grupos genéticamente apareados contrapartes en el/los cromosoma(s) de referencia. Los grupos pueden tener cualquier cantidad de miembros.

Luego, los grupos condicionalmente apareados se usaron para determinar la ploidía de los cromosomas de prueba.

(c) Determinación de las anomalías genéticas. La determinación de la condición en cuanto a la ploidía u otras anomalías genéticas de interés, incluidas, sin carácter taxativo, las microdeleciones, las microduplicaciones, las variaciones en el número de copias, las translocaciones, las inversiones, las inserciones, las mutaciones puntuales y otros perfiles de mutaciones, se logró usando un único método estadístico y/o un enfoque de puntuaciones ponderadas aplicado a los resultados de los siguientes métodos estadísticos, sin carácter taxativo:

Método estadístico 1: Las diferencias en las profundidades de lecturas entre los grupos condicionalmente apareados se evaluaron para determinar su significación estadística con la fórmula de la prueba *t*:

$$t = \frac{\hat{x} - \mu}{s/\sqrt{n}}$$

donde t es el resultado de la prueba *t*, $\hat{x}$ es el promedio de las diferencias entre los grupos condicionalmente apareados, μ es la profundidad de lecturas esperada y se fija en un valor que representa diferencias de profundidad de lecturas insignificantes entre ambos grupos, s es la desviación estándar de las diferencias entre los grupos

condicionalmente apareados y n es la longitud del vector de las diferencias condicionalmente apareadas. La magnitud del estadístico *t* se usó para identificar la evidencia, si correspondía, contra la hipótesis nula de igualdad de ploidía entre los cromosomas de referencia y de prueba. Específicamente, *t* >= c1 (donde c1 es un umbral predefinido que pertenece al conjunto de todos los números positivos) indica evidencia en contra de la hipótesis nula de que no existen diferencias.

Método estadístico 2: Remuestreo bivariado no paramétrico. El método de remuestreo (*bootstrap*) depende de la relación entre las variables aleatorias X (profundidad de lecturas de los *loci* de referencia) e Y (profundidad de lecturas de los *loci* de prueba). Aquí, la profundidad de lecturas de los señuelos en el grupo de referencia (variable aleatoria denotada por X) fueron tratados como la covariable independiente. El primer paso del procedimiento iterativo involucró un muestreo al azar con remuestreo (*bootstrapping*) de las profundidades de lecturas de los *loci* en los cromosomas de referencia, es decir, (x1,g1), ..., (xn,gn), donde el parámetro g es conocido y representa el contenido de GC del señuelo escogido. Luego, por cada señuelo de referencia seleccionado aleatoriamente (xi,gi), se generó una profundidad de lecturas correspondiente para un *locus* genéticamente apareado, a saber, (y1,g1), ... (yn,gn). Así, se obtuvieron los datos bivariados (x1,y1), (x2,y2),... (xn,yn), condicionalmente apareados en función de su contenido de GC (parámetro gi). Las diferencias entre las profundidades de lecturas de los valores remuestreados genéticamente apareados xi e yi se usaron para calcular el estadístico de interés en cada iteración. En una realización, esta medida estadística puede ser, sin carácter taxativo, la moda, la media o la mediana de las diferencias registradas, y/o múltiplos de dichos valores. El procedimiento se repitió la cantidad de veces necesarias para construir la distribución del estadístico de interés a partir de estas diferencias. Se asignó a la muestra una puntuación que corresponde a un percentil específico de la distribución construida (p. ej., el 5.º percentil). Bajo la hipótesis nula, la ploidía es la misma entre los cromosomas de los grupos de referencia y de prueba. Así, las muestras en las que la puntuación de un cromosoma en particular era mayor a un umbral predefinido, notado c2, se clasificaron como muestras en las que era estadísticamente improbable que la ploidía fuera la misma que en la referencia. También pueden emplearse otras medidas estadísticas.

Método estadístico 3: Prueba de permutaciones estratificadas. El estadístico de interés es la profundidad de lecturas estimada del cromosoma de prueba, denotada por $\hat{Y}_{obs}$, que se calcula a partir de todos los *loci* de los grupos genéticamente apareados de los cromosomas de prueba de la siguiente manera:

$$\hat{Y}_{obs} = \frac{\sum_{j=1}^{j=T} \sum_{i=1}^{i=Nj} y_{ij}}{\sum_{j=1}^{j=T} Nj}$$

donde yij es la profundidad de lecturas del *loci* i que forma parte del grupo genéticamente apareado j (es decir, los *loci* que pertenecen a un grupo específico en virtud de su contenido de GC), Nj es la cantidad de *loci* de prueba que son parte del grupo genéticamente apareado j y T es la cantidad de grupos genéticamente apareados.

A continuación, se construyó una distribución nula para evaluar $\hat{Y}_{obs}$. Para hacerlo, por cada grupo j, los *loci* de prueba y de referencia se combinaron (intercambiabilidad bajo la hipótesis nula) y cada grupo *j* se muestreó aleatoriamente hasta *Nj* veces sin reposición (permutación estratificada). Esto creó un vector de valores, notado yi, del cual se calculó el valor promedio, notado $\acute{Y}_i$. El procedimiento se repitió la cantidad de veces necesarias para construir la distribución nula. Por último, $\hat{Y}_{obs}$ se studentizó respecto de la distribución nula con la siguiente fórmula:

$$Z_{Yobs} = \frac{\hat{Y_{obs}} - \hat{Y}}{\sigma_Y}$$

donde f y σ_Y son el primer momento y la raíz cuadrada del segundo momento de todos los valores estadísticos $\acute{y}_i$ permutados. En las muestras cuyos valores de Z_{Yobs} eran mayores de un umbral predefinido, notado c3, era estadísticamente menos probable que la ploidía fuera la misma entre los grupos de referencia y de prueba.

En el caso de las pruebas asociadas con los tamaños de fragmentos, el algoritmo calcula la proporción de fragmentos pequeños en los *loci* de prueba y la compara con la correspondiente proporción en los *loci* de referencia, como se describe en el método estadístico 4, a continuación.

Método estadístico 4: Proporciones de tamaños de fragmentos. Por cada muestra, se extrae la cantidad y el tamaño de los fragmentos alineados al genoma humano de referencia en las coordenadas correspondientes a las TACS. Posteriormente, los datos se filtran para eliminar los tamaños de fragmentos que se consideran valores estadísticamente atípicos usando el método de detección de valores atípicos basado en la mediana. Específicamente,

se definen como valores atípicos aquellos fragmentos cuyo tamaño es mayor o menor a los umbrales F_{thr}, dados por la siguiente ecuación:

$$F_{thr} = F_{median} \pm (X \times IQR)$$

donde F_{median} es la mediana del tamaño de todos los fragmentos de una muestra, X es una variable que puede asumir valores en el conjunto R+ e IQR es el rango intercuartílico de los tamaños de fragmentos. Posteriormente, se realiza una prueba binomial de proporciones para buscar evidencia en contra de la hipótesis nula, H0, definida de la siguiente manera:

H0: La proporción de fragmentos pequeños en la región de prueba no difiere de la proporción de fragmentos pequeños en la región de referencia.

En varias realizaciones de la invención, los fragmentos pequeños se definen como aquellos fragmentos cuyo tamaño es menor o igual a un subconjunto de Z+ acotado superiormente por 160 bp. Si definimos como T el conjunto de todas las TACS, la región de prueba puede ser cualquier subconjunto propio S que defina la región investigada, y la región de referencia es el complemento relativo de S en T. Por ejemplo, en una realización de la invención, el conjunto S se define como el conjunto de todas las secuencias capturadas por TACS del cromosoma 21 y, por consiguiente, el conjunto de referencia se define como el conjunto de todos los fragmentos capturados por TACS en los cromosomas de referencia y/u otros *loci* de referencia.

La hipótesis alternativa, H1, se define de la siguiente manera:

H1: La proporción de fragmentos pequeños en la región de prueba difiere de la proporción de fragmentos pequeños en la región de referencia.

Así, teniendo en cuenta la corrección por continuidad, se calcula la siguiente puntuación (Brown et. al, Harrel):

$$W_{test} = \left(\acute{p} - p_{ref}\right) \Big/ \sqrt{\frac{\acute{p}(1-\acute{p})}{N_{test}}}$$

donde

$$\acute{p} = \frac{\left(\acute{F} + 0.5\right)}{\left(N_{test} + 1\right)}$$

$$p_{ref} = \frac{\left(F_{ref} + 0.5\right)}{\left(N_{ref} + 1\right)}$$

$\acute{F}$ es la cantidad de fragmentos pequeños en la región de prueba, F_{ref} es la cantidad de fragmentos pequeños en la región de referencia, N_{test} es la cantidad total de fragmentos en la región de prueba y N_{ref} es la cantidad total de fragmentos en la región de referencia.

Por cada muestra, el algoritmo contrasta secuencialmente la proporción de tamaños de fragmentos de las regiones investigadas (por ejemplo, sin carácter taxativo, el cromosoma 18, el cromosoma 21, el cromosoma 13 u otras regiones de interés [sub]cromosómicas) contra las regiones de referencia, es decir, aquellas no investigadas en la prueba. Por cada muestra, se asigna una puntuación por cada prueba. Las puntuaciones superiores a un umbral, notado c4, proveen evidencia en contra de la hipótesis nula.

Método de puntuación ponderada 1: En una realización del método, se atribuyó a cada una de las muestras una puntuación ponderada, calculada como la suma ponderada de todos los métodos estadísticos de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$V_s(R,F) = z_1 max\{R_s, F_s\} + (1 - z_1) min\{R_s, F_s\}$$

donde R_s es la puntuación corregida específica de la corrida obtenida de una contribución ponderada de cada método estadístico relacionado con la profundidad de lecturas de las muestras, que se define como:

$$R_s = \frac{\left(\sum_i w_i S_{is} - \acute{R}_r\right)}{\sigma_r}$$

y $\acute{R}_r$ es la mediana específica de la corrida, calculada a partir del vector de todas las puntuaciones no ajustadas ponderadas relacionadas con la profundidad de lecturas obtenidas de una única corrida de secuenciación, y σ_r es un múltiplo del desvío estándar de las puntuaciones R calculado a partir de un conjunto de referencia de 100 muestras euploides. Los términos $max\{R_S, F_s\}$ y $min\{R_S, F_s\}$ denotan los valores máximo y mínimo del conjunto entre llaves, respectivamente.

F_s es la puntuación corregida específica de la corrida obtenida del método estadístico relacionado con los tamaños de fragmentos y se define como:

$$F_s = \frac{\left(W_{test} - \acute{R}_f\right)}{\sigma_f}$$

donde W_{test} tiene la misma definición que antes, $\acute{R}_f$ es la mediana específica de la corrida, calculada a partir del vector de todas las puntuaciones estadísticas no ajustadas relacionadas con los fragmentos obtenidas de una única corrida de secuenciación, y σ_f es un múltiplo del desvío estándar de las puntuaciones *F* calculado a partir de un conjunto de referencia de 100 muestras euploides.

Una puntuación de clasificación única inferior a un valor predefinido indica que no hay evidencia en los datos observados de que una muestra tenga un riesgo significativo de aneuploidía.

Método de puntuación ponderada 2: En otra realización del método, la puntuación ponderada obtenida de los métodos estadísticos descritos anteriormente se usó para asignar a cada muestra una puntuación única de riesgo de anomalía genética de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$R(t,c) = \sum_{j=0}^{j=N} w_j \frac{t_j}{c_j}$$

donde *R* es el resultado de la puntuación ponderada, w_j es el peso asignado al método *j*, t_j es la puntuación observada resultante del método *j*, y c_j es el umbral del método *j*.

Una puntuación de clasificación única inferior a un valor predefinido indica que no hay evidencia en los datos observados de que una muestra tenga un riesgo significativo de aneuploidía.

Dado que se asumió que todas las profundidades de lecturas de los señuelos del grupo de referencia provenían de la misma población, y para tener un umbral universal, se emplearon ajustes específicos de cada corrida para aliviar los sesgos específicos de cada corrida.

El/los método(s) mencionado(s) también es/son adecuado(s) para la detección de otras anomalías genéticas, incluidas, sin carácter taxativo, las anomalías subcromosómicas. Un ejemplo no taxativo es la pérdida parcial contigua de material cromosómico que da lugar a una microdeleción, o la incorporación parcial contigua de material cromosómico que da lugar a una microduplicación. Un *locus* genético conocido sujeto a ambas anomalías es el 7q11.23. En una realización del método estadístico 1, se evaluaron muestras de plasma sintéticas con 5 %, 10 % y 20 % de material fetal para evaluar el aumento del riesgo de microdeleciones y/o microduplicaciones en el *locus* genético 7q11.23.

En el caso de las mutaciones puntuales, se realizan varias pruebas binomiales que consideran la estimación de la fracción fetal de la muestra, notada f, la profundidad de lecturas del alelo menor, notada r, y la profundidad de lecturas total de la base secuenciada, notada n. Dos ejemplos frecuentes, pero no taxativos, involucran la evaluación del riesgo cuando la anomalía genética es una mutación puntual recesiva o una mutación puntual dominante.

En el ejemplo no taxativo de una mutación puntual recesiva, la hipótesis nula evaluada es que tanto la madre como el feto son heterocigotas (es decir, la frecuencia del alelo menor es de 0,5), en tanto que la hipótesis alternativa es que el feto es homocigota (es decir, la frecuencia del alelo menor es de 0,5-f/2). Un valor *p* pequeño en la correspondiente prueba de cocientes de verosimilitudes (*likelihood ratio*) indicaría evidencia contraria a la hipótesis nula. En el ejemplo no taxativo de una mutación puntual dominante, la hipótesis nula evaluada es que tanto la madre como el feto son homocigotas en la posición dada, en tanto que la hipótesis alternativa es que solo el feto es heterocigota en la posición dada. Un valor *p* pequeño en la correspondiente prueba de cocientes de verosimilitudes (*likelihood ratio*) indicaría evidencia contraria a la hipótesis nula.

Además de los anteriores, se desarrollaron métodos de determinación del sexo, ejemplos no taxativos de los cuales se describen a continuación. En una realización de la invención, se asignó el sexo fetal a una muestra usando una prueba de Poisson dada por la siguiente fórmula:

$$Pr(r_y \leq k) = e^{-\lambda} \sum_{i=0}^{i=k} \frac{\lambda^i}{i!}$$

donde $\lambda = \frac{fB\mu}{2}$ y f es la fracción fetal estimada de la muestra, B es la cantidad de secuencias blanco en el cromosoma Y, μ es la profundidad de lecturas de la muestra y k es la suma de las lecturas obtenidas de todos los blancos B. La hipótesis nula de la prueba de Poisson fue que la muestra era masculina. Un valor de Pr(r_y) menor a un umbral c_y se consideró como evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula, es decir, concluir que la muestra no era masculina. En los casos en los que uno o más de los términos para calcular Pr(r_y) no estaban disponibles, el sexo de la muestra se clasificó como no disponible (NA).

En otra realización de la invención, el sexo fetal se asignó usando la profundidad de lecturas promedio de las secuencias blanco en el cromosoma Y. Si la profundidad de lecturas promedio de las secuencias blanco era superior a un umbral predefinido, donde tal umbral puede definirse en función de otras características específicas de la muestra, como la profundidad de lecturas y la fracción fetal estimada, el sexo fetal se clasificó como masculino. Si la profundidad de lecturas promedio era inferior a dicho umbral, la muestra se clasificó como femenina.

Estimación de la fracción fetal/de la fracción de interés

Se han desarrollado diversos métodos para estimar la fracción fetal que pueden aplicarse a embarazos simples y/o múltiples. Así, en función del tipo de embarazo, la fracción fetal estimada puede obtenerse de cualquiera de los métodos o como una estimación ponderada a partir de un subconjunto de los métodos desarrollados y/o de todos ellos. A continuación, se dan algunos ejemplos no taxativos.

En una realización, se desarrolló una técnica de aprendizaje computarizado basada en la inferencia bayesiana para calcular la distribución *a posteriori* de la fracción fetal de ADN empleando los recuentos alélicos en los *loci* heterocigotas del plasma materno de embarazos simples. Se utilizaron tres combinaciones informativas posibles de genotipos maternos/fetales dentro del modelo para identificar aquellos valores de fracción fetal de ADN con mayor respaldo de los datos observados.

Sea f la fracción fetal de ADN. Si la madre es heterocigota en un *locus* dado, el genotipo fetal puede ser heterocigota u homocigota, lo que resulta en frecuencias esperadas del alelo menor de 0,5 y 0,5-f/2, respectivamente. Si la madre es homocigota y el feto es heterocigota, la frecuencia esperada del alelo menor será de f/2. Se empleó un método de Monte Carlo basado en una cadena de Markov (algoritmo de Metropolis-Hastings) (The R Foundation (2015) The R Project for Statistical Computing) con una distribución *a priori* no informativa o informativa (es decir, que incorporara información adicional como la edad gestacional, el peso materno, etc.) para obtener una secuencia de muestras aleatorias de la distribución de probabilidad *a posteriori* de la fracción fetal de ADN basada en un modelo de mezclas finitas.

[0001] En otra realización, la fracción fetal estimada se calcula únicamente a partir del clúster de frecuencia del alelo menos frecuente (MAF) específico del feto, es decir, el clúster formado cuando la madre es homocigota y el feto es heterocigota en un *locus* genómico dado. Se asume que la media de la fracción fetal estimada tiene una distribución normal $N\ (2\acute{x}, \sigma_{\acute{x}})$, donde $\acute{x}$ es la media de la MAF específica del feto y $\sigma_{\acute{x}}$ es el desvío estándar de la MAF específica del feto. Luego, la fracción fetal estimada se obtiene de los percentiles de la distribución calculada, $N\ (2_x, \sigma_{\acute{x}})$.

En los embarazos de gestación múltiple —ejemplos no taxativos de los cuales incluyen los embarazos de gemelos monocigóticos y de mellizos dicigóticos, los embarazos de trillizos y distintos casos de donantes de óvulos y/o esperma—, la fracción fetal puede estimarse empleando información obtenida a partir de *loci* genéticos cuyo valor de MAF sea menor que un umbral, notado Mthresh, y derivada de posibles SNP específicos del feto. La persona razonablemente versada en la técnica apreciará que los SNP específicos del feto pueden originarse de cualquiera de los fetos, de cualquier combinación posible de los fetos o de todos los fetos de la gestación. Así, se ha desarrollado un algoritmo que estima la fracción fetal del feto con la menor contribución al contenido fetal total, teniendo en cuenta la contribución combinatoria de cada feto a los valores de MAF que definen los SNP específicos del feto, y también permite la contribución no homogénea de material fetal al contenido fetal total del material obtenido del plasma. Con este fin, el algoritmo emplea un enfoque de dos pasos.

En una realización del algoritmo, el embarazo múltiple considerado es un embarazo de mellizos dicigóticos. Como primer paso, la implementación algorítmica del modelo utiliza todos los SNP informativos y permite una contribución fetal no homogénea que puede explicarse con una diferencia relativa en las fracciones fetales estimadas respecto de un umbral definido, notado cf. Específicamente, si f1 y f2 representan las fracciones fetales de los fetos uno y dos, respectivamente, y f1 <= f2, la suposición es que f2 <= cf f1, donde cf es una constante real positiva mayor o igual a 1. Bajo esta hipótesis, los datos observados D, definidos como los recuentos de los alelos alternativo y de referencia en los *loci* de los SNP informativos, se suponen generados por una distribución combinada de tres binomiales (definidas por los parámetros f1/2, f2/2 y (f1+f2)/2), siendo la distribución ***a posteriori*** p(f1,f2|D) proporcional al modelo de observación, que puede expresarse como p(f1|f2,D) p(f2|D). La distribución ***a posteriori*** p(f1,f2|D) se muestra con un algoritmo de Metropolis-Hastings MCMC usando una distribución ***a priori*** uniforme. El enfoque de cuantiles empíricos se aplica al arreglo de datos generado para inferir las fracciones fetales.

Como segundo paso, el algoritmo ejecuta un algoritmo de agrupamiento (*clustering*) basado en un modelo (modelo de mezcla gausiana finita ajustado mediante el algoritmo EM; paquete mclust en R) para identificar si existe un clúster independiente de SNP atípicos del que se crea que está centrado en torno de f1/2. La existencia de tal clúster con una media que invalide la hipótesis cf >= f2/f1 lleva a la estimación de f1 usando únicamente SNP que son parte del clúster identificado.

Los métodos descritos anteriormente son adecuados para la determinación de la fracción de cualquier componente de interés que sea parte de una muestra combinada. Así, no debe entenderse que los métodos son aplicables únicamente a la estimación de la fracción fetal, sino que estos pueden aplicarse a la estimación de cualquier componente de interés que sea parte de una muestra combinada.

Ejemplo 5: Enriquecimiento de blancos usando familias de TACS

En este ejemplo, una familia de TACS, que contenía múltiples miembros que se unían todos a la misma secuencia blanco de interés, se usó para el enriquecimiento, en lugar de usar una única TACS que se uniera a una secuencia blanco de interés. Cada miembro de la familia de TACS se unía a la misma secuencia blanco de interés, pero tenía diferentes coordenadas de inicio/fin con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de dicha secuencia blanco (p. ej., la versión hg19 del genoma humano de referencia). Así, cuando se alinea a la secuencia blanco, la familia de TACS exhibe un patrón de unión escalonado, como se muestra en la Figura 3. Normalmente, los miembros de la familia de TACS estaban escalonados aproximadamente entre 5 y 10 pares de bases.

Se preparó una familia de TACS que contenía cuatro miembros (es decir, cuatro secuencias que se unían a la misma secuencia blanco, pero con diferentes posiciones de inicio/fin, de modo que la unión de los miembros a la secuencia blanco era escalonada). También se preparó una hibridación de una TACS individual como control. Las TACS se fijaron a un sustrato sólido marcándolas con biotina y uniéndolas a microesferas magnéticas recubiertas con una sustancia que se une a la biotina (p. ej., estreptavidina o avidina), como se describió en el Ejemplo 3. Luego, la familia de TACS y la TACS individual se hibridaron a una biblioteca de secuencias, las secuencias unidas se eluyeron y amplificaron, y estos productos de amplificación enriquecidos se combinaron de forma equimolar y se secuenciaron en una plataforma de secuenciación adecuada, como se describió en el Ejemplo 3.

Las secuencias enriquecidas de la muestra con la familia de TACS y de la muestra con la TACS individual se analizaron para determinar la profundidad de lecturas. Los resultados se muestran en las Figuras 4A y 4B. Como se observa en la Figura 4A, las secuencias blanco de interés enriquecidas con la familia de cuatro TACS (puntos rojos) mostraron un cambio relativo en la profundidad de lecturas en comparación con las secuencias de control enriquecidas con una TACS individual (puntos azules). Para determinar el cambio relativo, se normalizó la profundidad de lecturas en cada *locus* por la profundidad de lecturas promedio de una muestra, donde la profundidad de lecturas promedio se calculó a partir de todos los *loci* enriquecidos con una TACS individual. Como se muestra en la Figura 4B, se observó un aumento promedio general del 54,7 % en la profundidad de lecturas con la familia de cuatro TACS.

Este ejemplo demuestra que el uso de una familia de TACS en lugar de una TACS individual mejora significativamente el enriquecimiento de una secuencia blanco de interés, lo que resulta en un aumento significativo de la profundidad de lecturas de esa secuencia.

Ejemplo 6: Detección de biomarcadores tumorales en material de referencia

En este ejemplo, se usó la metodología de las TACS, que se muestra en la Figura 1, para la detección de biomarcadores tumorales en material de referencia certificado del que se sabe que contiene mutaciones genéticas particulares que son biomarcadores tumorales. Para la detección de las secuencias de interés biomarcadoras tumorales, se usaron familias de TACS, como se describió en el Ejemplo 5.

Una muestra de material de referencia certificado que contenía mutaciones genéticas conocidas asociadas con tumores se obtuvo comercialmente y se prepararon muestras para simular cargas tumorales del 0,1 %, 1,0 % y 5,0 %.

Se aplicó a las muestras la metodología de las TACS que se muestra en la Figura 1 usando familias de TACS que se unían a las siguientes mutaciones genéticas asociadas con tumores: EGFR_6240, KRAS_521, EGFR_6225, NRAS_578, NRAS_580, PIK3CA_763, EGFR_13553 y EGFR_18430.

Luego de la amplificación y secuenciación de los productos enriquecidos mediante TACS, se realizó el siguiente análisis de datos. Los productos de secuenciación se procesaron para eliminar las secuencias adaptadoras y las lecturas de baja calidad. Las lecturas cuya longitud era de al menos 25 bases luego de eliminar los adaptadores se alinearon contra una de las siguientes referencias:

(a) la versión hg19 del genoma humano de referencia; o

(b) un genoma artificial basado en la versión hg19 que contenía únicamente las secuencias de interés.

Si correspondía, las lecturas duplicadas se eliminaron luego de la alineación. En los casos en los que correspondía, el resultado de la secuenciación obtenido de la misma muestra, pero procesado en distintas calles (*lanes*) de secuenciación, se combinó en un único archivo de salida. El análisis de software anterior dio como resultado una versión final de una muestra secuenciada alineada contra el genoma de referencia (denominada aquí archivo BAM final), de la cual se puede extraer información sobre los polimorfismos de nucleótidos individuales (SNP), las variantes de nucleótidos individuales (SNV) y otras variaciones genéticas con respecto a una secuencia de referencia en los *loci* de interés, la profundidad de lecturas por base y el tamaño de los fragmentos alineados. Para obtener la información sobre SNP a partir del archivo BAM final, se pueden usar distintas herramientas conocidas para la persona versada en la técnica, incluida, sin carácter taxativo, bcftools, que es parte del paquete de software samtools. Esta información, que hace referencia a la secuencia y a la cantidad de veces que se detectó cada SNP presente en una muestra secuenciada, se usó para:

(a) inferir la presencia de una mutación genética; y

(b) estimar la carga tumoral usando el método de estimación de la fracción fetal/de la fracción de interés que se describe en el Ejemplo 4.

Además de la detección de la mutación genética, se asignó una confianza estadística a una mutación detectada mediante estadística binomial, usando la carga tumoral estimada de la muestra y la profundidad de lecturas de cada una de las variantes detectadas en una posición dada. Es posible emplear más de una prueba, a partir de las cuales uno puede calcular la probabilidad de obtener la información secuenciada; o bien obtener un intervalo de confianza del 95 %, que describe un rango de posibles profundidades de lecturas de la mutación genética; o evaluar si la proporción de lecturas que pueden asignarse a la mutación genética es consistente con la esperada dada la carga tumoral. Una prueba binomial de proporciones adecuada para ello se describe en el Ejemplo 4 (en el contexto de la clasificación de las anomalías cromosómicas).

Los resultados se muestran en la Figura 5. La línea ilustra la frecuencia del alelo menos frecuente (MAF) prevista para cada una de las cargas tumorales porcentuales (%). Las barras (eje x) ilustran la MAF detectada (eje y) correspondiente a las mutaciones genéticas indicadas en el material de referencia certificado. Se muestran dos réplicas técnicas del material de referencia.

Los datos demuestran que la metodología de las TACS detectó con éxito las mutaciones genéticas asociadas con tumores EGFR_6240, KRAS_521, EGFR_6225, NRAS_578, NRAS_580, PIK3CA_763, EGFR_13553 y EGFR_18430 en el caso de las cargas tumorales esperadas del 1,0 % y el 5,0 %. Las mutaciones EGFR_6240, NRAS_578, PIK3CA_763, EGFR_13553 y EFGR_18430 también se detectaron con éxito en el caso de la carga tumoral del 0,1 %.

Así, este ejemplo demuestra la detección exitosa de un amplio panel de biomarcadores tumorales diferentes usando la metodología de las TACS con cargas tumorales de apenas el 0,1 %.

Ejemplo 7: Detección de biomarcadores tumorales en muestras de pacientes

En este ejemplo, se usó la metodología de las TACS, que se muestra en la Figura 1, para la detección de biomarcadores tumorales en muestras de tejido tumoral y plasma sanguíneo de pacientes con cáncer no tratado, pero con diagnóstico confirmado. Para la detección de las secuencias de interés biomarcadoras tumorales, se usaron familias de TACS, como se describió en el Ejemplo 5.

Muestras apareadas de sangre periférica y tejido tumoral de pacientes con cáncer no tratado se usaron para una validación ulterior del desempeño de la metodología de las TACS para la detección de biomarcadores tumorales en un paciente que tenía la mutación PIK3CA E545K (Paciente 1) y en un paciente que tenía la mutación TP53 K139 (Paciente 2). Los resultados se muestran en la Figura 6.

Como se muestra en la Figura 6, la aplicación de la metodología de las TACS a una muestra de tejido obtenida del Paciente 1, que tenía la mutación PIK3CA E545K (barras superiores), arrojó una frecuencia del alelo mutante (VAF) porcentual (es decir, la proporción en la que la mutación genética está presente en lugar del alelo normal) del ~62 %. Plasma obtenido de la sangre periférica del Paciente 1 se procesó de acuerdo con el método que se describe en el Ejemplo 1 y arrojó una VAF del 6,05 %. Del mismo modo, la aplicación de la metodología de las TACS a muestras obtenidas del Paciente 2, que tenía la mutación TP53 K139 (barras inferiores), arrojó una VAF del ~60 % en el caso del tejido tumoral y una VAF del 4,88 % en el caso del plasma obtenido de una muestra de sangre periférica.

Entonces, este ejemplo confirma la detección exitosa de biomarcadores tumorales en muestras de pacientes con cáncer, tanto a partir de muestras de tejido tumoral como a partir de muestras de plasma, lo que demuestra que la metodología de las TACS es adecuada para biopsias de tejidos y para la detección de biomarcadores tumorales no invasiva a partir de una biopsia líquida.

Ejemplo 8: Detección de perfiles de mutaciones

Dada la capacidad de la metodología de las TACS que se ilustra en la Figura 1 de detectar diversas variaciones de nucleótidos individuales (SNV) somáticas, estas se pueden examinar en el contexto de los motivos, también conocidos como perfiles de mutaciones. La mayoría de las mutaciones somáticas en tumores pueden considerarse pasajeras y pueden no estar asociadas con la patogénesis si se examinan de forma individual. Sin embargo, examinar el perfil global de mutaciones detectadas puede ser útil para determinar y/o detectar un perfil de mutaciones asociadas con la patogénesis. Se han desarrollado diversos algoritmos para descomponer los motivos de mutación conocidos que operan en muchos tipos de cáncer. Como alternativa, pueden usarse para este fin otras métricas que utilizan características específicas, como el tipo de mutaciones detectadas en el contexto de sus bases vecinas. Los algoritmos desarrollados pueden inferir los escenarios más probables que explican los datos observados. La descomposición del número y los tipos de patrones/perfiles de mutaciones conocidos que más probablemente generaron el perfil de mutaciones observados se logró, sin carácter taxativo, usando al algoritmo de mínimos cuadrados no negativos de Lawson-Hanson.

En la Figura 7, se muestra el patrón observado de SNV somáticas en cáncer de mama usando datos descargados de la base de datos COSMIC. En el eje x, se muestra una mutación de una sola base observada en cáncer en el contexto de sus secuencias vecinas. Por ejemplo, A[C>A]T describe una mutación de una citosina (C) a adenina (A) aguas arriba de la cual hay una adenina y aguas abajo de la cual hay una timina. En el eje y, se muestra la frecuencia con la que ocurre esta mutación en cáncer de mama.

En la Figura 8, se muestran los resultados de un estudio de simulaciones en el que se generaron al azar perfiles de mutaciones muestreando en cada oportunidad un subconjunto de las SNV disponibles en la base de datos COSMIC, de modo de simular distintos individuos. Se aplicaron a los datos simulados los algoritmos de descomposición descritos anteriormente para detectar los probables motivos de mutaciones subyacentes. Las barras indican la frecuencia promedio estimada de los perfiles de mutaciones de mama calculados a partir de un conjunto de datos de 10 000 simulaciones. El algoritmo desarrollado muestra evidencia de detección de los perfiles de mutaciones, lo que demuestra que es posible detectar perfiles o motivos de mutaciones con los algoritmos desarrollados.

Ejemplo 9: Pruebas basadas en los tamaños de los fragmentos

Hay evidencia en la literatura de que ciertos tipos específicos de cáncer pueden estar caracterizados por y/o asociados con fragmentos en el plasma que tienen un tamaño menor al tamaño esperado de los fragmentos provenientes de tejidos sanos (Jiang et al, (2015), Proceedings of the National Academy of Sciences, 112(11), pp. E1317-E1325). Así, se puede utilizar una prueba basada en los tamaños de fragmentos para detectar la presencia de variaciones en el número de copias (CNV) somáticas en individuos que presuntamente tienen cáncer. Para tal fin, puede usarse una prueba binomial de proporciones, como se describe en el Ejemplo 4, para la detección de un aumento en la presencia de material de ácidos nucleicos proveniente de tejido no sano (p. ej., tejido tumoral) sobre la base del tamaño de los fragmentos. En particular, bajo la hipótesis nula de que la distribución de tamaños de fragmentos provenientes de

células saludables y de células no saludables es la misma, se puede usar una prueba binomial de proporciones (como se describe en el Ejemplo 4) con corrección de continuidad para cuantificar cualquier evidencia en contrario.

La misma hipótesis vale en el caso de los fragmentos que se originan en la placenta o el feto. Específicamente, los fragmentos derivados de la placenta suelen ser de menor tamaño que los que se originan de tejidos/células maternos. Así, la evaluación de la prueba basada en los tamaños de los fragmentos se realizó usando muestras de plasma materno (es decir, muestras combinadas en las que el ADN libre es de origen materno y fetal). El tamaño de los fragmentos que se alinearon con regiones enriquecidas con TACS puede obtenerse a partir de los datos alineados. Posteriormente, la proporción de fragmentos por debajo de un umbral específico en una región de prueba se compara con la proporción respectiva de fragmentos de una región de referencia en busca de evidencia contraria a la hipótesis nula H0, que es la siguiente: La proporción de fragmentos pequeños en la región de prueba no difiere de la proporción de fragmentos pequeños en la región de referencia.

En la Figura 9, se muestran resultados obtenidos al aplicar el método de los tamaños de fragmentos a la muestra combinada que contenía ADN materno y fetal. Los puntos negros son muestras individuales. En el eje x, se muestra el índice de la muestra. En el eje y, se muestra la puntuación que arroja el método basado en los fragmentos. Una puntuación mayor que el umbral (ilustrado con la línea gris) señala una desviación respecto del tamaño esperado de los fragmentos, lo que es indicativo de la presencia de una aneuploidía. Los resultados demuestran que una muestra aneuploide con una fracción fetal estimada de 2,8 % pudo identificarse correctamente, lo que ilustra que la detección basada en fragmentos puede usarse para detectar anomalías en muestras combinadas con baja relación señal-ruido (como en el caso de la detección del cáncer).

Así, este ejemplo demuestra la capacidad del método de detección basado en fragmentos de detectar con éxito anomalías genéticas en muestras combinadas con bajas relaciones señal-ruido, lo que confirma que la prueba basada en fragmentos es adecuada para el análisis de muestras de cáncer para fines oncológicos o de muestras maternas para NIPT.

Dado que los fragmentos pequeños están asociados con fragmentos de tejidos no saludables (Jiang et al, (2015), Proceedings of the National Academy of Sciences, 112(11), pp. E1317-E1325), también pueden aprovecharse para la detección de mutaciones pequeñas, como mutaciones puntuales y perfiles de mutaciones. Por ejemplo, uno podría usar solo los fragmentos pequeños en la estimación de la frecuencia de alelos mutantes que se describió en los Ejemplos 6 a 9, lo que aumentaría la relación señal-ruido.

Ejemplo 10: Cuantificación de alelos mutantes en muestras combinadas que contienen ADN materno en *loci* asociados con alteraciones genéticas

Muestras combinadas que contenían tanto ADN fetal como ADN materno se procesaron como se describió en el Ejemplo 1. Se diseñaron familias de TACS para la detección de alteraciones genéticas hereditarias asociadas con 5 anomalías genéticas diferentes (β-talasemia, fenilcetonuria, fibrosis quística, enfermedad de Gaucher y enfermedad poliquística renal autosómica recesiva). Los miembros de las familias de TACS se diseñaron de tal manera que tuvieran posiciones de inicio/fin escalonadas para la unión a la secuencia blanco de interés, como se describió en el Ejemplo 5. Además, los miembros de las familias de TACS se diseñaron de modo que tuvieran características optimizadas en cuanto a su tamaño, su distancia a los elementos de ADN repetitivos y su contenido de GC, como se describió en el Ejemplo 2.

Se usó la metodología de las TACS que se ilustra en la Figura 1 (y que se describe en los Ejemplos 1 a 3) con las familias de TACS para un enriquecimiento superior de las secuencias blanco de interés que contenían secuencias específicas relevantes para la determinación de la condición de la madre de ser portadora de cinco alteraciones genéticas hereditarias (β-talasemia, fenilcetonuria, fibrosis quística, enfermedad de Gaucher y enfermedad poliquística renal autosómica recesiva). Para determinar la condición de la madre de ser portadora de estas alteraciones genéticas, se realizó un análisis de 157 *loci* que abarcaban 14 genes diferentes. Opcionalmente, la muestra materna se puede interrogar simultáneamente con TACS (o familias de TACS) para detectar anomalías cromosómicas fetales (p. ej., aneuploidías, como las de los cromosomas 13, 18, 21, X e Y, según se describe en la presente).

Los productos de secuenciación dirigida obtenidos a partir de resultados de secuenciación de última generación (NGS) se procesaron para eliminar las secuencias adaptadoras y las lecturas de baja calidad. Las lecturas cuya longitud era de al menos 25 bases luego de eliminar los adaptadores se alinearon contra la versión hg19 del genoma humano de referencia. Si correspondía, las lecturas duplicadas se eliminaron luego de la alineación. En los casos en los que correspondía, el resultado de la secuenciación obtenido de la misma muestra, pero procesado en distintas calles (*lanes*) de secuenciación, se combinó en un único archivo de salida. El análisis de software dio como resultado una versión final de una muestra secuenciada alineada contra el genoma de referencia humano, de la cual luego se puede extraer información sobre los polimorfismos de nucleótidos individuales (SNP), las variantes de nucleótidos individuales (SNV) y otras variaciones genéticas con respecto a una secuencia de referencia en los *loci* de interés, la profundidad de lecturas por base y el tamaño de los fragmentos alineados. La muestra materna puede procesarse completamente con el *pipeline* que se describe en los Ejemplos 1 al 4 para determinar la ploidía del feto. Además, se detectó información en términos de las SNV y las inserciones/deleciones (indels) en los *loci* de interés relacionados

en cuanto a la cantidad de veces que cada SNV estaba presente en una muestra secuenciada, que se usó para inferir la presencia en la muestra materna y la condición de portadora de la madre usando estadística binomial, según se describió en la presente.

En la Figura 10, se presentan datos en la forma de frecuencias del alelo mutante (VAF) calculadas a partir de muestras combinadas, que contenían tanto ADN materno como ADN fetal. La frecuencia del alelo mutante se calculó como la cantidad de veces que se secuenció el alelo mutante sobre la cantidad de veces que se secuenció el *locus*. El eje x es un índice de las diferentes muestras analizadas. El eje y es el valor de la frecuencia porcentual del alelo mutante (VAF %). El valor de VAF se basa en la fracción materna presente en la muestra combinada. Se esperaría que un portador del alelo mutante tuviera una VAF de aproximadamente el 50 %. Sin embargo, en el caso de una mujer portadora embarazada, se esperaría que el valor de la VAF fuera de aproximadamente el 50 % menos la mitad del valor de la fracción fetal, dado que la muestra combinada contiene tanto ADN fetal como ADN materno. Así, por ejemplo, si una muestra combinada tiene una fracción fetal estimada del 10 %, la fracción materna es del 90 %. Así, en los autosomas (cromosomas no sexuales), se espera que una madre portadora tenga un valor de VAF cercano al 45 %. Un razonamiento similar puede usarse en el caso de las enfermedades vinculadas con el sexo, donde debe tenerse en cuenta el sexo del feto antes de estimar las VAF esperadas. Si una muestra tiene un valor de VAF muy bajo en una región dada (ilustrado por los puntos grises en valores muy pequeños, en la parte inferior del gráfico de la Figura 10), esto probablemente indica la ausencia del alelo mutante (es decir, que la mujer embarazada no es portadora de la alteración genética) o que las VAF provienen del feto, o bien puede ser el resultado de un error de secuenciación. Los valores de VAF elevados aparecen en la parte superior del gráfico, lo que indica la condición de portadora de la madre (puntos de colores). En el caso de las muestras combinadas de la madre y el feto en las que la condición de portadora de la madre es positiva, se procesa una muestra paterna para calcular la condición de portador del padre y determinar el riesgo fetal de heredar la alteración genética. También se aplica la metodología de las TACS, que se ilustra en la Figura 1 y se describe en la presente, a una muestra paterna (p. ej., una muestra de plasma) usando familias de TACS dirigidas a aquellos *loci* en relación con los cuales se ha determinado que la condición de portadora de la madre es positiva. Los datos de secuenciación se alinean como se describió en el caso de la muestra materna y se obtiene información en términos de las variantes de nucleótidos individuales (SNV) en los *loci* de interés, la profundidad de lecturas por base y el tamaño de los fragmentos alineados. Con base en esta información, se infiere la presencia en la muestra paterna y la condición de portador del padre mediante estadística binomial.

Por último, se calcula a partir de los datos, usando el razonamiento de la genética mendeliana, una puntuación de riesgo fetal de heredar las alteraciones genéticas detectadas. Un ejemplo de una puntuación de riesgo fetal se ilustra en la Tabla 3, a continuación, donde los algoritmos usados han detectado que la madre es portadora de una alteración genética recesiva dada, con secuencia alélica Aa, y también se ha determinado que el padre es portador de la misma alteración genética recesiva, con secuencia alélica Aa.

Tabla 3: Ejemplo de uso del razonamiento de la genética mendeliana para determinar el riesgo fetal

Resultados fetales posibles		Condición de la madre	
		A	a
Condición del padre	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

Así, con la combinación alélica Aa (donde “A” describe el alelo dominante y “a” el alelo recesivo asociado con la enfermedad, de modo que con “Aa” tanto la madre como el padre son portadores de la alteración), el feto tiene un 25 % de probabilidades de tener la alteración genética (genotipo homocigota recesivo “aa” en la esquina inferior derecha de la Tabla 3 anterior).

En resumen, este ejemplo demuestra que la metodología de las TACS puede usarse con éxito para determinar la condición de portadora de la madre (y, si es necesario en función de la condición de portadora de la madre, también el estado de portador del padre) de alteraciones genéticas hereditarias, lo que, a su vez, permite determinar el riesgo fetal de heredar las alteraciones genéticas.

Ejemplo 11: Análisis de muestras de ADN fetal a partir de una biopsia embrionaria

En este ejemplo, muestras de ADN fetal obtenidas de células fetales de una biopsia embrionaria se analizaron mediante la metodología de las TACS que se muestra en la Figura 1 a fin de detectar anomalías cromosómicas en las muestras fetales.

Obtención de las muestras fetales, preparación de las bibliotecas y enriquecimiento mediante TACS

Se aplicó a muestras de células fetales obtenidas de biopsias de embriones de 3 y 5 días, respectivamente, la metodología de las TACS que se muestra en la Figura 1 a fin de determinar la presencia de anomalías genéticas. Todas las muestras se sometieron previamente a detección genética previa a la implantación (PGS) y a hibridación genómica comparativa basada en microarreglos (aCGH) como parte de los estudios de rutina. Los resultados de la aCGH se usaron como patrón de referencia de los resultados obtenidos.

Las células fetales recolectadas se lisaron inicialmente y se extrajo el ADN usando el kit PicoPLEX WGA Kit de Rubicon Genomics (Liang, L. et al. (2013) PLoS One 8(4), p. e61838).

En el caso de ciertas muertas de las que debía realizarse secuenciación de genoma completo, el material lisado se sometió a amplificación de genoma completo usando kits comerciales diseñados para tal fin. Brevemente, luego de un paso de preamplificación, el material lisado se amplificó usando una enzima de amplificación y una solución amortiguadora suministrada por el fabricante. Posteriormente, el ADN se purificó y, a continuación, se fragmentó por sonicación. Luego, el ADN fragmentado se procesó mediante métodos estándar de preparación de bibliotecas de secuenciación, como se describió en el Ejemplo 1. Estos suelen involucrar la ligación de adaptadores en los extremos de los fragmentos de ADN libre, seguida de amplificación. Además de la descripción que se proporcionó en el Ejemplo 1, hay kits de preparación de bibliotecas de secuenciación disponibles comercialmente para este fin.

En el caso de las muestras a las que se les debía aplicar el enriquecimiento basado en TACS, la biblioteca de secuenciación obtenida mediante los métodos anteriores se sometió a hibridación con TACS, esencialmente de acuerdo con lo que se describió en el Ejemplo 3. Para enriquecer la(s) región/ones de interés del/de los cromosoma(s) de interés, se hizo la mezcla de TACS con la biblioteca de secuenciación y, a continuación, se aislaron las secuencias de la biblioteca de secuenciación que habían hibridado con las TACS. Para facilitar el aislamiento de las secuencias deseadas enriquecidas, las TACS generalmente se modificaron de tal manera que las secuencias que hibridaran con las TACS pudieran separarse de aquellas que no hibridaran con las TACS. Por lo general, esto se logró fijando las TACS a un sustrato sólido como se describió en el Ejemplo 3, lo que permitió la separación física de las secuencias que habían hibridado con las TACS de aquellas que no habían hibridado a las TACS. La mezcla de TACS usada puede contener múltiples TACS individuales que se unen a diferentes secuencias blanco de interés o, como alternativa, puede contener múltiples familias de TACS, cada una de las cuales contiene múltiples miembros que se unen a la misma secuencia blanco de interés, pero con diferentes posiciones de inicio y/o fin en la secuencia blanco, tal y como se describió en el Ejemplo 5.

Para el análisis de muestras de ADN fetal mediante enriquecimiento basado en TACS, la mezcla de TACS puede contener TACS dirigidas a un subconjunto de cromosomas de interés (p. ej., los cromosomas 13, 18, 21, X e Y). Más preferentemente, sin embargo, la mezcla de TACS contiene diversas TACS dirigidas a todos los cromosomas del genoma humano (los cromosomas 1 a 22, X e Y), de modo que se abarque todo el genoma, lo que permite la determinación de anomalías cromosómicas en cualquier cromosoma del genoma humano.

Por lo general, se usó secuenciación de última generación (NGS) para secuenciar las secuencias enriquecidas mediante TACS (o el genoma completo, en el caso de las muestras analizadas por secuenciación de genoma completo), lo que arrojó recuentos muy exactos, así como información sobre la secuencia. Los productos de las bibliotecas se combinaron de forma equimolar y, luego, se secuenciaron.

Análisis de los datos

Los datos obtenidos por NGS se procesaron para eliminar las secuencias adaptadoras y las lecturas de baja calidad. Las lecturas cuya longitud era de al menos 25 bases luego de eliminar los adaptadores se alinearon contra la versión hg19 del genoma humano de referencia. Si correspondía, las lecturas duplicadas se eliminaron luego de la alineación. En los casos en que correspondía, el resultado de la secuenciación obtenido de la misma muestra, pero procesado en distintas calles (*lanes*) de secuenciación, se combinó en un único archivo de salida. El análisis de software dio como resultado una versión final de una muestra secuenciada alineada contra el genoma de referencia humano, de la cual luego se extrajo información en términos de los polimorfismos de nucleótidos individuales (SNP) en los *loci* de interés, la profundidad de lecturas por base y el tamaño de los fragmentos alineados.

Tanto en el caso de la secuenciación de genoma completo como en la secuenciación de genoma completo basada en TACS, se obtuvo la profundidad de lecturas de regiones genómicas no solapadas de tamaño fijo (p. ej., 50 kb o 1 Mb) usando la herramienta bedcov del paquete samtools, que calcula la suma de todas las lecturas en una región genómica especificada. El valor obtenido se dividió entre la longitud de las ventanas. En el caso de la secuenciación dirigida basada en TACS, la profundidad de lecturas se obtuvo usando la herramienta mpileup del paquete samtools, que proporciona información sobre la profundidad de lecturas por base en secuencias contiguas especificadas o la herramienta bedcov. La mediana de los valores medidos se asignó como profundidad de lecturas de un *locus* determinado. Los valores atípicos de profundidad de lecturas se eliminaron usando un enfoque de detección de valores

atípicos basado en la mediana o en la media. Por último, se mitigó el sesgo en la profundidad de lecturas inducido por el contenido de GC usando un método de ajuste polinomial local para estimar la profundidad de lecturas esperada de las regiones en función de su contenido de GC y, luego, normalizando las regiones respecto de este valor esperado.

La profundidad de lecturas normalizada de todas las regiones se usó como entrada para

(a) distintos algoritmos de clasificación basados en la segmentación (que se describen en más detalle abajo) y/o

(b) algoritmos de clasificación basados en puntuaciones (que se describen en más detalle abajo),

los cuales luego se usaron para determinar la ploidía de las regiones interrogadas, así como el tamaño de las aneuploidías genéticas, en su caso. Los algoritmos de clasificación basados en puntuaciones se usaron únicamente con los datos de secuenciación tras enriquecimiento.

Determinación de la ploidía usando algoritmos de segmentación

Se desarrollaron tres tipos diferentes de algoritmos de segmentación y estos se aplicaron al análisis de muestras de ADN fetal: (i) segmentación basada en la verosimilitud; (ii) segmentación usando ventanas pequeñas solapadas; y (iii) segmentación usando pruebas paralelas de a pares. Cada uno de estos algoritmos se describe en mayor detalle abajo, junto con los resultados de su aplicación.

Cada algoritmo es una colección de rutinas de procesamiento de datos y modelado estadístico dispuestas como una serie de pasos con el fin de decidir si los datos de secuenciación observados contradicen la hipótesis nula H0, definida de la siguiente manera:

H0 = No hay desviaciones de ploidía respecto de la ploidía esperada.

En el caso de los genomas humanos, la ploidía esperada es la diploidía. El enfoque de segmentación busca descubrir quiebres en datos consecutivos donde exista una distinción clara entre las profundidades de lecturas a cada lado, lo cual, a su vez, indica un cambio en la ploidía. A continuación, se describen los algoritmos.

A. Segmentación basada en la verosimilitud

Dado un conjunto de puntos de datos ordenados $\{x_\{1\}, x_\{2\}, x_\{3\}, x_\{4\}, .., x_\{N\}\}$, que describen la profundidad de lecturas, el objetivo era inferir en qué punto $x_\{i\}$ la distribución de los datos cambia (es decir, hay un cambio significativo y consecutivo en la profundidad de lecturas). Este punto se rotuló como punto de quiebre $\vartheta_\{1\}$. Por ejemplo, si la distribución de los datos cambia después de $x_\{3\}$, entonces $\vartheta_\{1\}$= $x_\{3\}$. Si hay más de un punto de quiebre, el algoritmo rotulará el siguiente punto de quiebre descubierto como $\vartheta_\{2\}$. Los pasos del algoritmo fueron los siguientes:

(a) Dada una secuencia de datos $(i, x_\{i\})$, donde $i = 1..N$, el algoritmo estima la cantidad de modos de los datos. Para este fin, se empleó un proceso conocido como estimación de densidad bivariada basada en núcleos. Por ejemplo, si había un único punto de quiebre, el algoritmo indicaba que había 2 modos en la distribución de los datos.

(b) Decidir la ubicación del/de los punto(s) de quiebre en los datos, si es que hay uno o más puntos de quiebre. Esto se logró con el siguiente algoritmo:

(1) En función de la cantidad de puntos de quiebre detectados en (a), definir la función de densidad de probabilidad (pdf) de los datos, que depende de los valores desconocidos de los puntos de quiebre. Esta puede ser, sin carácter taxativo, una combinación de distribuciones normales.

(2) Calcular la estimación de máxima verosimilitud de la pdf del paso (1) para un conjunto fijo de valores del/de los punto(s) de quiebre.

(3) Repetir el paso (2) para diferentes conjuntos de valores del/de los punto(s) de quiebre.

(4) Seleccionar como punto(s) de quiebre el/los valor(es) que maximizan el paso (2).

Nótese que el algoritmo hace esto asignando la pertenencia en todas las combinaciones de todos los puntos de quiebre estimados en la parte (a). A modo de ejemplo, si la verosimilitud es máxima cuando los puntos de datos $x_\{1\}$ a $x_\{3\}$ provienen de la primera distribución, entonces $\vartheta_\{1\}= x_\{3\}$ y la pertenencia de $x_\{1\}$ a $x_\{3\}$ se asigna a la primera distribución y la de $x_\{4\}$ a $x_\{N\}$, a la(s) siguiente(s) distribución/ones identificada(s). Si la verosimilitud es máxima cuando todos los puntos de datos $x_\{i\}$ se asignan al mismo modo, significa que no hay un punto de quiebre definido y todos los puntos de datos se asignan a la misma distribución. Para la implementación de esto, pueden usarse distintas distribuciones y métodos computacionales conocidos para la persona versada en la técnica.

En la Figura 11, se muestran resultados representativos de análisis de ADN fetal realizados usando el algoritmo de segmentación basado en la verosimilitud. Estos resultados demuestran que el análisis de segmentación basado en la verosimilitud puede clasificar aberraciones a nivel de cromosomas completos en muestras de ADN fetal (p. ej., de productos de la concepción sometidos a PGD/PGS). En el panel superior de la Figura 11, se presenta una muestra sin anomalías de ploidía de la que se realizó secuenciación de genoma completo. La profundidad de lecturas esperada de cada cromosoma (barras horizontales azules) se encuentra entre las líneas rojas que indican el rango de valores correspondiente a la ploidía normal, decidido a partir de los datos. Incluso si los puntos de datos (puntos grises) caen ocasionalmente fuera de los intervalos de confianza, esto no constituye evidencia suficiente para concluir que existen aberraciones de ploidía de acuerdo con la métrica probabilística empleada. Por el contrario, si suficientes puntos de datos caen fuera de los intervalos de confianza, la medida probabilística empleada puede asignar otra ploidía. Un caso tal se presenta en la parte inferior de la Figura 11, donde se determinó que la muestra tiene monosomía 18 y monosomía 20.

De modo similar, la Figura 15 presenta resultados del algoritmo usando datos derivados de las coordenadas específicas de las TACS, combinados con datos de productos de complementariedad parcial con las TACS que alinean a coordenadas que no son de las TACS y producen una baja cobertura a lo largo de todo el genoma. En el panel superior de la Figura 15a, se presenta una muestra masculina normal, mientras que, en el panel inferior, la muestra masculina se clasifica como una muestra con trisomía del cromosoma 13 y monosomía del cromosoma 21.

En la Figura 16, se presentan resultados del algoritmo usando únicamente datos de coordenadas específicas de las TACS. Al igual que en la Figura 15, en el panel superior de la Figura 16a, se presenta una muestra masculina normal, mientras que, en el panel inferior, la muestra masculina se clasifica como una muestra con trisomía del cromosoma 13 y monosomía del cromosoma 21.

Así, puede observarse que el algoritmo clasifica exitosamente datos de enriquecimiento basado en TACS y de secuenciación de genoma completo basada en TACS, lo que permite la correcta clasificación de las anomalías cromosómicas y, al mismo tiempo, requiere significativamente menos secuenciación que los enfoques de secuenciación masiva paralela *shotgun*.

B. Segmentación con ventanas pequeñas solapadas

Dado un conjunto de puntos de datos, el objetivo era determinar la pertenencia de cada punto de datos a un conjunto de clústeres de acuerdo con un esquema de umbrales. Para hacerlo, el algoritmo sigue estos pasos:

(a) Dado un conjunto de datos de profundidad de lecturas consecutivos *x_{i}* (*i=1* a N), los datos se dividen en ventanas de tamaño fijo que se solapan entre sí. Por ejemplo, si *w_{1}* = {*x_{1}*, ..., *x{10}*} denota la primera ventana, entonces *w_{2}* = {*x_{2}*, ..., *x_{11}*}, *w_{3}* = {*x_{3}*, ..., *x_{12}*}, etc.

(b) Por cada ventana *w_{k}*, se calcula una puntuación *S(k) = (X_{k} - m)/m*, donde X_{k} es la mediana de *w_{k}* y *m* es la mediana de todos los valores de *x_{i}* de todos los cromosomas.

(c) Asignar la pertenencia a un clúster sobre la base de un valor de umbral *s*, donde:

si *S(k) < s,* se asigna pertenencia al clúster 1;

si *s <= S(k) < C_{1}s,* se asigna pertenencia al clúster 2;

si *2s <= S(k) < C_{2}s,* se asigna pertenencia al clúster 3; etc.,

donde *C_{j}* son valores reales positivos mayores de uno. Por ejemplo, si *s* es un valor umbral particular, entonces todas las *w_{k}* para las cuales *S(k) < s* se asignan al clúster 1. Todas las *w_{k}* para las cuales *s <= S(k) < C_{1}s* se asignan al clúster 2. Todas las *w_{k}* consecutivas para las cuales *2s <= S(k) < C_{2}s* se asignan al clúster 3, etc. El umbral *s* puede determinarse a partir de los datos o tratarse como un parámetro de ajuste.

En la Figura 12, se muestran resultados representativos de la determinación de la ploidía de muestras de ADN fetal (p. ej., productos de la concepción sometidos a PGS/PGD). En el panel superior, se representa una muestra normal. Al igual que en la Figura 11, la profundidad de lecturas esperada de cada cromosoma (barras horizontales azules) se encuentra entre las líneas rojas, que indican el rango de valores correspondiente a la ploidía normal. La profundidad de lecturas esperada se calcula a partir de los puntos de datos individuales (puntos grises). La profundidad de lecturas promedio y los puntos de datos de los cromosomas X e Y se encuentran por debajo de la línea roja inferior, lo que indica que hay una única copia de cada cromosoma, tal y como se espera en una muestra masculina. En la parte inferior de la Figura 12, se presenta una muestra aneuploide, que se clasifica como una muestra con trisomía 13 y mosaicismo en el cromosoma 19.

C. Segmentación mediante pruebas paralelas de a pares

En este enfoque de segmentación, primero se realiza una determinación de la ploidía con cromosomas completos y, luego, una determinación de la ploidía a nivel subcromosómico, de la siguiente manera:

(a) Los datos sobre la profundidad de lecturas de un cromosoma candidato se comparan con los datos sobre la profundidad de lecturas de otros cromosomas usando pruebas estadísticas no paramétricas. El proceso se repite hasta haber probado todos los cromosomas candidatos.

(b) Los resultados se ajustan por comparaciones múltiples para evitar resultados falsos positivos.

(c) En función del resultado de la prueba estadística con los datos ajustados, se asigna la ploidía relevante a los cromosomas candidatos que muestran evidencia significativa en contra de la hipótesis nula.

(d) Una vez que se ha determinado la ploidía a nivel de cromosomas completos, se evalúa la ploidía a nivel subcromosómico, para lo cual se dividen las regiones de cada cromosoma en tamaños más pequeños, al azar. Luego, cada región subcromosómica se evalúa para detectar desviaciones significativas respecto de la profundidad de lecturas a nivel del cromosoma completo usando pruebas estadísticas similares a las de los pasos (a) al (c).

En la Figura 13, se muestran resultados representativos de la determinación de la ploidía de muestras de ADN fetal (p. ej., productos de la concepción sometidos a PGS/PGD). En el panel superior, se representa una muestra normal. Al igual que en el caso de las Figuras 11, 12, 15 y 16, la profundidad de lecturas esperada de cada cromosoma se muestra con barras azules horizontales. En este caso, se omitieron las barras correspondientes a los intervalos de confianza. En la parte superior de la Figura 13, se presenta una muestra normal, mientras que, en la parte inferior, se presenta una muestra con muchas anomalías.

Determinación de la ploidía mediante clasificación basada en puntuaciones

Además de analizarse con los algoritmos basados en segmentación que se describieron anteriormente, las muestras de ADN fetal pueden analizarse mediante clasificación basada en puntuaciones. En primer lugar, los datos sobre profundidad de lecturas se transformaron mediante transformaciones de raíz cuadrada o logarítmicas para minimizar los sesgos de varianza. Luego, se aplicaron métodos como los que se describieron en el Ejemplo 4 para determinar la ploidía de cada región evaluada (pueden evaluarse regiones cromosómicas o subcromosómicas).

En la Figura 14, se muestran resultados representativos de la aplicación de un sistema de clasificación basado en puntuaciones a muestras de ADN fetal (p. ej., productos de la concepción sometidos a PGS/PGD). Los puntos verdes indican muestras con ploidía normal, mientras que todos los demás que caen por encima o por debajo de los umbrales de ploidía normal indican algún tipo de anomalía. Específicamente, los puntos azules corresponden a muestras con trisomía, los puntos color cian corresponden a muestras con trisomía parcial y los puntos rojos corresponden a muestras con monosomía.

En resumen, este ejemplo demuestra el análisis exitoso de muestras de ADN (p. ej., productos de la concepción sometidos a PGS/PGD) en busca de anomalías cromosómicas usando secuenciación de genoma completo o enriquecimiento basado en TACS, así como una variedad de enfoques de análisis estadístico.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> NIPD Genetics

<120> ENRIQUECIMIENTO DE REGIONES GENÓMICAS BLANCO PARA ANÁLISIS PARALELO MULTIPLEXADO

<130> B281-0005WO1

<160> 2550

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1
tcttctcgtt caagatgccg 20

<210> 2
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2
aaattacatg caaggctacc ac 22

<210> 3
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 3
acaggaagaa aggggagtta c 21

<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 4
ttcaggttgt gtgatgtgtc 20

<210> 5
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 5
taagcagagg ttttgttgcc 20

<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 6
gtgaagtatt tgctgccacc 20

<210> 7
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 7
atggtcatct caacagcaca 20

<210> 8
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 8
tccactgacg ttgagattcg 20

<210> 9
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 9
cgaacctcct tgacctctta 20

<210> 10
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 10
gttatgttga taggggaagc tt 22

<210> 11
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 11
aagccctcta ctccatctgt 20

<210> 12
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 12
tcagaactcg tcagtggaag 20

<210> 13
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 13
gaagggccag acagcttat 19

<210> **14**
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> **14**
atttgctttg tttttgtccc t 21

<210> 15
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 15
gatcattgct ttgtttggac c 21

<210> 16
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 16
aggagaggaa aaatcttgac c 21

<210> 17
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 17
ctgcctgcag ccattattgt 20

<210> 18
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 18
ccttggggta tgtttgttat gt 22

<210> 19
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 19
actttttctg tatcagtcac gg 22

<210> 20
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 20

ctgcttttgt gtgttccctt 20

<210> 21
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 21
ccagttcctg tttttctgcc 20

<210> 22
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 22
gccttcactg atcctacttt c 21

<210> 23
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 23
ggatatgggg taggtttttg t 21

<210> 24
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 24
actcatagaa ctggggcttt 20

<210> 25
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 25
ctttgtaggt cctccagaga 20

<210> 26
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 26
cctgttttca gtgggttgaa 20

<210> 27
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 27
ccacgttgta cctttccatg 20

<210> 28
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 28
gagattcaaa acagtggtgg c 21

<210> 29
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 29
acaacactgt ccttgggtt 19

<210> 30
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 30
taaatgtcct gtgtgctcgg 20

<210> 31
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 31
gacaggacac atggagagag 20

<210> 32
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 32
aactgatggt gatttgcatg t 21

<210> 33
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 33
ggcttctgga aacatcttgc 20

<210> 34
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 34
caatagaagt agggggtgag g 21

<210> 35
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 35
agctgggatg ggttgtttat 20

<210> 36
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 36
gccagttgtc agaagaatcc 20

<210> 37
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 37
caactgcatt ccaaaacagc 20

<210> 38
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 38
gaagggaaac agtgagaaag a 21

<210> 39
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 39
tcaagcgccg taagtatgta 20

<210> 40
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 40
taaccataac atccagggca 20

<210> 41
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 41
ttgtaagctg gcacactgaa 20

<210> 42
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 42
ttaagaaagt gccgtgttgc 20

<210> 43
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 43
atgggtccat gaagagaagc 20

<210> 44
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 44
agttgtttcc agtactgcca 20

<210> 45
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 45
gtatgctttc aagtgacgcc 20

<210> 46
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 46
gaagacaatg caatgaggtg t 21

<210> 47
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 47
agacccaatg agaacaggaa 20

<210> 48
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 48
tgatggagga agtgtgaagc 20

<210> 49

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 49
tggcttttct gtagtttggg 20

<210> 50
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 50
agcagcaaga gttgagaaga 20

<210> 51
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 51
ggctttgaaa aatcaccatg g 21

<210> 52
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 52
agaggtttcc atcgttgcta 20

<210> 53
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 53
aacagcccca aacttcctac 20

<210> 54
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 54
atcactgcca acaagccatt 20

<210> 55
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 55
tgagttgtgg gggataaagg 20

<210> 56

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 56
tctgggcact ttccttatga 20

<210> 57
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 57
gcagttttga ggggagaaga 20

<210> 58
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 58
ttcatgatgc cacctcctc 19

<210> 59
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 59
gcccaaatac cccttcagta 20

<210> 60
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 60
gcacctcaat cccgtacaat 20

<210> 61
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 61
gcgttttaag cagctgtgta 20

<210> 62
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 62
tctccagatc gaaacagcat 20

<210> 63
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 63
tcattcaaag ccaagatgcc 20

<210> 64
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 64
acacgctaca tagacactgg 20

<210> 65
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 65
caatcgaggt cacattcacc 20

<210> 66
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 66
tgacacgctg aagaaaatag c 21

<210> 67
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 67
ggagggaatg gcagaagtaa 20

<210> 68
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 68
ggattttcag agcagaggtt g 21

<210> 69
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 69
aagagttgcc tgtacccttc 20

<210> 70
<211> 19
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 70
gtctctttac tgggagcgt 19

<210> 71
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 71
acattgcccc tgacaacata 20

<210> 72
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 72
tcattatctg aggagccgg 19

<210> 73
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 73
ggctccataa tcttctgcaa t 21

<210> 74
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 74
cgtacatctg atttgtgggt 20

<210> 75
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 75
tgccactgat gatacaaaag c 21

<210> 76
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 76
gaaacgtgtg gtgtcctcta 20

<210> 77
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 77
agtgtttggg gctctatcag 20

<210> 78
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 78
ctttcccttt tgagtcctgc 20

<210> 79
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 79
tctcgcttac cttgctacat 20

<210> 80
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 80
aaagcgggaa ttggaacttt 20

<210> 81
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 81
ggggaacatt gggaagagat 20

<210> 82
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 82
tctaccagct acaaacccat 20

<210> 83
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 83
tcagccaata cccatagcag 20

<210> 84
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 84
aatcagagga agatgggtcg 20

<210> 85
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 85
gagaactcca ccctgtcttt 20

<210> 86
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 86
gggagtgtgt gaatgtgtct 20

<210> 87
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 87
aagctttaca tcatggcact g 21

<210> 88
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 88
aaaggtccat aggctcacat 20

<210> 89
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 89
ttgaccaatg ccattaagcc 20

<210> 90
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 90
accagggaaa tgttagcttc t 21

<210> 91
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 91
tgctctgtta tggttggagt t 21

<210> 92
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 92
gaagcggcag taattcagga 20

<210> 93
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 93
aactgtgtcc taagcagtga 20

<210> 94
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 94
gtcacctcca gagctttcat 20

<210> 95
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 95
gaacaatgca acctgagaac t 21

<210> 96
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 96
tgattgtcct ctaccatgca t 21

<210> 97
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 97
aggcttgaaa caccaccttt a 21

<210> 98
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 98
ttgatttgtt gggtggttgg 20

<210> 99
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 99
tgccaatctg aggtttttcc 20

<210> 100
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 100
actctgcttt agggcttctg 20

<210> 101
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 101
gcagaaaagc tcccaaacaa 20

<210> 102
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 102
gaaaagaggt ggagagggag 20

<210> 103
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 103
aggacccttt tgctgatttc 20

<210> 104
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 104
ctggcccaag tgcatacata 20

<210> 105
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 105

aaccagagag acaccttgac 20

<210> 106
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 106
tcctccctat ctcctgtgac 20

<210> 107
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 107
actctgccag aaaagcctac 20

<210> 108
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 108
cctttgtctt gaagcctcct 20

<210> 109
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 109
ttgactgagc agagtagagc 20

<210> 110
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 110
ttctacctac aagcaaagag ag 22

<210> 111
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 111
tcaccaacag aggatcaaac t 21

<210> 112
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 112
ccgagggata acatacagct 20

<210> 113
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 113
cactagtcac agaagcaggt 20

<210> 114
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 114
gtagaaaccc cgagacaact 20

<210> 115
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 115
caatttgctg ttcagaggct 20

<210> 116
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 116
tcatgatgtg gcttagtggg 20

<210> 117
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 117
tacacccaca tgcatacaca 20

<210> 118
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 118
gaagtgtgca tgggagagt 19

<210> 119
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 119
tttgggtggc tctatgttag g 21

<210> 120
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 120
ctccttgact catttcccgt 20

<210> 121
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 121
agagtaccac tgccaagaaa 20

<210> 122
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 122
ctgctagtct gtcaggagag 20

<210> 123
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 123
gggcagcagt ataaacatcc 20

<210> 124
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 124
gacattccct tccattgagc 20

<210> 125
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 125
ttcctggtaa atgtgctggt 20

<210> 126
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 126
ggccagattt gcagtgattt 20

<210> 127
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 127
agaatcaaca acaatggcag g 21

<210> 128
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 128
ctctgaggaa agcttgtagg a 21

<210> 129
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 129
aggttttcgt tctgcttcag 20

<210> 130
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 130
cgggtcagtg attctagct 19

<210> 131
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 131
gtcactatgg aatgggggtt 20

<210> 132
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 132
gcttcttccc cgcaatatga 20

<210> 133
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 133
cggttcagag tcaatgccta 20

<210> 134

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

<400> 134
tacccaacaa gccagagaaa t 21

<210> 135
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 135
agagggaaag tgcaaggaat 20

<210> 136
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 136
gtttttcagc acactgtccc 20

<210> 137
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 137
accacattac tcacaaccct 20

<210> 138
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 138
aagccctttt catctccaca 20

<210> 139
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 139
ccagagctga gacaactact 20

<210> 140
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 140
gaagcaattc ctcacaccac 20

<210> 141

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 141
ttcagtcaga atgaggagcc 20

<210> 142
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 142
ctcctctccc ctctgatttt 20

<210> 143
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 143
ttttaaagcg acagtcacac g 21

<210> 144
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 144
tcctctgcct tctacccttt 20

<210> 145
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 145
tgttgtgcct tttgttctgg 20

<210> 146
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 146
ttaggaggta aggctggaaa aa 22

<210> 147
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 147
ctgtcagcaa tttcaggtca g 21

<210> 148
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 148
agacaaaggc ttcacggaac 20

<210> 149
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 149
ttcctctgtg tcttgaaggt 20

<210> 150
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 150
atcaatgcag gtgagtgtga 20

<210> 151
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 151
cactccacat aagcctcaga 20

<210> 152
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 152
aggatgtagt tgggtgagga 20

<210> 153
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 153
cagtcatcac ggggagatac 20

<210> 154
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 154
gacagatatt tgtgcagggt 20

<210> 155
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 155
tcctagccct tacctttcct 20

<210> 156
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 156
agcctgaatg tcactgatca 20

<210> 157
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 157
actcatcact tctggctgc 19

<210> 158
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 158
tcttgtgttt cctgccctat 20

<210> 159
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 159
ttgctgtgga tgagaatgga 20

<210> 160
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 160
tgagggcaga aagaaacaga 20

<210> 161
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 161
ggggtcacac atcacttttc 20

<210> 162
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 162
atagggtcac aatccactgc 20

<210> 163
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 163
atattgagcc ccgcatgtta 20

<210> 164
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 164
ggttgcagga gaaagaacat 20

<210> 165
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 165
tgccatgtaa ttgccaagat 20

<210> 166
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 166
cctgttctcc atccctctg 19

<210> 167
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 167
tcacaaacta cccaacacct a 21

<210> 168
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 168
cagaattagt tggggagctg t 21

<210> 169
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 169
gccatctcct gaaatagtgc 20

<210> 170
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 170
gcaagtgttc ccatctagaa 20

<210> 171
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 171
attgataccc ctctccccag 20

<210> 172
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 172
aagtaagctg tctcctggc 19

<210> 173
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 173
aggttggttg gcatgaagaa 20

<210> 174
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 174
agcagagttt caagacaagc 20

<210> 175
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 175
ttttacacag caggcctctt 20

<210> 176
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 176
gcaactccaa attatcaggg c 21

<210> 177
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 177
cagcaccttc ccttagcaaa 20

<210> 178
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 178
cttgttgtct tgtagccctg 20

<210> 179
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 179
cacagataca gacgtccaca 20

<210> 180
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 180
agctcagcaa ttaaacagtc c 21

<210> 181
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 181
tgttgagagt gccagagatg 20

<210> 182
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 182
cttccacctt ctgccaatga 20

<210> 183
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 183
ttctgacatt tgcaagcacc 20

<210> 184
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 184
ctgttgctag tttcttgggc 20

<210> 185
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 185
ttttccagtc ccagcacat 19

<210> 186
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 186
tctctctctt cctgaaacag c 21

<210> 187
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 187
aacctctgct ttgtgtagtg a 21

<210> 188
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 188
gagagaatgc aaggttcagc 20

<210> 189
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 189
tacagcatca aagaggaagc 20

<210> 190
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 190

gaggggatga ggggaaaaag 20

<210> 191
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 191
catgacctct gacggatctg 20

<210> 192
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 192
aggcaatgag gtcaaggac 19

<210> 193
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 193
atgatggccc caacttcttc 20

<210> 194
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 194
ttctagacac tgagggagca 20

<210> 195
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 195
aacgctacac tttacgagct 20

<210> 196
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 196
tcaacactac ctgccaatca 20

<210> 197
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 197
tgccgacaca aaagaatgc 19

<210> 198
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 198
aaagtgttcc tccctgctg 19

<210> 199
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 199
aggagcaaaa tagtctggct 20

<210> 200
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 200
accactcttg aatcattgca g 21

<210> 201
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 201
ccagccaatt ttctctttcc c 21

<210> 202
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 202
actgtcccta ctgccaattt 20

<210> 203
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 203
atctggtttg aacttgccaa c 21

<210> 204
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 204
cactctgaat agctctcccc 20

<210> 205

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 205
ttatccggga cagtttcagg 20

<210> 206
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 206
gaatcttttg gcccacactg 20

<210> 207
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 207
gtcagacaca cttagctggt 20

<210> 208
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 208
acacatttca ccttcaccct 20

<210> 209
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 209
gcactaatcc aggggcttaa 20

<210> 210
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 210
ccccttacca ccacttctac 20

<210> 211
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 211
ttcagatccc ttaagcacgc 20

<210> 212

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 212
acctaaggcc tcaaattcca 20

<210> 213
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 213
cagaccacgg gcataagaaa 20

<210> 214
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 214
tggatgtgtg gatttggaga 20

<210> 215
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 215
ctggctgtct tctgggaaa 19

<210> 216
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 216
caagcagaac tgagaagagt c 21

<210> 217
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 217
agtggaacga ggattgtgtt 20

<210> 218
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 218
ctcccatctg aaactgctga 20

<210> 219
<211> 19

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 219
acatcacaac caccctgac 19

<210> 220
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 220
gtgttgacct gatttgccaa 20

<210> 221
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 221
gaacaaagag gaacagagcc 20

<210> 222
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 222
ttcatgattc cagggtcctc 20

<210> 223
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 223
ggacggattt agtgtacatt gg 22

<210> 224
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 224
tttccttcca acaccacaga 20

<210> 225
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 225
tccttagggt tctgcgaaat 20

<210> 226
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 226
ggaaactccc tgccttctac 20

<210> 227
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 227
tcttccaaac accaggtcta 20

<210> 228
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 228
actcaatgga aggaagggc 19

<210> 229
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 229
aaggacttgt gctgtattgc 20

<210> 230
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 230
gacgggagcc agtattctac 20

<210> 231
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 231
gggattgaga gcttggttct 20

<210> 232
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 232
ctccccacca agatgttcaa 20

<210> 233
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 233
gttttgggtc atgcagtgtt 20

<210> 234
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 234
gacaaaaaca cttgccagac 20

<210> 235
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 235
aaccatggct ttgcaagtac 20

<210> 236
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 236
ggaaccctct gctattttgc 20

<210> 237
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 237
tactccttgt gtgaacccct 20

<210> 238
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 238
acctttaccc cataccatcc 20

<210> 239
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 239
cattcctttg gttggtgtcc 20

<210> 240
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 240
ctaatgggcc tgttgttcct 20

<210> 241
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 241
caacctacct gcccatagtt 20

<210> 242
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 242
cgtagcaaat tatggcgagg 20

<210> 243
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 243
ggtcagaagg gaaagggttc 20

<210> 244
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> **244**
ccagattaaa acgtggtgcc 20

<210> 245
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 245
cccacaacta taggtcgcat 20

<210> 246
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 246
agttgttcca tttgtaccag c 21

<210> 247
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 247
ttggctgcac tttgagtca 19

<210> 248
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 248
cagatggccc attgtaacaa 20

<210> 249
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 249
tattgaggtt cccgtgctg 19

<210> 250
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 250
agaatgtgaa gtggctccat 20

<210> 251
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 251
tttgggtttg tgtgtgtgtg 20

<210> 252
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 252
aggaatctct ctctgccaag 20

<210> 253
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 253
tcttcaaggc aggtcatagg 20

<210> 254
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 254
gaaacctaag acgttccact g 21

<210> 255
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 255
gagtgaaggg attggagcaa 20

<210> 256
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 256
atgtctcagg ctaggtgttc 20

<210> 257
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 257
acactcacaa agcccagtta 20

<210> 258
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 258
gtgcagactc atgttatggc 20

<210> 259
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 259
aggatctcaa agcaccacag 20

<210> 260
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 260
aacgggaaga gggaaacttt 20

<210> 261
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 261

atgttcaaca gagtcaggct 20

<210> 262
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 262
cagtaacagt ccagggtctt 20

<210> 263
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 263
agtctgggag cctagaatca 20

<210> 264
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 264
cattgtagtt tcaggacacc aa 22

<210> 265
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 265
accacagaat gacttgcagc 20

<210> 266
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 266
tttcacgtgt aacaggagca 20

<210> 267
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 267
tgctacaggg aaaatggtct 20

<210> 268
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 268
tccactgctt agtttgcctt 20

<210> 269
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 269
acaggtgggg agaaaaggta 20

<210> 270
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 270
ctgccactac tacacagcta 20

<210> 271
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 271
atgggtctct ggaatgcatg 20

<210> 272
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 272
agttctccac agcacatcat 20

<210> 273
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 273
tctttcatct cagctctgca 20

<210> 274
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 274
ccgaacagta ttttgagggg 20

<210> 275
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 275
tttggctgtt tcctgtttcc 20

<210> 276
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 276
acctaacttg ccttgtcctt 20

<210> 277
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 277
acaggagaac aagcagcata 20

<210> 278
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 278
cagcctagta tatgggaacg t 21

<210> 279
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 279
acccatatgt agtatcgctc ttg 23

<210> 280
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 280
tatgggtttt tctgctccac t 21

<210> 281
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 281
aaatgtgagg gagagtcgtc 20

<210> 282
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 282
gcaggaccct tcagcatta 19

<210> 283
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 283
gactggatga tgcaaaggtg 20

<210> 284
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 284
aacatttgca gggggatcaa 20

<210> 285
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 285
aaagatgcct ccttgtgtct 20

<210> 286
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 286
aagttatctg cccagggaaa 20

<210> 287
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 287
tcctggctag ttttgctgaa 20

<210> 288
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 288
ctccttgctt gcctttacac 20

<210> 289
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 289
agccttaatt ccccatgcat 20

<210> 290

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 290
tttttctgtg gagtgtggct 20

<210> 291
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 291
aaagagtcaa ccatgcactg 20

<210> 292
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 292
ggtgaagcag cctgaataaa 20

<210> 293
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 293
tctttgtacc aagctgcca 19

<210> 294
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 294
gcttctactt tcccctccag 20

<210> 295
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 295
agaaaagcca acctcctctt 20

<210> 296
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 296
ccagggtact aaaaggggac 20

<210> 297

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 297
ttgtgggtca atgtcaacac 20

<210> 298
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 298
agaaaaggtg gaggaaggga 20

<210> 299
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 299
ggagttgttt acaggtggac t 21

<210> 300
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 300
tagcttccaa ttcacaggtc a 21

<210> 301
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 301
ttaaatgcgc caagtcccta 20

<210> 302
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 302
atttcctggg tcaagctctt 20

<210> 303
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 303
cttggaccag gaatgctcta 20

<210> 304
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 304
aggcagtcag atccacctat 20

<210> 305
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 305
aaaattgcct gctgtttgga 20

<210> 306
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 306
gcaccatcat gaaacctcct 20

<210> 307
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 307
ataggccagt ctcaggtaga 20

<210> 308
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 308
agattgcagc ctacccaaag 20

<210> 309
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 309
ttgactgaag tgttccaggt 20

<210> 310
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 310
gcttctttca accatccacc 20

<210> 311
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 311
gcagcactca actattccac 20

<210> 312
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 312
caggagttat ggcaccagtg 20

<210> 313
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 313
gagagtgtgg aggcagaaaa 20

<210> 314
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 314
gcccaactta ttttccagct 20

<210> 315
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 315
tcaagcccct tagattgaac a 21

<210> 316
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 316
gctgggcatg tagaactcaa 20

<210> 317
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 317
gggaaattgt caagggcttt 20

<210> 318
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 318
cttagttgct gttgtgcttc t 21

<210> 319
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 319
agttgtagct gtatctgggt 20

<210> 320
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 320
agctgagtca tgtttaaggc 20

<210> 321
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 321
caattcagac tttgcccaaa c 21

<210> 322
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 322
caatcattcc cacagttcca a 21

<210> 323
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 323
ctgtgatggt ccattcaagg 20

<210> 324
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 324
tagctggaaa ttgcaaggag 20

<210> 325
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 325
tctgttcacc tgagccttt 19

<210> 326
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 326
taacttggac tgtgaaccca 20

<210> 327
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 327
cgcaacagga tgaaggaaat 20

<210> 328
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 328
gactcacact ctgaaagcct 20

<210> 329
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 329
aatttaggta gcactgaccc c 21

<210> 330
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 330
ctggggaatt aggaagcaga 20

<210> 331
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 331
atgacaaggc tggctcatc 19

<210> 332
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 332
ttagttttgg catgtggtgg 20

<210> 333
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 333
tggtgaggga gtgttctttt 20

<210> 334
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 334
tcattggggg agtcattcac 20

<210> 335
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 335
gaagtggtgt gatgagggtg 20

<210> 336
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 336
aagttaggcc ctgttaagca 20

<210> 337
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 337
tgttggtcgg agtcagaaat 20

<210> 338
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 338
gtaaaagagg ttgggatgcc 20

<210> 339
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 339
cgttggacat ggatcatacc 20

<210> 340
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 340
tcacaacaag ggaaatagcc ta 22

<210> 341
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 341
tagtcaggta aacaacgcct 20

<210> 342
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 342
tctgtttctt gtttggctga g 21

<210> 343
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 343
acataggtca cacaaagggt 20

<210> 344
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 344
gtgtgacact tttctgcctt 20

<210> 345
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 345
ctggaaatag aaggcctttg c 21

<210> 346
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 346

tcttggtctg ggaataagcc 20

<210> 347
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 347
tgcccctatg aacaacagaa 20

<210> 348
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 348
tgaacgtctt gcttacccac 20

<210> 349
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 349
gaaggaaggc agaggtcaa 19

<210> 350
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 350
cttccacaaa gtcctgcaac 20

<210> 351
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 351
atgtgaacca ttgagaggca 20

<210> 352
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 352
aagagaaact accctggcaa 20

<210> 353
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 353
gcatgtagtt cagttcaggc 20

<210> 354
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 354
atgaaatgta atggggtgcg 20

<210> 355
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 355
ttttggcagt gatgaccttg 20

<210> 356
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 356
ttcttggctt ttctgaccct 20

<210> 357
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 357
ttgagaaaga ccccaacaga a 21

<210> 358
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 358
gaaaataaca cagtagggat gc 22

<210> 359
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 359
gaatggagag gcagttttca 20

<210> 360
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 360
caccctttc ctgttttgca 20

<210> 361
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 361
agaagaaact tgcagtgttg g 21

<210> 362
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 362
tgcagcatta ttctttctgg g 21

<210> 363
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 363
acacacatat tagggaacag c 21

<210> 364
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 364
gagtgtaggt gcttgggtat 20

<210> 365
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 365
ccttagaatc ctagcgcctt 20

<210> 366
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 366
tcatgaggtt gccagtgttt 20

<210> 367
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 367
ccccatacat catcacatgc 20

<210> 368
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 368
gggtaatgct ttcttgggga 20

<210> 369
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 369
agttgagaag ggaaggcaag 20

<210> 370
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 370
ctcctggtgg cttatttttg a 21

<210> 371
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 371
tctggatttt ggctactcat ga 22

<210> 372
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 372
gtagtcctcc tttgcccttc 20

<210> 373
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 373
gacatgcaca gatcgaaacc 20

<210> 374
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 374
cgcatttgac aacagggatc 20

<210> 375

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 375
aagccacctg ttctctctca 20

<210> 376
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 376
attccaacca ttccgacacc 20

<210> 377
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 377
aaagaaaatg gtgaacgtgc 20

<210> 378
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 378
tgatcagggc tttagaggtc 20

<210> 379
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 379
actccctatt gttctcccct 20

<210> 380
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 380
ctccttgaca gatgtgaccc 20

<210> 381
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 381
ttttggagtc tgagccacaa 20

<210> 382

<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 382
ttgaagtccc gttgctgat 19

<210> 383
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 383
ttggggtcag ttctaacagt 20

<210> 384
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 384
ttttcaccac ctcttccctc 20

<210> 385
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 385
acctgaccac aagctttaca 20

<210> 386
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 386
cacatattgg cgcacagtac 20

<210> 387
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 387
gccatgcacc gatgaaaaat 20

<210> 388
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 388
ttgtgaggag atttctgggc 20

<210> 389
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 389
cacactaaga gcactgggaa 20

<210> 390
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 390
atgacctagc acatcttccc 20

<210> 391
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 391
acattttccc cattccatgc 20

<210> 392
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 392
gtctgtcaac cacactttgc 20

<210> 393
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 393
ctgtctctcc ttttgccaaa 20

<210> 394
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 394
agtaacctgc gactctcagt 20

<210> 395
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 395
tagcatttaa ggagtgggct 20

<210> 396
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 396
ggcctcctca gtgatttgaa 20

<210> 397
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 397
ctttctttgc ctcccctgta 20

<210> 398
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 398
acttccattt gtgtcaacgg 20

<210> 399
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 399
tcttgctttg ggttagaggg 20

<210> 400
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 400
aaccacacct ccacaagaaa 20

<210> 401
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 401
caagatatga gggaggggaa 20

<210> 402
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 402
tctaacctgg gccctttctt 20

<210> 403
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 403
tgcccttcca gaactgtaaa 20

<210> 404
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 404
gccaggtcac ttaacaaagc 20

<210> 405
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 405
caataaggcg ccaagttcg 19

<210> 406
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 406
gtcatcaggg gagcaaatgt 20

<210> 407
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 407
aacatgcaat ccctggaatt c 21

<210> 408
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 408
agttgtttca ggacaggatc t 21

<210> 409
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 409
tcctcctgcc tttaataagc t 21

<210> 410
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 410
ttacaaggca tctgacagga a 21

<210> 411
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 411
ttactggtag gtttgagcac a 21

<210> 412
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 412
gagctacgtt ctttctcatc ac 22

<210> 413
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 413
caccaattaa agtgtgctgc a 21

<210> 414
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 414
tcccttccaa agtgccttat a 21

<210> 415
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 415
tggttggttt gggatacttg a 21

<210> 416
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 416
gaacccaaat cgatcatgca t 21

<210> 417
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 417

agagttaaac gtgcaatgtg g 21

<210> 418
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 418
gttcgttggt catagttgtt gt 22

<210> 419
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 419
agtttagcca aaggattcag c 21

<210> 420
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 420
tcaaccattt agaaccacct tg 22

<210> 421
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 421
aatgtccact ttagcggaga g 21

<210> 422
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 422
ggagtattct gttcatgttg gg 22

<210> 423
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 423
tttctagaat tgaggaaggg ca 22

<210> 424
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 424
aggataagac gaggcatcaa t 21

<210> 425
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 425
ttctgtgttg acatgtacct ct 22

<210> 426
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 426
tccaacattt ctctctgtcc c 21

<210> 427
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 427
ataacgtgta ctcctcagcc 20

<210> 428
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 428
gcacttggag gatgtaaaga c 21

<210> 429
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 429
tgtatgcttt aggacccagt t 21

<210> 430
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 430
aactccacag gaatctttct ga 22

<210> 431
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 431
catttctcct gggaccgaat 20

<210> 432
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 432
ttctgaagct gacgaaattc c 21

<210> 433
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 433
gttgcttagt ccttgcttca c 21

<210> 434
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 434
aggtcattgg tctgcagtta t 21

<210> 435
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 435
agcatttaga gaacagcagt c 21

<210> 436
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 436
gtgtaagaag tggttgggtt t 21

<210> 437
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 437
aaaggcagag cagtgtattt ag 22

<210> 438
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 438
agacaagaga acaatcaggt ga 22

<210> 439
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 439
caaagaagct ctaggacagg a 21

<210> 440
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 440
tggtggagga aatcaatgtt g 21

<210> 441
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 441
cacaagggag gaaacgttct 20

<210> 442
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 442
tgagatttag tgccagctag a 21

<210> 443
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 443
aggattagtt tggctcctca g 21

<210> 444
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 444
cctgcactat ttcctcaaag c 21

<210> 445
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 445
caatttcctt ctcactgagc c 21

<210> 446

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

<400> 446
acgcttccca aatctatctg g 21

<210> 447
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 447
cttatttgtg tgcccaatac ca 22

<210> 448
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 448
ttgcagcagg aacaccataa a 21

<210> 449
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 449
ctgttcatgt tgctaccaca g 21

<210> 450
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 450
ctgccttaga ttcactttcg g 21

<210> 451
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 451
ccatctgtga ggtcttcttt g 21

<210> 452
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 452
tccttggttg tgtatttagc c 21

<210> 453

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 453
agactcaact cacattggcc 20

<210> 454
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 454
ggtctgactc tgtggtttgg 20

<210> 455
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 455
tttcatttca tcctgcccat g 21

<210> 456
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 456
ttctgttatt cgccatcagt c 21

<210> 457
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 457
gaattgggaa cttgggaagc 20

<210> 458
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 458
gaactttgga gaggacagtg t 21

<210> 459
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 459
aactgtcatg tgtgtctgct a 21

<210> 460
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 460
tgattccttc cacctaccaa a 21

<210> 461
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 461
gccaaggtcc attatctcaa g 21

<210> 462
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 462
gaacctgcat tgtcattctc t 21

<210> 463
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 463
aagaacatca acaaactcca gg 22

<210> 464
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 464
tcaattctct ttcacacgtg c 21

<210> 465
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 465
aggtgctgga tcttgaattc a 21

<210> 466
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 466
tccctctacc cgaatctctt a 21

<210> 467
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 467
tgggtttaaa ggacactagc a 21

<210> 468
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 468
cgaaggtcac acagtttagt c 21

<210> 469
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 469
atgtgccttg ttgattgatg g 21

<210> 470
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 470
agatggtatg tcacaaagca c 21

<210> 471
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 471
acactttgga gagcttcaga t 21

<210> 472
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 472
gtgcccagaa ttatttgtgt ct 22

<210> 473
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 473
gctctcttgt ggaaacgatt a 21

<210> 474
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 474
agtttgtttc tctggcctac t 21

<210> 475
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 475
accacctcaa agatttcatg g 21

<210> 476
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 476
gtcttcatct atttcgtgag cc 22

<210> 477
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 477
tcatcccaga ttcagaatgc c 21

<210> 478
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 478
cgttcaatga agtcccttgt c 21

<210> 479
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 479
ttcacaagaa ctctgctgga t 21

<210> 480
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 480
gaagccttct agtgggacta a 21

<210> 481
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 481
gttagggtca tgggtcactt t 21

<210> 482
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 482
gcctttgtag agtggacttc t 21

<210> 483
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 483
ggcttcttga tactgctttc c 21

<210> 484
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 484
aggtgtgcaa tactcaagga a 21

<210> 485
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 485
aaggtcttag gagtgaggac a 21

<210> 486
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 486
tcgtgctatt tcagtcagat ct 22

<210> 487
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 487
tgtccagccg taacatttca t 21

<210> 488
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 488
aatggacatc tttcaggtct g 21

<210> 489
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 489
tcaaattggg atcgcattag g 21

<210> 490
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 490
atgcctgggt ttattcatct tg 22

<210> 491
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 491
ggagaagttt gggtttgatc c 21

<210> 492
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 492
tgataggagc catcagttct t 21

<210> 493
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 493
agcagatgtt gttagctttc c 21

<210> 494
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 494
ttctctgtca cttccatgag g 21

<210> 495
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 495
ccagtaactt attctgccag ag 22

<210> 496
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 496
tgagagacaa gctgcattac a 21

<210> 497
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 497
gcacagaaat tacagttcat gg 22

<210> 498
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 498
gctctcgtat ctgacagtga a 21

<210> 499
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 499
caggcatctt ggtttgtagt g 21

<210> 500
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 500
cgtgatgaac agtgatgact t 21

<210> 501
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 501
cgccatttgt tctcctattc a 21

<210> 502
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 502

ttcgttagct actgggtact c 21

<210> 503
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 503
ccacccttta cacctatcca a 21

<210> 504
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 504
agagtgcaca aaggagaaga c 21

<210> 505
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 505
tctactgtgt caaagcagat tg 22

<210> 506
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 506
ttcttcctag ccttcctttc c 21

<210> 507
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 507
tctctggctg tgcagtaaat t 21

<210> 508
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 508
aaactcccag ctttaatccc t 21

<210> 509
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 509
aagaatgggt gagttgggtt c 21

<210> 510
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 510
ggaaactgaa ttgccaagtc t 21

<210> 511
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 511
ctcccaactt ttatgcagcc 20

<210> 512
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 512
gctcagggaa tatcttggga a 21

<210> 513
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 513
acattcagca agtaggaagg a 21

<210> 514
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 514
cccagaagag cagtaacaac 20

<210> 515
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 515
gaaaaagggg gataggcatt 20

<210> 516
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 516
cccaacaact gcaataaaag g 21

<210> 517
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 517
accgaaattg cttgctctta 20

<210> 518
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 518
ccttagtgtg acaggacagg 20

<210> 519
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 519
ccaagacaac taggccaatg 20

<210> 520
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 520
gaagagatga tgcaaaagag c 21

<210> 521
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 521
tccaagcaag ggatctcttc 20

<210> 522
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 522
gaatggtcag ggaagggttt 20

<210> 523
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 523
agtcttcagc catcttcctg 20

<210> 524
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 524
gcatttccag gctttacaag t 21

<210> 525
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 525
ctctctctcc ctggtcagat 20

<210> 526
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 526
cagcaattct caggctcaga 20

<210> 527
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 527
tctgaaacaa agcctcctta g 21

<210> 528
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 528
aggataaggt ttcccatgct c 21

<210> 529
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 529
atgtatctga aggagctctg c 21

<210> 530
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 530
ggccttcatc acaaacaaca 20

<210> 531

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 531
tgtgtcccat ctacaaagcc 20

<210> 532
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 532
tccttgaact ctttccaagc 20

<210> 533
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 533
tgttttcctg tccaagtcca 20

<210> 534
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 534
cagcatccat cgctcgaaa 19

<210> 535
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 535
ggtattggtg ggggaaatga 20

<210> 536
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 536
gcactgctgt aaaagatcta tgag 24

<210> 537
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 537
actcaaaggc acatttcgc 19

<210> 538

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

<400> 538
attctattcc gatcacagcc tt 22

<210> 539
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 539
ctacctgaca aatggagctt 20

<210> 540
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 540
gaaatggcca tgtgtactga g 21

<210> 541
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 541
gaagcctctc aagctacaag 20

<210> 542
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 542
gaatgagatt agggagcaaa gt 22

<210> 543
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 543
ggaagtaaga agagtgctgc 20

<210> 544
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 544
gctcctgatt gaagaagtgt 20

<210> 545
<211> 19

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 545
ctgctccttt gtctcctgt 19

<210> 546
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 546
taaggtgaga gtgtgaggaa g 21

<210> 547
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 547
ccaggggaac atttactcag a 21

<210> 548
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 548
agggtacatg taaggcagct 20

<210> 549
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 549
ttctgtggca ttgtgtcttg 20

<210> 550
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 550
ccccaaattt accccactct 20

<210> 551
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 551
atccctagca ctttcaggac 20

<210> 552
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 552
ttaccaatcc atccagcctg 20

<210> 553
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 553
agaagctaaa caggttgccc 20

<210> 554
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 554
cataagagca cagccaagat 20

<210> 555
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 555
tgtcctgcca cttttacatc 20

<210> 556
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 556
gagctaagca gaacctaagg a 21

<210> 557
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 557
ttaagcaaca ggaacctacc c 21

<210> 558
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 558
gccaagggta atcatagcaa c 21

<210> 559
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 559
tcataatgaa acccttgctg c 21

<210> 560
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 560
aatcctagtg catgagactc c 21

<210> 561
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 561
tactgcctgc atcattacca c 21

<210> 562
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 562
attaacaatg aggagccagg t 21

<210> 563
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 563
gagagatggt tgagaaatgc c 21

<210> 564
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 564
actacaacca ccaattacag c 21

<210> 565
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 565
agtgacattt ccaagggctt t 21

<210> 566
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 566
ggagatggga agacgattag a 21

<210> 567
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 567
agtctttcag tcttacatgg gt 22

<210> 568
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 568
tagtttctgt gatcctggca g 21

<210> 569
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 569
tttctcccag ctgttcctag 20

<210> 570
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 570
tacggaactt cgaatcaact c 21

<210> 571
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 571
tcaagtcacc ctcattgtag g 21

<210> 572
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 572
tgtaacgtgg atgtgagatt g 21

<210> 573
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 573
ttgagctaag tctgcatcac t 21

<210> 574
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 574
ctagagaaag caacgcctaa g 21

<210> 575
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 575
agcaccttcc atagcttctt t 21

<210> 576
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 576
gtgtcttctg atggccaaat g 21

<210> 577
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 577
aatcaggtga aaggtacctc c 21

<210> 578
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 578
ccttcacaat tcagggaaca a 21

<210> 579
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 579
tggacccagt tctatgcaat t 21

<210> 580
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 580
aatgaccctt acaactccga a 21

<210> 581
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 581
tttgggaagt gattgtgaag g 21

<210> 582
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 582
tcagctgcat agaccttgtt t 21

<210> 583
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 583
tcatttgttc tcattacggg c 21

<210> 584
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 584
ttctacctgg gttctcttgg 20

<210> 585
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 585
taacttcctg agcacacatc a 21

<210> 586
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 586
gggtaaattc aggaatgcac a 21

<210> 587
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 587

atttcttctg gtgagtttgc g 21

<210> 588
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 588
cctcttcctg acatgttgtt g 21

<210> 589
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 589
gttggtgcca gattgtaact t 21

<210> 590
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 590
gcctggctca ataatagtcc t 21

<210> 591
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 591
atgttgcctt ctctacgttt g 21

<210> 592
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 592
gagtggagcg ctacctttat 20

<210> 593
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 593
agaatgggaa atgggaagga 20

<210> 594
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 594
cacaatacat gggctgcttt 20

<210> 595
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 595
ccactccaac tctgctttta c 21

<210> 596
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 596
gatgtggatt gtctttgttg c 21

<210> 597
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 597
agcctttcat tgcacatttc ag 22

<210> 598
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 598
tcccaccaca agaccaattt 20

<210> 599
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 599
gaagataggt ggtggagttc a 21

<210> 600
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 600
ctgtttgaat gaagttggct g 21

<210> 601
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 601
tatacatggg tgggatttgt c 21

<210> 602
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 602
tttgtgatgg accatctaac c 21

<210> 603
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 603
gaagatctgg tgtcccacta 20

<210> 604
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 604
atctgaagat ctccgtggta 20

<210> 605
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 605
atgtatgaac catttcctgc t 21

<210> 606
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 606
agcacagaat tgaatgaagg aa 22

<210> 607
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 607
gcatgagtaa ggctgaagtg 20

<210> 608
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 608
aaaggcttat attgcttttg aatc 24

<210> 609
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 609
ttgctgttgt tgggatcaag 20

<210> 610
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 610
gcttctgcat ccacctatct 20

<210> 611
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 611
aaaagctgcc taaaatgcca 20

<210> 612
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 612
agtcagcaag ttagcagaaa 20

<210> 613
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 613
cccacattta tcccttgtcc 20

<210> 614
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 614
tgtctgattc catctttccc 20

<210> 615
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 615
cagccaccaa aacacaatg 19

<210> 616

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 616
aaggcctgtt ttgtgtgtag 20

<210> 617
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 617
acagctcaca gatctttaag c 21

<210> 618
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 618
ggcattataa agagatagct cca 23

<210> 619
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 619
tgtttttcct tgccctgtaa 20

<210> 620
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 620
taaccagatg aatgagggca 20

<210> 621
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 621
caacaagcca aaaccacatc 20

<210> 622
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 622
gttggttctt gaagacctga 20

<210> 623
<211> 22

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 623
tgtggtaagt agtctctaaa ga 22

<210> 624
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 624
accaaatttc cagatcacgg 20

<210> 625
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 625
aatgaatggt catggctcac 20

<210> 626
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 626
gccctgaagc acattaaagt 20

<210> 627
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 627
gcctccaggt ttatgacaac 20

<210> 628
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 628
cagctctatt ccccttctga 20

<210> 629
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 629
ccttggaagg gaaagttgat 20

<210> 630
<211> 18
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 630
gtcccaccct gctcttag 18

<210> 631
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 631
cagagtaaga cagtgggaca 20

<210> 632
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 632
aagtgtggtg cataaaggat 20

<210> 633
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 633
ctgtaagaag gagggtttgg 20

<210> 634
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 634
gaggttgatg agaggtaggg 20

<210> 635
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 635
agccagggat attgttgaag 20

<210> 636
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 636
caggtaagtg tgtgttccag 20

<210> 637
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 637
ttgatttcca tgcagaaggg 20

<210> 638
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 638
taatttggcc ttaggggttg 20

<210> 639
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 639
tccataaaag gtgcttaaag c 21

<210> 640
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 640
ttgtatcaca ccatcgtgga 20

<210> 641
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 641
actgctgaga acaatcatgc 20

<210> 642
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 642
ggtgtggaga atttgtttgc 20

<210> 643
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 643
tgatattagg cggtggctta 20

<210> 644
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 644
tctcacctaa aatctggggc 20

<210> 645
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 645
aggactgtga cactttatct tt 22

<210> 646
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 646
atgcgaggta gaaaatgaga g 21

<210> 647
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 647
tgtggcttta aggttctgaa g 21

<210> 648
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 648
tcgttgctat tctgctttga 20

<210> 649
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 649
tccctttgt ggtttcttgg 20

<210> 650
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 650
ttgccgcact cttcattaat 20

<210> 651
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 651
actggcttct cctcattagt 20

<210> 652
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 652
actgatttgc catgtagagc 20

<210> 653
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 653
gaatgtcata ttgcctgcca 20

<210> 654
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 654
tcactcgctt agaatgttgc 20

<210> 655
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 655
accattaact tcctgcaaac t 21

<210> 656
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 656
taaagcccca taccaggatt 20

<210> 657
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 657
ccaaaaatca cccatatgcg 20

<210> 658
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 658

ataacccagg tgcttcaaag 20

<210> 659
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 659
tccacagcag aagtaacga 19

<210> 660
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 660
aggaaagcta tgaagaaagg g 21

<210> 661
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 661
agctccagag tgtcagtatt 20

<210> 662
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 662
ttgatttcca gcactgaact tt 22

<210> 663
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 663
tgtttgattt ttcaggctga 20

<210> 664
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 664
ctggtcattc ctgagtgtct 20

<210> 665
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 665
tcctgtttta cacttttcta actt 24

<210> 666
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 666
acctcaacct gttttagcac 20

<210> 667
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 667
cagtgtgtgt catgccaaat 20

<210> 668
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 668
ggtctatgtt aatcttgggc c 21

<210> 669
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 669
agccagtctg tatctaaagg t 21

<210> 670
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 670
actcttgggg tttcttcagt 20

<210> 671
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 671
cgaaccaaaa gcaaaatcct t 21

<210> 672
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 672
aatctatgga ggtcactggg 20

<210> 673
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 673
aggtccttgt agtttgcttg 20

<210> 674
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 674
gtgagagcca atagagtgtg 20

<210> 675
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 675
gcatggtgtg tgaaagtgat 20

<210> 676
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 676
atgctgcttt tgactgatgt 20

<210> 677
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 677
cgaagctgta ttcctgtctc 20

<210> 678
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 678
atggactaac tggagagcg 19

<210> 679
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 679
atgtcctgcc agtaaacaca 20

<210> 680
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 680
tgccactaaa cacctaagga 20

<210> 681
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 681
ttggaaattt tggggtcagg 20

<210> 682
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 682
ttctgacctc ccttactgag 20

<210> 683
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 683
tatgtgcttg cgatgtgtt 19

<210> 684
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 684
gaaccttagg gccagtctat 20

<210> 685
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 685
agaacctgat gtgttttcct c 21

<210> 686
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 686
atgtgagaga agcaaaaccc 20

<210> 687

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 687
gtagttgtct tgagggcttt 20

<210> 688
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 688
cctggtcaac aacatatggg 20

<210> 689
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 689
agaatattgc atttggccag a 21

<210> 690
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 690
aaagctatgc aaatagtggc a 21

<210> 691
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 691
agttcccaac agaggctaat 20

<210> 692
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 692
agttataggt gaggaagggc 20

<210> 693
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 693
cactgcaaaa gaaggaggtt 20

<210> 694

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

<400> 694
tctcaacatc gctgatctag t 21

<210> 695
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 695
aggtagctgg aaaaggagaa 20

<210> 696
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 696
tgaaattgcc cagaattgag t 21

<210> 697
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 697
attttcctgg acttctgaca 20

<210> 698
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 698
tgttattcct cttcctgtcc a 21

<210> 699
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 699
taaccacaca actacagctt 20

<210> 700
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 700
attcaaaatg gggacgagag 20

<210> 701
<211> 19

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 701
tcccagtttg ctactctgg 19

<210> 702
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 702
tctcattatg tgaagattgc tttc 24

<210> 703
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 703
ttaagattaa gcagtcttct tgg 23

<210> 704
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 704
caacagatct gattctgccc 20

<210> 705
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 705
catgtgtttc aaagttggct 20

<210> 706
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 706
actatagcat tagggtgagg g 21

<210> 707
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 707
gagatttgga catgctttca 20

<210> 708
<211> 19
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 708
cccaccacca gttgtcatc 19

<210> 709
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 709
gccactcact tcctagataa t 21

<210> 710
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 710
acagtatctc agggccttat 20

<210> 711
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 711
tcagtagttc ctcagatgct a 21

<210> 712
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 712
aatgcatgaa agtccaggaa 20

<210> 713
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 713
acatgcactc ttgtcttatg c 21

<210> 714
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 714
cacatatact ggctttctgg tc 22

<210> 715
<211> 19
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 715
gcacatgtca ttagcaggg 19

<210> 716
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 716
acatgctcaa ttatggagcc 20

<210> 717
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 717
acaaagacag gaatagggct 20

<210> 718
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 718
caatctgctg acttgcttct tttc 24

<210> 719
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 719
ctttggctca gaatcttcca a 21

<210> 720
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 720
tgtatgagga ccagcagtaa a 21

<210> 721
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 721
tcttttcccc ttgtgcatag 20

<210> 722
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 722
gcttagtgtg tgtgatccgt 20

<210> 723
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 723
actcaccttt cccaagaaga 20

<210> 724
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 724
tggtagtggg aagaggttga 20

<210> 725
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 725
gcatggagaa caaaagctga 20

<210> 726
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 726
tgtgagcaag aaactgaagg 20

<210> 727
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 727
agtatcactt gtccagctca 20

<210> 728
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 728
cacaggacta ggtaggcttt 20

<210> 729
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 729
gtgttaacag ctttcccttc a 21

<210> 730
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 730
tcatgtacag aaagaattag cct 23

<210> 731
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 731
agaggccaag tgaccaaata 20

<210> 732
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 732
aagccagtaa ttcatcttcc c 21

<210> 733
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 733
ccatgacata acacatcacc a 21

<210> 734
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 734
atagatttcc tcctgggctg 20

<210> 735
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 735
ccacctctgt acccactatc 20

<210> 736
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 736
ttccctggaa gatagccaat 20

<210> 737
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 737
tggacacgta aaagaaggtg 20

<210> 738
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 738
ctgagaacct tgtccaactg 20

<210> 739
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 739
tttcgctagt ctttgcactt 20

<210> 740
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 740
gcggcaataa ttgtcacaaa 20

<210> 741
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 741
cagaaatgtg tcaggctaca 20

<210> 742
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 742
aactcttcat tttgacgggg 20

<210> 743
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 743

tgggttgtgc tgttgtttag 20

<210> 744
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 744
gctcagctcc tttcatctg 19

<210> 745
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 745
aggacattca gcctatttgc 20

<210> 746
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 746
acacagtatc aaggtcaaca 20

<210> 747
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 747
gcagaaccac agtctatgag 20

<210> 748
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 748
aatgctccaa gttattccag a 21

<210> 749
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 749
aagagagaag cgacaaaacc 20

<210> 750
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 750
aatgagaagg aattgggtgc 20

<210> 751
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 751
aatgaagtgt tagggccatc 20

<210> 752
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 752
gctcatcaca gtttaaggag t 21

<210> 753
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 753
atgtggaagc aagagaaagg 20

<210> 754
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 754
tgaaaggtga agtggctttt 20

<210> 755
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 755
gtaagtaagg ggtcctagct 20

<210> 756
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 756
tgtgacttcc atgaaactgg 20

<210> 757
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 757
gctgacaaac taaccttcca 20

<210> 758
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 758
aaaacctccc aaaacagact 20

<210> 759
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 759
agtttagtgg ccacgtgaaa 20

<210> 760
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 760
ggcagaagtt tcaattccct 20

<210> 761
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 761
aaagcctctg tttgcacttt 20

<210> 762
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 762
tcagtcagct tcttgagtca 20

<210> 763
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 763
tgtttcattt gggtcatgga 20

<210> 764
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 764
tacagcacta ggatcactct g 21

<210> 765
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 765
atgcatgttt cttgcaaagg 20

<210> 766
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 766
gtaggattca gggcatttca 20

<210> 767
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 767
aactggaact gagcgtgag 19

<210> 768
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 768
tgtatgcagt tacctccaga 20

<210> 769
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 769
ggatgtatac cagacccctt 20

<210> 770
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 770
cgaaagatgt tagcacctca 20

<210> 771
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 771
aattggcttt gcagtgtttc 20

<210> 772

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 772
gcttgctggt aggaggtata 20

<210> 773
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 773
ctggaaacgg aaggaagttg 20

<210> 774
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 774
ctgtgttcag taagtggctg 20

<210> 775
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 775
gacagtgaag tgtgatcgtt 20

<210> 776
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 776
tggtgatgct gttttggaaa 20

<210> 777
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 777
ttctttcagg cagaagaaat ga 22

<210> 778
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 778
aagttccatt actgtattga aaat 24

<210> 779

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 779
ggacgtacgt gcttatttca 20

<210> 780
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 780
cagcctgata ttcccattga g 21

<210> 781
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 781
tcatgaggct gagtgagtat 20

<210> 782
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 782
aaagctctcc tatctccagt 20

<210> 783
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 783
acaaagagtc tggactatcc t 21

<210> 784
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 784
tgcctaaaaa tacccaaagc t 21

<210> 785
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 785
ccaagacact cactccaaag 20

<210> 786
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 786
ccaggaaaag gagcagtttt 20

<210> 787
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 787
gttcaactct ttctgcgaac 20

<210> 788
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 788
ccacttcttc tgtttccaac 20

<210> 789
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 789
gggaagggca tgctaatca 19

<210> 790
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 790
tgttcaatca cctctccatc 20

<210> 791
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 791
agaggagagg ctaagctttg 20

<210> 792
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 792
acaagagagg aagctgtcag 20

<210> 793
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 793
agccccttc tccttattct 20

<210> 794
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 794
agggaagcag gattttaacg 20

<210> 795
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 795
aagtttcaca atacccaggt 20

<210> 796
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 796
tcgcagaatg gacaagtact 20

<210> 797
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 797
ggctcccaga ttttgatcat 20

<210> 798
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 798
cctagaactg caaaacacct 20

<210> 799
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 799
ttccattatt ttctcaccgg c 21

<210> 800
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 800
cagtccaaca aagaggtcac 20

<210> 801
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 801
ttgtgtgtgt tgaagcctag 20

<210> 802
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 802
agtgggggta ggaagaaaaa 20

<210> 803
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 803
gttccaacaa tgtaaggcac 20

<210> 804
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 804
ggaaccctct atggtcaaag 20

<210> 805
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 805
attgctgtgt agttccttga 20

<210> 806
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 806
tttcttgcca ccattctgac 20

<210> 807
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 807
cacacgttct aaccaagtgc 20

<210> 808
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 808
tagccacatc ttaacagacc t 21

<210> 809
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 809
attcctgagg gtgacatgaa 20

<210> 810
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 810
cctgccccat caacttaaaa 20

<210> 811
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 811
ctgggtgcag aggatctc 18

<210> 812
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 812
ttgagttgaa ctttgcttta ga 22

<210> 813
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 813
gaactaggag acactgggtt 20

<210> 814
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 814
caagaatagc taactggtgc t 21

<210> 815
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 815
agttacacac tgaatcatgg g 21

<210> 816
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 816
cccatgtggc ttcactaata 20

<210> 817
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 817
gattgtggtc acgtggagag 20

<210> 818
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 818
cagatccagg tattcggaga 20

<210> 819
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 819
acaacaacaa ccattaccca 20

<210> 820
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 820
tggccatagt actgcttgta 20

<210> 821
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 821
tgtctcactg ttgggaactt 20

<210> 822
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 822
tttgtctgta tcctatgccc 20

<210> 823
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 823
gctgacaaaa ttggatccca 20

<210> 824
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 824
aaaatcctcc tgagtcctct 20

<210> 825
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 825
ttcactgggc tcttcagcta 20

<210> 826
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 826
aaagggcagg agttaggtaa 20

<210> 827
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 827
aggcataaga aaccaggttg 20

<210> 828
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 828

gtagttcggt ccaatgtcag 20

<210> 829
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 829
gatggtcaca attgcaggtt 20

<210> 830
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 830
gccaaagatc tcaattgcca 20

<210> 831
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 831
gaccaagact gtctctcctt 20

<210> 832
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 832
taatggtcaa atccctctca aa 22

<210> 833
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 833
catgtaggct gaagactcct 20

<210> 834
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 834
tttctctcca aactggttgc 20

<210> 835
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 835
tacaggcaag aaatagtgtc t 21

<210> 836
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 836
ttcagcaaga atggggattc 20

<210> 837
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 837
caaagagaga gccatcacag 20

<210> 838
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 838
tgagaacact gctatttctg c 21

<210> 839
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 839
gcatggtcag gacattgg 18

<210> 840
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 840
gattgaatca ggagggaagc 20

<210> 841
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 841
agcttaaatg atgaagtgct ttc 23

<210> 842
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 842
ttctcctacg tatcttggca 20

<210> 843

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 843
acctgggaca taaccttgat 20

<210> 844
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 844
ccattttcct actgcgtgtc 20

<210> 845
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 845
gaacatacca aacccactgg 20

<210> 846
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 846
acccaatgat gtacagttcc 20

<210> 847
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 847
acctattcga cttgaaactc ag 22

<210> 848
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 848
atttctgcac aactgttcca 20

<210> 849
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 849
gctgtaatgt gactaaccct 20

<210> 850

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 850
tttcccgagg ttcacagata 20

<210> 851
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 851
gaacttgtgt gacccaaaac 20

<210> 852
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 852
cattgcactg tgatgtcatg 20

<210> 853
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 853
gcactggaaa ttgacatcac 20

<210> 854
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 854
gggagaggct gaaagaagaa 20

<210> 855
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 855
tgtatcactt cctcatgcca 20

<210> 856
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 856
ccaagagttt cctgtttcca 20

<210> 857
<211> 22

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 857
atgacacata catccattta ca 22

<210> 858
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 858
ctcaaactgc ccagtgattt 20

<210> 859
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 859
tcctagcttg ccaaagaaat 20

<210> 860
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 860
cctcctctcc aggcatttta 20

<210> 861
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 861
aacagagtag cacagagagt 20

<210> 862
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 862
ttcagagaga cagacagcat 20

<210> 863
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 863
agaggaaaat cacaagcagt 20

<210> 864
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 864
tttgaaaacc caacagacct 20

<210> 865
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 865
aatccacaca ccaacagagg 20

<210> 866
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 866
tgttcacatc tgttggtttg c 21

<210> 867
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 867
gttactcggt gggtgatatt t 21

<210> 868
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 868
aagaaacacc agcatcagtt c 21

<210> 869
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 869
aggtttagag gtgagtgaac a 21

<210> 870
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 870
agaaacttca ctgtcttcca ct 22

<210> 871
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 871
tgtgatggac attggtacct g 21

<210> 872
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 872
atatcatctg cctgtcccaa c 21

<210> 873
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 873
gagtgctctg tgtttgtttc a 21

<210> 874
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 874
tcagtggtga gctcttgaat at 22

<210> 875
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 875
actctctctt cacacatgca a 21

<210> 876
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 876
gtgttgaagt cagtaaagcc t 21

<210> 877
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 877
tgctttcaca tggcactaga t 21

<210> 878
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 878
ggagagagaa atcccaactg a 21

<210> 879
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 879
gggagatgtc aacactaggt c 21

<210> 880
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 880
atatgacatg gtggctctcc 20

<210> 881
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 881
aacatagagc catgggaggt a 21

<210> 882
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 882
gatagccttc aaatcatgcc t 21

<210> 883
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 883
gaaagcgggt gaacaacaat a 21

<210> 884
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 884
gatagagagc acaaagagca t 21

<210> 885
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 885
aacaagagga ataggagcca g 21

<210> 886
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 886
tgggtgctga tagtaacaaa g 21

<210> 887
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 887
actattgaac tgttggcttc g 21

<210> 888
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 888
tccactaaag agcaaccaaa c 21

<210> 889
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 889
tgaagtggtc agtaacaatg g 21

<210> 890
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 890
atttcagagc tcctttgtcc t 21

<210> 891
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 891
ggcaaagaaa tctggtgttc a 21

<210> 892
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 892
ttgctggttg ataggcattt g 21

<210> 893
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 893
attcccgcaa ttgtgagatt c 21

<210> 894
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 894
aaagaggtac agaactcaga cc 22

<210> 895
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 895
gtcttcatga acgttgccaa t 21

<210> 896
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 896
cttctcaggg ctctttgtgt a 21

<210> 897
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 897
gcaacagaaa ccaagattcc t 21

<210> 898
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 898
tcattgtcta cctcaaagag ca 22

<210> 899
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 899

ctctgaagga acaaaggatg g 21

<210> 900
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 900
cattagaatg cggtggtttc a 21

<210> 901
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 901
gatgtctggg ctgaggttta a 21

<210> 902
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 902
ttcctcttga agatgcactg g 21

<210> 903
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 903
ccagcatgtg aggaattgaa c 21

<210> 904
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 904
cccacttagt catccacaca t 21

<210> 905
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 905
gtttcacaca ccagaagaga g 21

<210> 906
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 906
ccatacacct gctctgacat t 21

<210> 907
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 907
atcagtaaca gtcccattgc t 21

<210> 908
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 908
catgaggcat ttgatccatg g 21

<210> 909
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 909
accctgtttc actgaacaac t 21

<210> 910
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 910
ccctgtaatg agagcgttat t 21

<210> 911
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 911
gagagaatgg gttaaatctg cc 22

<210> 912
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 912
ctgcctgact tagccttaaa t 21

<210> 913
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 913
aaccagaatg ttactagccc a 21

<210> 914
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 914
caatcctgtg tgtttagtgg a 21

<210> 915
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 915
tgtgggaagc attgactctt 20

<210> 916
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 916
tcctgtgaga aatggagctt t 21

<210> 917
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 917
gttgccaagc ttaaatacct gt 22

<210> 918
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 918
ccacaacaac ataaacactg c 21

<210> 919
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 919
tcttccaggc atattcattg c 21

<210> 920
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 920
atccattctc tctacttggg a 21

<210> 921
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 921
ggctagaggg tgattataag ct 22

<210> 922
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 922
tactcatccc gatttcttcc c 21

<210> 923
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 923
ttctctttct cttctgggca g 21

<210> 924
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 924
ttgtgagact caaggccatt t 21

<210> 925
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 925
ttggtagaga gaggccattt g 21

<210> 926
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 926
ggaggaagct cttgaagaca t 21

<210> 927
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 927
agcatcttcc gtttaactcc a 21

<210> 928

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 928
ctgcctgcca agtatgttct 20

<210> 929
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 929
ctactccttg tgtcattggc t 21

<210> 930
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 930
tgattctgag acacgtgctt a 21

<210> 931
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 931
cttgaggacc tttcatgctt g 21

<210> 932
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 932
ttgtgatttc aggtaggagg g 21

<210> 933
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 933
ttccctcaga gacagtatcc t 21

<210> 934
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 934
aaaggaggtc tggctttgaa 20

<210> 935

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

<400> 935
gcataaacct ggactgtgaa a 21

<210> 936
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 936
cactcagcga ttctcctcac 20

<210> 937
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 937
aaagccagac acagactagt t 21

<210> 938
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 938
attcctggga ccacaagcat 20

<210> 939
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 939
tattgcctca tgtggttgtg 20

<210> 940
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 940
gtgttgactt gaaaggaatc ac 22

<210> 941
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 941
caggttagga atgacagtgg g 21

<210> 942
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 942
ttaggttacc cagggacgtt a 21

<210> 943
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 943
cggtttgctt tctgaacaac a 21

<210> 944
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 944
catttgggac cctttgaaac t 21

<210> 945
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 945
ggttatctct gggcaaagtt c 21

<210> 946
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 946
tagagagcag agaacaaacc c 21

<210> 947
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 947
ataagggcat ttggagggaa a 21

<210> 948
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 948
aatgcacact tagacaccac a 21

<210> 949
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 949
ggattgctac ccaggagata a 21

<210> 950
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 950
agaggttctg tgtatgagtg t 21

<210> 951
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 951
tagagaattg tacgctggac a 21

<210> 952
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 952
tctggagaaa tgcacaagag a 21

<210> 953
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 953
tgggttagaa catggtgctt a 21

<210> 954
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 954
atcgcatcac acccttacta t 21

<210> 955
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 955
ggaaatttag cttgacatgg c 21

<210> 956
<211> 22
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 956
tttgtaaatc cacagtgcct ac 22

<210> 957
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 957
ggtactggag agcatagaag a 21

<210> 958
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 958
aaacaagcta tcttcaggca g 21

<210> 959
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 959
cgaacaatca gagactcgac t 21

<210> 960
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 960
ctggttgaca atctgcaagt t 21

<210> 961
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 961
accatccaag tcgtcttcat a 21

<210> 962
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 962
atagctacgc ataccctgta g 21

<210> 963
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 963
agcagaagaa acagtaaggc a 21

<210> 964
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 964
acccagggac ctatttgttc 20

<210> 965
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 965
caagggctca ggtcttcatt a 21

<210> 966
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 966
tcactgtgac ttggagacta a 21

<210> 967
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 967
tgctctgctt cactgtgatt a 21

<210> 968
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 968
gatgaatgac taatagccca cg 22

<210> 969
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 969
ccatgtttag tttggtgctg t 21

<210> 970
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 970
agccaagtga ggtgctaaat 20

<210> 971
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 971
tcagggagaa atgatgtcac c 21

<210> 972
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 972
cagtagctgg caagaatcat c 21

<210> 973
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 973
caacactgct agaattccca a 21

<210> 974
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 974
cctgagaagc acctgattgt a 21

<210> 975
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 975
tgttgtcaga aatcccagga 20

<210> 976
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 976
aactggagcc atataacgat g 21

<210> 977
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 977
gaaatggtgc cctattgttg a 21

<210> 978
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 978
tcttacatgc agtcatactc ct 22

<210> 979
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 979
gtccctcagt aacaccatct ta 22

<210> 980
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 980
gaagcaagag gatcaggcaa t 21

<210> 981
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 981
agtgtttcag aggcttgaaa g 21

<210> 982
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 982
atccggcatc ctttaaactc t 21

<210> 983
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 983
aggctaggaa gaaatgggaa a 21

<210> 984
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 984

acacatatgc tctgtctctc a 21

<210> 985
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 985
agttagttat cacctcgtcc c 21

<210> 986
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 986
tgtgtatttc cctctagttg ca 22

<210> 987
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 987
agcctctttc tacatcgttc g 21

<210> 988
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 988
ttacctgtgc agaagagtga c 21

<210> 989
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 989
tcttgtgttc tagcgtgttt g 21

<210> 990
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 990
tgtggttagt cagaaatgtg g 21

<210> 991
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 991
gggtcctgat gagtctttgt c 21

<210> 992
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 992
tggtgccttt gtttattcag c 21

<210> 993
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 993
tgttatgtgc cagggtttaa c 21

<210> 994
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 994
attggttcca gatacagtcg a 21

<210> 995
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 995
ggaaggaagt acagcatgga t 21

<210> 996
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 996
ccttattgaa gctgaccatg c 21

<210> 997
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 997
cagtgggaaa tgtgcttaca t 21

<210> 998
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 998
aaagggccta tattcaccag a 21

<210> 999
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 999
agagccattt aagactctct gt 22

<210> 1000
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1000
taccttgttc tctgcctcaa t 21

<210> 1001
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1001
tttagaagga tgtggacagg g 21

<210> 1002
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1002
agcaggacat ggacttcaaa 20

<210> 1003
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1003
gcggctcttg tttctgaaat c 21

<210> 1004
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1004
acaggtagga gttcagagac a 21

<210> 1005
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1005
tttcctattc tgctcttctg ct 22

<210> 1006
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1006
aaatgctgct cagggttaga g 21

<210> 1007
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1007
caactttact ctgcacagct c 21

<210> 1008
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1008
cagtgccact acaaagaaat ca 22

<210> 1009
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1009
agaagcagag gttggatatg g 21

<210> 1010
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1010
ccacaatccc atagtcacca t 21

<210> 1011
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1011
gctggttctt gttgctgata a 21

<210> 1012
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1012
tccctcacga cttatgtttg a 21

<210> 1013

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

<400> 1013
ctaccttctc cagtgcacta t 21

<210> 1014
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1014
ggacctctct ttgaaatgga c 21

<210> 1015
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1015
tgggttgtgt ttctctgact t 21

<210> 1016
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1016
tacaagcctc ctttaaccct t 21

<210> 1017
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1017
aaagggtttg atacagttgg g 21

<210> 1018
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1018
aggtattgga gagcaagaaa ga 22

<210> 1019
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1019
gcaaactgga gctaaagtca t 21

<210> 1020

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

<400> 1020
ttggttgcta gctctcaaat g 21

<210> 1021
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1021
ttcaatgccc ttacttctcc t 21

<210> 1022
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1022
gcttgaggcg catatgattg 20

<210> 1023
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1023
catatggtgc ttgttctggg 20

<210> 1024
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1024
caaactcacc acccttcatt c 21

<210> 1025
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1025
ccttagccct gcaaataaca c 21

<210> 1026
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1026
tcacagatac ggacaagctc 20

<210> 1027
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1027
gccacaggta tcaatcactt c 21

<210> 1028
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1028
gcttctgtgg cactaatcaa g 21

<210> 1029
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1029
gccttattga cttactggac tg 22

<210> 1030
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1030
gtcagggatt agaggcagaa c 21

<210> 1031
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1031
caatcacttg gtcagatagt gt 22

<210> 1032
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1032
agtggagagg ttgagtatag tg 22

<210> 1033
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1033
tgagaaggga ggaagaatgt g 21

<210> 1034
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1034
aaggtcaaac tctccattcc a 21

<210> 1035
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1035
ggagatgtct ttgccctgat t 21

<210> 1036
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1036
ggtcctcgtt tgtccttaag a 21

<210> 1037
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1037
agtattgctt tgagggctct a 21

<210> 1038
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1038
agctatcatg taagtcactc cc 22

<210> 1039
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1039
aggaaattca gtacctcagc t 21

<210> 1040
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1040
caaccttctc attgttgaag ct 22

<210> 1041
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1041
ggtgactttg ctttcccaag 20

<210> 1042
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1042
gctgacaaac ggagggagag 20

<210> 1043
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1043
tgttcttcat caggcacaat g 21

<210> 1044
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1044
accatttgtg tgatccagaa c 21

<210> 1045
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1045
cttgtcttga gtgcggtaca 20

<210> 1046
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1046
gcctctcagt ttcctcttat ag 22

<210> 1047
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1047
cctagatcag tgcagagaat ttag 24

<210> 1048
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1048
ctttagtttg gaggcctcat tc 22

<210> 1049
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1049
ctgacatcga tggaattctg g 21

<210> 1050
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1050
acactgcacg aatggaagat c 21

<210> 1051
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1051
ataaacttgg tgctcagtgg t 21

<210> 1052
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1052
acaagcatta cagaattcgg c 21

<210> 1053
<211> 24
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1053
actgacagat tctcacctat atca 24

<210> 1054
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1054
ggatcaaagc cactctagac t 21

<210> 1055
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1055

ttgagatggc atcaagttca ag 22

<210> 1056
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1056
actggattca tgcgttatca ag 22

<210> 1057
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1057
tattcttgtg tggaccctgt g 21

<210> 1058
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1058
tgatattgca tgaaagtccc tg 22

<210> 1059
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1059
tcacacatga ggagtagaca 20

<210> 1060
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1060
cacagcagga gacatgagaa 20

<210> 1061
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1061
tttcctcctg gcttgatcac 20

<210> 1062
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1062
caaaggagag aagtgaccca 20

<210> 1063
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1063
ctacgagtga aacagagtgc 20

<210> 1064
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1064
agactaaaag cctccaagcc 20

<210> 1065
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1065
tagaatatgt cacccagccc 20

<210> 1066
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1066
acagaatcat cccatagcca 20

<210> 1067
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1067
cgccattctg tgcttaattt g 21

<210> 1068
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1068
gtgaagcaag agaaagcaag a 21

<210> 1069
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1069
tgattcggct gcaggttatt 20

<210> 1070
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 1070
ctggcttcaa atgcatctga 20

<210> 1071
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1071
actgggaaat tggaattcgc 20

<210> 1072
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1072
ggtaaaactg cctggaaact 20

<210> 1073
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1073
agaccacggg ctctatctat 20

<210> 1074
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1074
catcttgctt attggcttac ga 22

<210> 1075
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1075
gaggtagagg cagtgtcttg 20

<210> 1076
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1076
tagtccttga actccctggt 20

<210> 1077
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1077
ccagcttagc gtctgttttt 20

<210> 1078
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1078
gaccacaact atcaagagca c 21

<210> 1079
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1079
ccaaagaaag gttgaagccc 20

<210> 1080
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1080
aataatgtgc actgtgatgg c 21

<210> 1081
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1081
tttaagggtc tgatggttgc 20

<210> 1082
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1082
gaaaatgccc atcgtctcaa 20

<210> 1083
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1083
attccttgtc tttccccctc 20

<210> 1084

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

<400> 1084
tcatttctct agcccaaaga tg 22

<210> 1085
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1085
ttggtttgtt gacttcagcc 20

<210> 1086
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1086
gctcagtgac agttgggatt 20

<210> 1087
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1087
gtcttgtctc tcttcttcca ct 22

<210> 1088
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1088
tttagagcag gtggaaacga 20

<210> 1089
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1089
cttgggtttt tatcggttgc t 21

<210> 1090
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1090
gttgcctgga ttgctctaaa 20

<210> 1091

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1091
aaatcacgac gtaggaaacc 20

<210> 1092
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1092
tcaccttgga gcaggtcata 20

<210> 1093
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1093
cgaagaaggt ctgggagatg 20

<210> 1094
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1094
caccattgtt tcatcaggac t 21

<210> 1095
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1095
ttgcatcatc agctcacata c 21

<210> 1096
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1096
agacctggaa aatgatgggt 20

<210> 1097
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1097
cctggaagtg tgtaacaagc 20

<210> 1098
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1098
ctccctagca aaaacttctc a 21

<210> 1099
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1099
tgccttattc actgtgcaac 20

<210> 1100
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1100
tgatggccta gtgagtttcc 20

<210> 1101
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1101
tgcaatgtaa caaaagcgtg 20

<210> 1102
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1102
gccacatttg ctttcacaca 20

<210> 1103
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1103
acgtcattgg gttcatggc 19

<210> 1104
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1104
attttacccc cttaggcacc 20

<210> 1105
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1105
tcttctacac agcccttcag 20

<210> 1106
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1106
attgggatcg tcagcatcaa 20

<210> 1107
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1107
tgattgtctt gtccactggt 20

<210> 1108
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1108
acatcacact tcatgccctt 20

<210> 1109
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1109
atgaaggcat taggagggag 20

<210> 1110
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1110
aaagtggaga agtggcagat 20

<210> 1111
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1111
ccttaggatt ctgagaggtg ag 22

<210> 1112
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1112
agggcttctg attgatttgc 20

<210> 1113
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1113
cagggtagtc gggatttctc 20

<210> 1114
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1114
cccggtaatg atctacagca 20

<210> 1115
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1115
aacggcactt ggttcacta 19

<210> 1116
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1116
actctgaact cctcctcctg 20

<210> 1117
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1117
tttgctcaca cacaagacac 20

<210> 1118
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1118
acgactgcat ccttttcatg 20

<210> 1119
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1119
ccatcatagc ctacaaatac cc 22

<210> 1120
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1120
agagagttga aaatatcccc ca 22

<210> 1121
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1121
actttcttga acaccccagt 20

<210> 1122
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1122
tgcctgtgtc ctacttttcc 20

<210> 1123
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1123
tgactgccca agaatgtaca 20

<210> 1124
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1124
ccgaacacgc tgtatgtatt 20

<210> 1125
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1125
ggaagggaat tgaagcacag 20

<210> 1126
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1126
tcatcctatc caccaacctg 20

<210> 1127
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1127
aatgaactgg ccctgactta 20

<210> 1128
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1128
taagatacca taccgcagct 20

<210> 1129
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1129
tcagcgttca tggtaccaat a 21

<210> 1130
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1130
gtttcccaac caacaaacaa g 21

<210> 1131
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1131
tctatcggga tggagagtga 20

<210> 1132
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1132
gttcagacag gtggactagg 20

<210> 1133
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1133
aagcaacctg ggaaattgtg 20

<210> 1134
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1134
gggttaaggt tgctgggtta 20

<210> 1135
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1135
gtgaaatgtg gttgtagtgc a 21

<210> 1136
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1136
gtgactgcct tgcttcattt 20

<210> 1137
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1137
cagttctgga gccttctact 20

<210> 1138
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1138
ttagggcagg atgtacagaa 20

<210> 1139
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1139
gctggtgacc ttcattcaag 20

<210> 1140
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1140

taaaaccatg ttcggggca 19

<210> 1141
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1141
ctacctgtcc gtttccctta c 21

<210> 1142
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1142
gacaaagatg actggaggtg a 21

<210> 1143
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1143
gggtggatgg tgagatatgt g 21

<210> 1144
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1144
cttcaaacct gatccatgtg c 21

<210> 1145
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1145
gcagaaacag catgaatctc c 21

<210> 1146
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1146
tgacttcaaa catcccatcc a 21

<210> 1147
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1147
gtgggatgag ttctagagga a 21

<210> 1148
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1148
agtcacacac atacacacag t 21

<210> 1149
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1149
acgacttccc tgtgtaactt a 21

<210> 1150
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1150
ccttctcttg tctctagtgc c 21

<210> 1151
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1151
ctggaaatac acacacacct g 21

<210> 1152
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1152
atttgtaaac cacccacttc g 21

<210> 1153
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1153
tcactgtgct gacaaatcct a 21

<210> 1154
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1154
cccatcatca tcccttcaga c 21

<210> 1155
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1155
tcatcacttt atcctcccag t 21

<210> 1156
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1156
atgggcacag gtaaagagtt t 21

<210> 1157
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1157
tttgtaagct gagtgtgagg t 21

<210> 1158
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1158
ttactgtttg aatgccagct c 21

<210> 1159
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1159
tcccttctcc catcacaatt c 21

<210> 1160
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1160
gaagactgca tgtgtgtcct a 21

<210> 1161
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1161
ttctcactct caactgaacc a 21

<210> 1162
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1162
tcagggagct tctaattaag ga 22

<210> 1163
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1163
aagatgatcc caggcttaag g 21

<210> 1164
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1164
gttgaggttt gctgatcttg g 21

<210> 1165
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1165
caaagataga ttcgcacacc a 21

<210> 1166
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1166
gagctggaca aattaaatgg c 21

<210> 1167
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1167
ccagtgcatt tggtttgaca 20

<210> 1168
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1168
tatgtgaatc ctctgtgtgg c 21

<210> 1169

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

<400> 1169
agcttctctc tcattctgct t 21

<210> 1170
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1170
gactcccgat ttcatttgct g 21

<210> 1171
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1171
tcccaatcgt tgtgaaacat ac 22

<210> 1172
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1172
tctttacagg aagttgggac c 21

<210> 1173
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1173
taagttcaga tcagggagca g 21

<210> 1174
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1174
gttgaaagtc ttacagaacg ct 22

<210> 1175
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1175
caacataggc acattgtcct c 21

<210> 1176

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

<400> 1176
gtcaggcctc ataactctct t 21

<210> 1177
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1177
gttgtgtggc tttccttatc a 21

<210> 1178
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1178
cctgcagctc tgtgtaaatt t 21

<210> 1179
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1179
ctttggccag ttctttctct c 21

<210> 1180
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1180
gtggcccagc attatttgtt 20

<210> 1181
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1181
tcttggtgtg acttgctaac a 21

<210> 1182
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1182
tttctggctg agataagacc c 21

<210> 1183
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1183
acaattccgt ggtatacagc t 21

<210> 1184
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1184
tgattgtgcc ctaaccaaac t 21

<210> 1185
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1185
tgtcgtatcc tgctgtttag a 21

<210> 1186
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1186
tcaggagtaa agtcaggacc t 21

<210> 1187
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1187
tgagctgatt tactgtgaca c 21

<210> 1188
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1188
tagcaccttg acttcaggat t 21

<210> 1189
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1189
tgaggttgga aagggtcaat t 21

<210> 1190
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1190
cagctttcct tcctcttctc t 21

<210> 1191
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1191
acagtgagag gaaagaacag c 21

<210> 1192
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1192
ggaaataaat tgtgagctgg c 21

<210> 1193
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1193
agacagccct tcaatccata c 21

<210> 1194
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1194
cctacatccc ttcctccttt c 21

<210> 1195
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1195
tcacccatct tccaattagc t 21

<210> 1196
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1196
tttctaagca caaactgaca cc 22

<210> 1197
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1197
gatgtttgca ctggagggat a 21

<210> 1198
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1198
gaagactaaa tgttggccga a 21

<210> 1199
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1199
gtagagagag ggaggatcac a 21

<210> 1200
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1200
cttgccatga agtttgacca g 21

<210> 1201
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1201
aggatgagca tttgtaacct g 21

<210> 1202
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1202
tgtcgctttc aaattaccca c 21

<210> 1203
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1203
catacaagtg ctctgttagg c 21

<210> 1204
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1204
aggacttgga accagaaaga c 21

<210> 1205
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1205
aaagagggct gatatcgtct g 21

<210> 1206
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1206
ctcactgcaa actatggaac c 21

<210> 1207
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1207
tattctgccc atcttcttcc t 21

<210> 1208
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1208
ggagacagcc caaacataga 20

<210> 1209
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1209
agcaatggtg aagttctgga t 21

<210> 1210
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1210
ctggtcagtg agagaaggga a 21

<210> 1211
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1211
tttctccact ggcatgaact 20

<210> 1212
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1212
catgatcaca attccaagcc a 21

<210> 1213
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1213
acccagtcaa gttacagtct t 21

<210> 1214
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1214
tgtaaagcat atcaagggaa cg 22

<210> 1215
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1215
tgcagagata tgttcccgta t 21

<210> 1216
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1216
agaagacagt acaaggaagg c 21

<210> 1217
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1217
tgtttgccat ttgttctcct c 21

<210> 1218
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1218
ttgaaggcaa gagaagtttg g 21

<210> 1219
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1219
gccaaggaaa tgtagggaaa g 21

<210> 1220
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1220
aaccttcaca cctagagaca g 21

<210> 1221
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1221
gcataacagg gaaagtcacc t 21

<210> 1222
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1222
aggatgttag tggtttgggt a 21

<210> 1223
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1223
tctgacactg accttcaact 20

<210> 1224
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1224
gaaacattgc tttccctcca 20

<210> 1225
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1225

ttccacacat ctcttctccg 20

<210> 1226
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1226
gggagccttg aaaacctgaa 20

<210> 1227
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1227
attggtagcg ttgtcagca 19

<210> 1228
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1228
ttcctgcatc ttgtagaccc 20

<210> 1229
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1229
gggctaatgt tttgcttcca 20

<210> 1230
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1230
tgttgattag agcttccccc 20

<210> 1231
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1231
agaggttttc ttccccgtg 19

<210> 1232
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1232
tagtgccctc tattgtgcct 20

<210> 1233
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1233
actgctggac tttgaaatgc 20

<210> 1234
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1234
caaacagtga gatgtggctg 20

<210> 1235
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1235
ttgcttcctg aaaactggtt c 21

<210> 1236
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1236
attccaatca cgtctctgca 20

<210> 1237
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1237
acaatctcac agcctggaaa 20

<210> 1238
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1238
tcagatgggt gaggttcttg 20

<210> 1239
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1239
ctgctccttc cctccaatta 20

<210> 1240
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1240
aaatgccagt cctgtaaagg 20

<210> 1241
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1241
tgtcccattg cttaggaagt 20

<210> 1242
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1242
tgtgtgatcc agagacccta 20

<210> 1243
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1243
accaatgtag acttagcggg 20

<210> 1244
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1244
actctcatat tgccccactt 20

<210> 1245
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1245
ccagggattg atgtactggt 20

<210> 1246
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1246
aattctggtc tatctggcgt 20

<210> 1247
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1247
gccagccctt ttcacatatt 20

<210> 1248
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1248
aactacacca tcccctgttt 20

<210> 1249
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1249
ccatttcaaa catgctggtc 20

<210> 1250
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1250
agattataag aaggcaggga ac 22

<210> 1251
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1251
gtagagggct taaaacatgt cc 22

<210> 1252
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1252
acaagaacac agtcgttaag c 21

<210> 1253
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1253
tctctccttc actcccttca 20

<210> 1254

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1254
tgtccacccc tctttgattg 20

<210> 1255
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1255
tttagcttct cctgcctttg 20

<210> 1256
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1256
agaagcaatt caccaggtca 20

<210> 1257
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1257
tggagtcaga agtgtgtgtt 20

<210> 1258
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1258
tctggtgtca aagcttaggg 20

<210> 1259
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1259
tgccgatgat gtgtgttttg 20

<210> 1260
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1260
tgtcccttcc taatcccaaa 20

<210> 1261
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1261
aggatgttta agttgcagca 20

<210> 1262
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1262
tatgcagttt tacccccctcc 20

<210> 1263
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1263
ttctgtgtgg tctcctcttg 20

<210> 1264
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1264
atggagggac aagtgagaca 20

<210> 1265
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1265
ggggaacatg gagctgtaaa 20

<210> 1266
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1266
ggacccccta ccacatttac 20

<210> 1267
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1267
agatggagaa atgtgcagag a 21

<210> 1268
<211> 19
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1268
atgactgcat ccaagagca 19

<210> 1269
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1269
cagaatttcc aggcagttgt 20

<210> 1270
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1270
gaatccagaa gctcagtcct t 21

<210> 1271
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1271
agccctggaa tcttgacatt 20

<210> 1272
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1272
gtgcattata cggatggcc 19

<210> 1273
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1273
ggtagagggt cctgtgattc 20

<210> 1274
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1274
gtaactgcta gccactgagt 20

<210> 1275
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1275
gccttttgg gaatcctagt 20

<210> 1276
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1276
aagggtggaa gcacattgac 20

<210> 1277
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1277
atagaggaac aagctgcaca 20

<210> 1278
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1278
ctcgtccctt gcacatctta 20

<210> 1279
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1279
aggtggggaa gaacaaaaca 20

<210> 1280
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1280
gagagtaggt gcagggaaac 20

<210> 1281
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1281
atcccgcatt cttaaccaca 20

<210> 1282
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1282
gactaagcaa aagcatctcc c 21

<210> 1283
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1283
ttcttacagg ctcagggtat 20

<210> 1284
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1284
cccatagctt aacccctaca a 21

<210> 1285
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1285
tcttcatctt actgtctagc ac 22

<210> 1286
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1286
tcataccta tccctgtgat c 21

<210> 1287
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1287
tcttgccctt gatttgtttc c 21

<210> 1288
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1288
gccttttatc catatgccac c 21

<210> 1289
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1289
gccctcaact ttgcttttca 20

<210> 1290
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1290
aaaaacctgc actgtgttcg 20

<210> 1291
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1291
tttttacagc aatcttcact gc 22

<210> 1292
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1292
taagccggaa tgatttgtaa gg 22

<210> 1293
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1293
taccctttgg cttaacagct 20

<210> 1294
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1294
agttgtcatg ttgggctcat 20

<210> 1295
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1295
tgtcctaagt tacctgtctg ac 22

<210> 1296
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1296

gccctggaaa gtactgtaac a 21

<210> 1297
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1297
tgttacagcc aggctttcat 20

<210> 1298
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1298
caacgaacac agggtttaca 20

<210> 1299
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1299
ccaggactct ctcttttctt c 21

<210> 1300
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1300
gacacataag accactttag gc 22

<210> 1301
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1301
gatatgttct ggaggactgc t 21

<210> 1302
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1302
tgattctcac aggctccttg 20

<210> 1303
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1303
tgatggaagt ttctaggtca gt 22

<210> 1304
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1304
aacactcttg ctccctatgt 20

<210> 1305
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1305
tttctctccc agcttgatct t 21

<210> 1306
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1306
ctgtgcagag acgaactaag 20

<210> 1307
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1307
ctctcggagc aaagacctt 19

<210> 1308
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1308
acctcataag tacgcccatc 20

<210> 1309
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1309
tgatcttcct ttgctcctgt 20

<210> 1310
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1310
atgacgacga tgttggagag 20

<210> 1311
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1311
tccttcagca agcctctttt 20

<210> 1312
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1312
tgagggtgat aacctgtgag 20

<210> 1313
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1313
ggcttgaagt ttgtctgtga 20

<210> 1314
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1314
ggattttcac attgctcagc 20

<210> 1315
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1315
tagcatgaga gtgaactgag g 21

<210> 1316
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1316
cagccacata gcccatatct 20

<210> 1317
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1317
tgcccatgag tctacttgtg 20

<210> 1318
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1318
aagtggactg agggacaatt 20

<210> 1319
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1319
tcagactgag cattaaatca cc 22

<210> 1320
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1320
taggtctgga agaatgccag 20

<210> 1321
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1321
agtatcttgg gcttgtgaca 20

<210> 1322
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1322
gctccacttc cagtctttct 20

<210> 1323
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1323
ttggaatagt gagcctccct 20

<210> 1324
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1324
tctggggctc tttgtctttg 20

<210> 1325

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1325
atttttcctc ccctgtagct 20

<210> 1326
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1326
ctgggcacac tgtattacca 20

<210> 1327
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1327
caccacgttt ctaatgcaga 20

<210> 1328
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1328
gagttgaaaa aggtccacgc 20

<210> 1329
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1329
cagaggaaag acacagtgct 20

<210> 1330
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1330
tcttggtttt gaggctgtca 20

<210> 1331
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1331
atcagcctaa ttctccccac 20

<210> 1332

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1332
atcccccatc atccatactc 20

<210> 1333
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1333
catagctagg cctgtgagtg 20

<210> 1334
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1334
tcagcttgct ccttctctg 19

<210> 1335
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1335
ctaggtcctc agcagtgttt 20

<210> 1336
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1336
tcccagagtt aacaataccc c 21

<210> 1337
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1337
ccatttgcac tgccgatttc 20

<210> 1338
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1338
actagtccca aaagcctaca c 21

<210> 1339
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1339
aacagcagcg tcagaataac 20

<210> 1340
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1340
aggtctttac gggaaggaaa 20

<210> 1341
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1341
tgagggagaa gtttggtagg 20

<210> 1342
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1342
ccctgtctaa agagccatgt 20

<210> 1343
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1343
gtttggagtt tcgatgcctt 20

<210> 1344
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1344
atgttttggt cctgggagaa 20

<210> 1345
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1345
ggaagtggtt agggcagatt 20

<210> 1346
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1346
agcccagtaa agataagagg c 21

<210> 1347
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1347
cccttccctt tcatccaaga 20

<210> 1348
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1348
ctgaaacctt ctccttagcc 20

<210> 1349
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1349
attatccaac ctgacctgca 20

<210> 1350
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1350
aggtgcaaag ctgttcatg 19

<210> 1351
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1351
aatgccaaga ttgtccttca 20

<210> 1352
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1352
tgcgaaacct cagtgatca 19

<210> 1353
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1353
cacttccttc agcacacttt 20

<210> 1354
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1354
ccggctctct atgaaagtga 20

<210> 1355
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1355
acttgtctgt ctgcctgttt 20

<210> 1356
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1356
ctgatgcgct gaaaaccaa 19

<210> 1357
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1357
ttccatgtgt tcttcctccc 20

<210> 1358
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1358
agcagtaggg ttaacaggag 20

<210> 1359
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1359
gcagcaatgt ttcggtgta 19

<210> 1360
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1360
tactaatggc tgggggtaac 20

<210> 1361
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1361
ctgatgaggc taaaggacca 20

<210> 1362
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1362
cagagttctc catcccagac 20

<210> 1363
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1363
ctgagttcct ccttttgcct 20

<210> 1364
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1364
gcaaaaggtg gtgttagctg 20

<210> 1365
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1365
atccacatcc catgcctaag 20

<210> 1366
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1366
tctattcctt tggcacctcc 20

<210> 1367
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1367
aggaaaggag agctttgtcc 20

<210> 1368
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1368
cctttcagct tccaagtcct 20

<210> 1369
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1369
gctctcttcc tcccactaaa a 21

<210> 1370
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1370
actgcctgtg ttttcttcct 20

<210> 1371
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1371
aaagcaattt cttccccagc 20

<210> 1372
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1372
tgtctgttgc cattccttct 20

<210> 1373
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1373
tgactgtgac ttgtgctttc 20

<210> 1374
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1374
gaattacatt tccctgggcg 20

<210> 1375
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1375
tgaaaccgtc ttccttgtct 20

<210> 1376
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1376
tttaaagcag agcaggacct 20

<210> 1377
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1377
tttatgacac acagagcagc 20

<210> 1378
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1378
atgtgtttga ccctttccct 20

<210> 1379
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1379
atcctgaagt tgttccacat c 21

<210> 1380
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1380
gaccctgctt tgttactagg a 21

<210> 1381
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1381

tggacatgga catttcaacg 20

<210> 1382
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1382
aaaaatgctt ccacttgcct 20

<210> 1383
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1383
gcacctccaa caacattcaa 20

<210> 1384
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1384
ttggaaatgg ggctggag 18

<210> 1385
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1385
actggtctat tgggggaaaa t 21

<210> 1386
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1386
agtgttagga aagcagagtg 20

<210> 1387
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1387
tggacagggt ttcacaagat 20

<210> 1388
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1388
ctcctctcca tctttccagg 20

<210> 1389
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1389
ataggctgac ttccacatct c 21

<210> 1390
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1390
tgtgggggtc aattctaacg 20

<210> 1391
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1391
ccaacgggta gtggtagatt 20

<210> 1392
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1392
cttaccccac ttcttcctga 20

<210> 1393
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1393
cctgtcacaa ctgcctttg 19

<210> 1394
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1394
tttgccattt tgtgatgcca 20

<210> 1395
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1395
ggagtttcag gttggcagaa 20

<210> 1396
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1396
acagcttgct tcaaactaca 20

<210> 1397
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1397
ttgaaggggc aaaatacagc 20

<210> 1398
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1398
gccccaaatt gtaacaaagc 20

<210> 1399
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1399
tgacgaagac tccaacacaa 20

<210> 1400
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1400
aagtcaggga aatgaagctg 20

<210> 1401
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1401
gtaacacagt gctccttctc 20

<210> 1402
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1402
ggccccaatt agctgatttc 20

<210> 1403
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1403
ctgagcaggg aaaaatccag 20

<210> 1404
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1404
acaaaggatt caggtgcagt 20

<210> 1405
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1405
acaggttttg ctcttcagga 20

<210> 1406
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1406
ggcaagtttg tctggttcat t 21

<210> 1407
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1407
ccatctgcat ctgtctcctt 20

<210> 1408
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1408
gctcctctcc ttctccctt 19

<210> 1409
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1409
tgtataaggg caatcgtggt 20

<210> 1410

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1410
aaggaaccag gtcagacaag 20

<210> 1411
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1411
gttagaaggc aaacatcatg c 21

<210> 1412
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1412
tgcagtcata ggaaaaggct 20

<210> 1413
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1413
gcagtcagaa tggtttggc 19

<210> 1414
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1414
agacattggt ttggttggtt c 21

<210> 1415
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1415
acacaaatga aagcccgtac 20

<210> 1416
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1416
ggtctgctgt ttctctttgc 20

<210> 1417

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1417
agagccttac caagctgaag 20

<210> 1418
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1418
gggatggtta cttagtgggg 20

<210> 1419
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1419
ttacactcgc cttccaaaca 20

<210> 1420
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1420
gagagaggag gagttggaag 20

<210> 1421
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1421
atccacgaca tccaaaatca 20

<210> 1422
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1422
ttgtgcaaga agaaacctgc 20

<210> 1423
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1423
ggccttgcat aaaccacatt 20

<210> 1424
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1424
tttgtaattg gtcctcgcct 20

<210> 1425
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1425
caagtatttc atggcgctcc 20

<210> 1426
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1426
gtcaacagta tcagcttcca a 21

<210> 1427
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1427
tgggcttctt tttcattccg 20

<210> 1428
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1428
tcaacaagct ctctgttcac 20

<210> 1429
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1429
gtgcaaacag tgacctcaat 20

<210> 1430
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1430
gctgggctgc tttaatttct 20

<210> 1431
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1431
ggaattgtgg ggtcaaatgg 20

<210> 1432
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1432
ctagtgcttc tacctccaga c 21

<210> 1433
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1433
aaccacacac taacagggaa 20

<210> 1434
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1434
tctagtttgc cctctttccc 20

<210> 1435
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1435
cgaattgctt ccttgctctg 20

<210> 1436
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1436
tctatcacag caggaaatca ct 22

<210> 1437
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1437
tcttcgtgtt tctctagccc 20

<210> 1438
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1438
ttgaagagct aaaaggggag 20

<210> 1439
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1439
tgtcaccgta ctacctaagc 20

<210> 1440
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1440
agtacgctcc tttgcagag 19

<210> 1441
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1441
ttacggggac acaaaatggt 20

<210> 1442
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1442
ctgtgctttg cccttgaag 19

<210> 1443
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1443
aagtcaaccc atatgccact 20

<210> 1444
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1444
acattcaggc tgtcacacat 20

<210> 1445
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1445
tcatgtcact agttttataa ggc 23

<210> 1446
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1446
agtagtgagg ctccaaagtg 20

<210> 1447
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1447
tgggaggagt ttgctgttta 20

<210> 1448
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1448
ttctaagcct gtgactgaca 20

<210> 1449
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1449
tgaacctgac tttccttggg 20

<210> 1450
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1450
gccattctat catctcggga 20

<210> 1451
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1451
agtctctccc tgaaaccca 19

<210> 1452
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1452
aagagttggc ttggagttga 20

<210> 1453
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1453
cccacaatta tgaaaggagg t 21

<210> 1454
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1454
ttgaccagga caaatgagga 20

<210> 1455
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1455
cactttgttg gtctgggtca 20

<210> 1456
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1456
gggactctag gtggggttaa 20

<210> 1457
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1457
gtttatgcct tgggattgcc 20

<210> 1458
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1458
gtgtggtaag gatgctagga 20

<210> 1459
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1459
gaaagtgact cctccctgac 20

<210> 1460
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1460
ccaggttctg ttctctgtca 20

<210> 1461
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1461
gtgagacatg gttgctgttc 20

<210> 1462
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1462
ctttctcctg ctccacctat 20

<210> 1463
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1463
ctatgtgtgt tccaacccga 20

<210> 1464
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1464
gggaccttct aaccatgtgt 20

<210> 1465
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1465
cgggattttg aaaaggcaga 20

<210> 1466
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1466

gtgttgtctc tcagctcctc 20

<210> 1467
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1467
gttctctggt taaggccctt 20

<210> 1468
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1468
cctcttcacc tataagcccc 20

<210> 1469
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1469
taggggacag taagccagat 20

<210> 1470
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1470
acgatggacc tctgttgaac 20

<210> 1471
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1471
attcccatcc atccatcact c 21

<210> 1472
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1472
tcgtttttgg atggtggttg 20

<210> 1473
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1473
gaagttcctc cagtagactc a 21

<210> 1474
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1474
ttgtttgagt ctgggaggaa 20

<210> 1475
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1475
aatactgtga gactgccacc 20

<210> 1476
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1476
cagtcacgga aagtaccctc 20

<210> 1477
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1477
accatgtttc cctctgtcac 20

<210> 1478
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1478
ttaccaaggg acaggatgga 20

<210> 1479
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1479
ccctagaggt caaggtatgg 20

<210> 1480
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1480
ataggccctg tgtgttagtt 20

<210> 1481

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1481
agaaagtccc ctccatttct 20

<210> 1482
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1482
gccaatgcca aagtcagtta 20

<210> 1483
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1483
gaggacgagt tgaacaaagc 20

<210> 1484
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1484
atactggtct caaggtagca c 21

<210> 1485
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1485
accaagtgaa gctgagttaa tg 22

<210> 1486
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1486
cccagataca ctcctgcttc 20

<210> 1487
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1487
caaacatgag agggggagaa 20

<210> 1488

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1488
aaacacagca atgaggaagg 20

<210> 1489
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1489
gatactcccc tgtgttgctt 20

<210> 1490
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1490
gctcttacta ggatggcagg 20

<210> 1491
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1491
gtttccagca gcaatccttt 20

<210> 1492
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1492
ctgtgcagaa gggttagct 19

<210> 1493
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1493
aaacccctgc tacccaaaat 20

<210> 1494
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1494
aatgcccaga tgctgttttc 20

<210> 1495
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1495
gagtggttgt tctctccaga t 21

<210> 1496
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1496
cagtctagaa gctcacccag 20

<210> 1497
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1497
tctcctctac ccctacactg 20

<210> 1498
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1498
ggtgtaaatg tggcctctcc 20

<210> 1499
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1499
acaaagctac aaactctggc 20

<210> 1500
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1500
tttcactggg agactgatgc 20

<210> 1501
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1501
ctgttctgtt cctgaggcta 20

<210> 1502
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1502
tgtgtatcca ttgcctcatc t 21

<210> 1503
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1503
gaagagggtg tgtgtaggac 20

<210> 1504
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1504
tggttgctct tcctagttcc 20

<210> 1505
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1505
caatgtggag gaagctcttg 20

<210> 1506
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1506
ttgcacaccc aatatgctac 20

<210> 1507
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1507
tccaaggttt ctctagcgac 20

<210> 1508
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1508
tcgctattct ccttgccata 20

<210> 1509
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1509
aacagcctct ttccttagca 20

<210> 1510
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1510
tttttggctc agtgggatgt 20

<210> 1511
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1511
ctgttcattc ttcttcaggg c 21

<210> 1512
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1512
ttcccgagcc cataaactac 20

<210> 1513
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1513
tgctcagatt tcagcttcct 20

<210> 1514
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1514
gtcagcgatg tggatgtcta 20

<210> 1515
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1515
aactgactcc atgacctgtg 20

<210> 1516
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1516
gaagctgcta cttggtgaac 20

<210> 1517
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1517
ttttcctcct gttctgttgc 20

<210> 1518
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1518
ttctcaaatg caaccactcc 20

<210> 1519
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1519
ctggcccttc aatttcatgc 20

<210> 1520
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1520
ccagcagtac cgatatcaga g 21

<210> 1521
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1521
cagaaggcag gagatggatt 20

<210> 1522
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1522
aagcaaccat tttcctgagc 20

<210> 1523
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1523
tcacccttca tctacccact 20

<210> 1524
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1524
aagctggtga ccttctacag 20

<210> 1525
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1525
aaaattctgg ttggggagga 20

<210> 1526
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1526
ccatacctca tctgctctgt 20

<210> 1527
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1527
ggctgtccct gaactacttt 20

<210> 1528
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1528
cttggcttaa actctgctcc 20

<210> 1529
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1529
gacttgaaca caccctcaga 20

<210> 1530
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1530
aggagaagag accattgcag 20

<210> 1531
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1531
ttagctaagt ctgtgcggag 20

<210> 1532
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1532
gaagcaacac tgtacacgc 19

<210> 1533
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1533
tctgataaag gctggctcat 20

<210> 1534
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1534
taaaacagtg ccgctacttc 20

<210> 1535
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1535
agtgctatga gtcttggtcc 20

<210> 1536

<400> 1536
000

<210> 1537
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1537
gcagagaaat gggttaaggg 20

<210> 1538

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1538
ggtagaggtg ggttatctgt 20

<210> 1539
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1539
ctgtaaatct ccgggggtg 19

<210> 1540
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1540
ggcgagaatg gagagagaaa 20

<210> 1541
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1541
tcccaagcca ggattctttt 20

<210> 1542
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1542
gaacaagtac aaccgtgcag 20

<210> 1543
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1543
acaaatgccc catatcaacc 20

<210> 1544
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1544
ggaaagaggc ctggagtaat 20

<210> 1545

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1545
tttccactgg atgtcgtcat 20

<210> 1546
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1546
aggacaaagt ttcagcctct 20

<210> 1547
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1547
actcaggaca cgacttcata c 21

<210> 1548
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1548
acatctttgg ctcactggtt 20

<210> 1549
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1549
tcacagtggg cttcattcag 20

<210> 1550
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1550
agctggaatc tatgtaggat gg 22

<210> 1551
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1551
ctgcggaagg atctagtctt 20

<210> 1552
<211> 22

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1552
tgagaagtat tcagcatttc cc 22

<210> 1553
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1553
cactcacgga cttttaggc 19

<210> 1554
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1554
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 1555
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1555
tcacacgcca ggttattaca 20

<210> 1556
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1556
aagtgggttt gcagtttgga 20

<210> 1557
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1557
atgtacgtgt gtgtccatgt 20

<210> 1558
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1558
aggcgggttg gtcaataata 20

<210> 1559
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1559
ccacaaatcc catcaacaca 20

<210> 1560
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1560
tttcacagta acatcggcac 20

<210> 1561
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1561
ctgacagcct gcatttgatt 20

<210> 1562
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1562
tttcctggag taaagcgatc t 21

<210> 1563
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1563
cccacaatca cccatctcta 20

<210> 1564
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1564
tatctcactc cacagcttcc 20

<210> 1565
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1565
acaggtagtt tggtggtgtc 20

<210> 1566
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1566
gctgttgaat gccagaactt 20

<210> 1567
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1567
atagggtcgg ttttggtctg 20

<210> 1568
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1568
catcatccct gtcattccca 20

<210> 1569
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1569
gtgggctaag aaaacacctc 20

<210> 1570
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1570
attgtggttt gtggcatgtg 20

<210> 1571
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1571
ccagattcag cctgtattcc 20

<210> 1572
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1572
gcccatggaa gtaaacagtc 20

<210> 1573
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1573
aggtttgaca taatagtgct gc 22

<210> 1574
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1574
aatcctttcc ccactcactg 20

<210> 1575
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1575
cacaaagcag ttccatgtcc 20

<210> 1576
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1576
ggacaatttc tcacttgcca 20

<210> 1577
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1577
aaggggtgtt gttagatgct 20

<210> 1578
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1578
gcatcacaca cagcagatac 20

<210> 1579
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1579
aaaatgtccg tcccagatga 20

<210> 1580
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1580
gggggaaaat gtgttgtgtt 20

<210> 1581
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1581
aactgttagc ttctccaccc 20

<210> 1582
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1582
cgagtgtagg ttccggttta 20

<210> 1583
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1583
agaatgccca tttcaggagt 20

<210> 1584
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1584
atatgtggtt tgaggtcagc t 21

<210> 1585
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1585
ggctttggtc acatggaga 19

<210> 1586
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1586
tgaggcaaga ttcagtgact 20

<210> 1587
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1587
acttcatctt gacagcagct 20

<210> 1588
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1588
cacttcctca tgatgttttg ga 22

<210> 1589
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1589
ggccagccca cttatttttg 20

<210> 1590
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1590
ctcagggtgg agtttcaaac 20

<210> 1591
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1591
gatctttctt cccctcctcc 20

<210> 1592
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1592
tgtacatcca ccacttgttt g 21

<210> 1593
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1593
agcggtagta agaaggcaaa 20

<210> 1594
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1594

agacaggtga ccattttccc 20

<210> 1595
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1595
tgtggaactt ttgagccaga 20

<210> 1596
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1596
cataacgaaa tagggccttc c 21

<210> 1597
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1597
atttctgcct cttctcttcc c 21

<210> 1598
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1598
tcatcaagtc acctctccac 20

<210> 1599
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1599
tggaaaacta gacagcagcc 20

<210> 1600
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1600
ggaaagggga aaaggtgaca 20

<210> 1601
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1601
ctgtcctctg tcccacataa 20

<210> 1602
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1602
tttctgagtc cattccccat 20

<210> 1603
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1603
ggccatcctg atatcttcca 20

<210> 1604
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1604
cagagagatg cagaggttca 20

<210> 1605
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1605
tgtgtgtgag ctagctgaat 20

<210> 1606
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1606
ggtttcccat cctaccacat 20

<210> 1607
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1607
ggtgcttttg ttgccttact 20

<210> 1608
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1608
actagaaagc agggtacagt 20

<210> 1609
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1609
gctttttcca acttctgctg 20

<210> 1610
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1610
caacagacaa gtcacctcct 20

<210> 1611
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1611
ggttcttcct ggacttcaaa 20

<210> 1612
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1612
gaaagcagta gtttcaggtg t 21

<210> 1613
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1613
tgaaagactc tgttgccatg 20

<210> 1614
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1614
cactacacgc tcagaacaaa 20

<210> 1615
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1615
aaggcaagca ataatgaggc 20

<210> 1616
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1616
ggacagtctg tgaaaattgc t 21

<210> 1617
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1617
acaaacaacc cttaatgccc 20

<210> 1618
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1618
tgaaacagtg aatccgcaat 20

<210> 1619
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1619
aagggaaatg tggatgcagt a 21

<210> 1620
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1620
ttgaagggaa gcggaaagt 19

<210> 1621
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1621
atttccagct aatgatgctc c 21

<210> 1622
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1622
gctcacttac gcattaacca 20

<210> 1623

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1623
acaggcaaaa ttcagttgga 20

<210> 1624
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1624
aggctgaatc acgtcaaaac 20

<210> 1625
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1625
cctcgttcac atttgacgc 19

<210> 1626
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1626
tgtctgggtt caactgtttg 20

<210> 1627
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1627
attttgcatg cctgttgaga 20

<210> 1628
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1628
gctctcctca aaacccaagt 20

<210> 1629
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1629
cttaatgagg gggcacaaag 20

<210> 1630

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1630
ttttcgtcca gtcttccacc 20

<210> 1631
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1631
tacaggaccg tcagtgagag 20

<210> 1632
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1632
ttagctactg acgcttcacc 20

<210> 1633
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1633
gcacagacaa catgctagtt 20

<210> 1634
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1634
ttagtctgtt cactggcaca 20

<210> 1635
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1635
cttatcagca gggcacagt 19

<210> 1636
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1636
ttgcatcaaa caaagccaca 20

<210> 1637
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1637
gagagacaag tcacccttc 20

<210> 1638
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1638
agtcaactac aaatggggga 20

<210> 1639
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1639
gtgccaaaat caacgaaagc 20

<210> 1640
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1640
aaggagggag tacaaagtga g 21

<210> 1641
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1641
atcacatttt cagcacgagg 20

<210> 1642
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1642
cagggaggga tgatttggaa 20

<210> 1643
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1643
agaactgaga ggggagcata 20

<210> 1644
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1644
cagtcaccaa caaaggcttt 20

<210> 1645
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1645
tccccatctc cctaactcat 20

<210> 1646
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1646
tttttctgct gcatccaagg 20

<210> 1647
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1647
actgtacgcc atgaaaaaca 20

<210> 1648
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1648
ggcaaatcaa gtgagctgac 20

<210> 1649
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1649
cgtgggtgga gaatttcaca 20

<210> 1650
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1650
acttaggtca gttgcttggt 20

<210> 1651
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1651
gacttcatca gcacgtactt 20

<210> 1652
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1652
tgcaggcaaa attagcatgg 20

<210> 1653
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1653
gacttatctg ctttcacccc 20

<210> 1654
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1654
ccccatgaac ctaagaccat 20

<210> 1655
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1655
tctggacatg tctttgcgta 20

<210> 1656
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1656
ctccaggaca tctcagcaat 20

<210> 1657
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1657
cctctcgtgt gggaaatgta 20

<210> 1658
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1658
tatctctggc tacctcctgt 20

<210> 1659
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1659
ccccatccct gtaccaaag 19

<210> 1660
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1660
ctgcagagat attccatggc 20

<210> 1661
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1661
aaagctgggt tcttaggctt 20

<210> 1662
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1662
gctgttttag gggcacattt 20

<210> 1663
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1663
aagaggcaat gtggaggtta 20

<210> 1664
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1664
gcccaaacaa tctgcctttt a 21

<210> 1665
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1665
tggcttcaaa taactgggct 20

<210> 1666
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1666
agagcacaca gaacagaact 20

<210> 1667
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1667
ctggtggatt tctcgtcaga 20

<210> 1668
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1668
taggtgtttg tgtgaggctt 20

<210> 1669
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1669
gcctcactgc tcctatcttt 20

<210> 1670
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1670
ctctagcagc tgttcctcc 19

<210> 1671
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1671
cgtcgtatct ctggctttgt 20

<210> 1672
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1672
gtccccaacc tcatctttca 20

<210> 1673
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1673
tcttcaaaga tggctgcaaa 20

<210> 1674
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1674
agtataacca gatagccgtg c 21

<210> 1675
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1675
tgtcctcagg gcaataaagt 20

<210> 1676
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1676
tttgctgctt gaagtggaac 20

<210> 1677
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1677
gctgcaatga cctgatttct 20

<210> 1678
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1678
tccctctctc ctccaaatga 20

<210> 1679
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1679

tgccacagta ggtataggtt g 21

<210> 1680
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1680
ccctcgccct aaagaaacta 20

<210> 1681
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1681
cccctgaatc cctacctcat 20

<210> 1682
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1682
tgttgtacaa gtgagccatt c 21

<210> 1683
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1683
accaagcaat caactcactc t 21

<210> 1684
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1684
gcccaatttg tctagccaat a 21

<210> 1685
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1685
ctactgatcc caaagaaggc a 21

<210> 1686
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1686
gtgaaaggtt ctatctgcca a 21

<210> 1687
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1687
ggcataccga gcatacatag a 21

<210> 1688
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1688
cacctgtttc accaaatcac t 21

<210> 1689
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1689
tctcatgctc tgacagacaa g 21

<210> 1690
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1690
ttgtcctgtt tctcttgtga c 21

<210> 1691
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1691
cacaggactg catgcctatt a 21

<210> 1692
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1692
gactctctca gcatcgagtt t 21

<210> 1693
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1693
ctgatggaag ggcattatcc a 21

<210> 1694

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

<400> 1694
ttctggttcc ataaatccat gc 22

<210> 1695
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1695
gggattattg ttggctactg ag 22

<210> 1696
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1696
aattggtgac ctagggatca g 21

<210> 1697
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1697
gggtttggta agggagaatg a 21

<210> 1698
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1698
aagacatccc agttatgcat tgt 23

<210> 1699
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1699
agatgggagg gagattagac a 21

<210> 1700
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1700
gagtagcaac aacacatgga g 21

<210> 1701

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

<400> 1701
ttctccttca ttagccacac a 21

<210> 1702
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1702
agtctgcact gtactcttct g 21

<210> 1703
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1703
acaaatggtt catgatggtg g 21

<210> 1704
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1704
ggtactcacg tttcagtttc c 21

<210> 1705
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1705
gttcatttct acagtccagg c 21

<210> 1706
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1706
ctctcactgt gctgcttaaa g 21

<210> 1707
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1707
caaagaattc cacagagatg gg 22

<210> 1708
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1708
tgagctacag acaagattgc a 21

<210> 1709
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1709
tcacatggga tcgacatatg c 21

<210> 1710
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1710
ccacacaatt tcctggctat g 21

<210> 1711
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1711
tcttgcttct ggagagttct t 21

<210> 1712
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1712
aggttatgca gacttcagga a 21

<210> 1713
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1713
aagccaattc tgcctctcta g 21

<210> 1714
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1714
tcccttcctt attctggcaa c 21

<210> 1715
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1715
gcttcaaaca ctctaaaggg c 21

<210> 1716
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1716
tgccattaat gagaagtgct g 21

<210> 1717
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1717
tggcaatcct gttaaacaac tc 22

<210> 1718
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1718
cccgaacatt gataacagaa ga 22

<210> 1719
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1719
gcaactcagg aaagactaca tc 22

<210> 1720
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1720
ttaagaaagt acccatcctc cc 22

<210> 1721
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1721
gtcatgcctt acaacttagc a 21

<210> 1722
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1722
aatctttgcc aaggtatgag c 21

<210> 1723
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1723
gccacttata cctccagaca t 21

<210> 1724
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1724
ccacaatcct gaatgccatg 20

<210> 1725
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1725
ctgcaaggta caacacaagt c 21

<210> 1726
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1726
atctctgtgc cagcaagtat t 21

<210> 1727
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1727
attgggaaac tgtcactgat g 21

<210> 1728
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1728
gccctaatag agaagcaaag c 21

<210> 1729
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1729
gggagccaat cagatagaag t 21

<210> 1730
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1730
gggaagttgg gctatttaat gc 22

<210> 1731
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1731
aactgtgtag agcgaccaaa t 21

<210> 1732
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1732
cagtaaggcc atggtctaga t 21

<210> 1733
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1733
ctcagaacat ttgcaccttc t 21

<210> 1734
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1734
acctgataca atggagcatg t 21

<210> 1735
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1735
gggacctaaa ctcctttgga a 21

<210> 1736
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1736
tctgcagtgg tgttatctag t 21

<210> 1737
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1737
cacttaagtt tccacgccag 20

<210> 1738
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1738
gtaatggcga gaggttaaag c 21

<210> 1739
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1739
tttaggtatc gaagttgggt ca 22

<210> 1740
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1740
gataagtttg gaagctgcat ca 22

<210> 1741
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1741
aagctctgcc attgacttta c 21

<210> 1742
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1742
ccctacagaa ccgaggaatc 20

<210> 1743
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1743
tcaatctttg catacacagc c 21

<210> 1744
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1744
gtaggtttac atggacagat gc 22

<210> 1745
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1745
tcttctgttt agtgctgtgg t 21

<210> 1746
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1746
caagttcatt tcttccctgc a 21

<210> 1747
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1747
tgcaggaata catggtagac a 21

<210> 1748
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1748
cataggcctt catgtctctc a 21

<210> 1749
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1749
tatgagggtg cactaacaga t 21

<210> 1750
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1750

ggtgctacta ctggtgtatg t 21

<210> 1751
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1751
gccatgcaat atcaaatccc a 21

<210> 1752
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1752
gaaaccaaag actagtgcag c 21

<210> 1753
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1753
atgactaaca ctctgccaag t 21

<210> 1754
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1754
aacaaatgca tcccagacag a 21

<210> 1755
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1755
gcagagagga gtatgtggta t 21

<210> 1756
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1756
atgggtcatt ctacgaagca a 21

<210> 1757
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1757
tggtgtgtgt ggtgataatt ag 22

<210> 1758
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1758
agtgaccctc tgaataacct g 21

<210> 1759
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1759
tcagcaagta aacctgagac c 21

<210> 1760
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1760
gtaccttcac cctccagatc 20

<210> 1761
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1761
tcatcaaatt gcccactcct a 21

<210> 1762
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1762
catcagactg tcttgccttt c 21

<210> 1763
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1763
cattcttgct gacatttccc a 21

<210> 1764
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1764
gaagatcagg gtattgctga aa 22

<210> 1765
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1765
tttgtaggtc attcagcctc c 21

<210> 1766
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1766
tggctaggat tcacttagga aa 22

<210> 1767
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1767
gcaaacaggg tgaattatgc t 21

<210> 1768
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1768
agaagtctgg gaaacgaaga g 21

<210> 1769
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1769
cagatgctcc attactaggt g 21

<210> 1770
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1770
cacatggaga aaggtgaatc a 21

<210> 1771
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1771
tcccatccaa tactgccttc 20

<210> 1772
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1772
tctggctcaa aggatcacat g 21

<210> 1773
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1773
aagatcccat tgaccctgaa t 21

<210> 1774
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1774
ccacaggctc tctagaacta a 21

<210> 1775
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1775
ttgagagggt ttacaaggtc c 21

<210> 1776
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1776
cttctcctac tctgcattct ca 22

<210> 1777
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1777
gacattagtg gattcaggcc a 21

<210> 1778
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1778
gctgaagtgg aggcaattaa c 21

<210> 1779

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

<400> 1779
tataactgtt gagtctgccc a 21

<210> 1780
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1780
actgagctta cattcatgca c 21

<210> 1781
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1781
gccactttct ctgcaaagaa t 21

<210> 1782
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1782
acttcctacg gactcaaatc t 21

<210> 1783
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1783
ggctctcatt acaattggct g 21

<210> 1784
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1784
attgctttca gtggtggatt g 21

<210> 1785
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1785
ggaatgaaac agaggagtcc c 21

<210> 1786

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

<400> 1786
aagatgctag aaacccacaa g 21

<210> 1787
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1787
aatgggtggg ttacagagag 20

<210> 1788
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1788
gcatttggac atgaacaagc 20

<210> 1789
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1789
cattggtggg tggatagctg 20

<210> 1790
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1790
accaggagga gaaaagcaaa 20

<210> 1791
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1791
cggaaaacaa accctgaagt 20

<210> 1792
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1792
acctgcatat tgagccatac 20

<210> 1793
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1793
tgttctttca cttttagccc c 21

<210> 1794
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1794
tttctagaac cctcagcaac t 21

<210> 1795
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1795
cccccaacag tttttagtgg t 21

<210> 1796
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1796
aaggcaaaac actccctttt 20

<210> 1797
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1797
cagtgattgc ctctagaaaa gg 22

<210> 1798
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1798
ctaagcagat tgaagcagct 20

<210> 1799
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1799
tgtccccagg cttaagaatc 20

<210> 1800
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1800
agccagaata agcaactgtc 20

<210> 1801
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1801
tttctcctat cccagcttgc 20

<210> 1802
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1802
agtacagagg ataacaaggg t 21

<210> 1803
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1803
ctcccatcag taccctctct 20

<210> 1804
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1804
ggaatgccta aaccatactg t 21

<210> 1805
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1805
agtggtattt caatgctcta cc 22

<210> 1806
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1806
gcagtacatc gtcctggaa 19

<210> 1807
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1807
cctgagcgag aagaaatttg t 21

<210> 1808
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1808
ggaactgaac aagaagtgga g 21

<210> 1809
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1809
acctactctt attccgcact 20

<210> 1810
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1810
tgacagcctc tctcttcaat 20

<210> 1811
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1811
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 1812
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1812
gctgtttttc tgtgtgcttc 20

<210> 1813
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1813
atgtatttcc tttagcgccc 20

<210> 1814
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1814
aattttgcaa gacttccggt 20

<210> 1815
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1815
tcccagttgt gaacatttgc 20

<210> 1816
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1816
atgggttttt gcacagatga c 21

<210> 1817
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1817
gggagtcaga aggaggtca 19

<210> 1818
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1818
cctcttttg catgaacctg a 21

<210> 1819
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1819
ccttaccctt tccactcaga 20

<210> 1820
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1820
gactggtata atcttgccgt g 21

<210> 1821
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1821
tgtctgcatc ttgatctctg g 21

<210> 1822
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1822
ggttccacag catttgagc 19

<210> 1823
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1823
aggagccctt aactatggtg 20

<210> 1824
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1824
tggcttgggt attgcagata 20

<210> 1825
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1825
ggggacagta gaagatgagt 20

<210> 1826
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1826
agttgtttct ggacggactt 20

<210> 1827
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1827
agaatttccc tgtccatacc a 21

<210> 1828
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1828
agtgagtgaa cttgccatca 20

<210> 1829
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1829
ggcttttctc tgcactgatt 20

<210> 1830
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1830
gcaaaggaaa caggctaact a 21

<210> 1831
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1831
atggcagctg aatcgatatc t 21

<210> 1832
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1832
taggtgatgg gcaaattctc a 21

<210> 1833
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1833
gaaatgcctt cccacttaca at 22

<210> 1834
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1834
attggcaaat gtacctgaag c 21

<210> 1835
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1835

caatgattgc tcttgtgcca a 21

<210> 1836
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1836
agctgtcctc ctctccatat a 21

<210> 1837
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1837
ggcgttcaag ttactcgatt g 21

<210> 1838
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1838
tagtgactag ctttggagag t 21

<210> 1839
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1839
agccaatgat cccttatgac tt 22

<210> 1840
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1840
aactaaactg gtaggcaatc g 21

<210> 1841
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1841
caatcagacc acaggaagga a 21

<210> 1842
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1842
gatgtgttta ttgcctgtgg t 21

<210> 1843
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1843
gctcctttca tagtttcagg g 21

<210> 1844
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1844
acacactgca gttctcacta ta 22

<210> 1845
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1845
tgaatcaagt gacatgacag c 21

<210> 1846
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1846
ttcttacagt cctcagcact t 21

<210> 1847
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1847
ccactaggct gcactaatgt a 21

<210> 1848
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1848
cactagcttc tgtaactgtg tg 22

<210> 1849
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1849
gtctcacact gctcatttcc a 21

<210> 1850
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1850
cactagggtt catcagctgt t 21

<210> 1851
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1851
caaccaacat tagagtgacc c 21

<210> 1852
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1852
gctggttgag agagagagag a 21

<210> 1853
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1853
acaccagccg aatacagatt t 21

<210> 1854
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1854
tgcttcatac ctttctgctt c 21

<210> 1855
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1855
atttcccatg cctttcaact c 21

<210> 1856
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1856
tctctcagta ggcgtcttta a 21

<210> 1857
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1857
tgactgctac gctagacttg 20

<210> 1858
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1858
ggatagagga aacccaggtg 20

<210> 1859
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1859
ggctctttca aagtatccag g 21

<210> 1860
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1860
agactttctt tgttgccttc ag 22

<210> 1861
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1861
gcctcaacaa ttcagtccac 20

<210> 1862
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1862
cataagttgc tggaagagaa ca 22

<210> 1863
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1863
tcgactgctt taagtgaagg a 21

<210> 1864

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

<400> 1864
accagtgatt agtgtttctc ct 22

<210> 1865
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1865
caagacacac acaaacacac a 21

<210> 1866
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1866
ggtaagagtt gccctaatgt c 21

<210> 1867
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1867
gcttggcttc tcacaaatgt 20

<210> 1868
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1868
gtttgccagt agaaatggga 20

<210> 1869
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1869
gtaaagtgtt cagaggacgg 20

<210> 1870
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1870
actagggaga agaattggca g 21

<210> 1871

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1871
ccagttcatt ccagcttcca 20

<210> 1872
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1872
gatcgccaac ctgttttata ag 22

<210> 1873
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1873
gctgtcaaag tggagataac c 21

<210> 1874
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1874
aacgcttcca tccacctaat t 21

<210> 1875
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1875
acctgcctgt cttaccatta a 21

<210> 1876
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1876
gatactttcc tttctccaga tct 23

<210> 1877
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1877
ggccgcagtt tttgatttag 20

<210> 1878
<211> 19

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1878
tgggaaggac ggtttgtta 19

<210> 1879
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1879
tgaatcatgc tgtggagaac 20

<210> 1880
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1880
atagaagagg tacccagcaa 20

<210> 1881
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1881
ccctgactat gctaagttgc 20

<210> 1882
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1882
tgcaagcaaa atgaaaccag 20

<210> 1883
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1883
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 1884
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1884
cagctgctcc ttctttagc 19

<210> 1885
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1885
tatactgcca aaggtgacct 20

<210> 1886
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1886
gaagcataat gagaacctcc a 21

<210> 1887
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1887
aacccaactt gcagacaatc 20

<210> 1888
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1888
atctgtttgc tgtgtcagaa 20

<210> 1889
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1889
tccagatata ttcaaaaggg aga 23

<210> 1890
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1890
aggtttttat caaagcccca 20

<210> 1891
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1891
gggacttgat gttctaagca a 21

<210> 1892
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1892
cctacatgat acgcacagtc 20

<210> 1893
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1893
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 1894
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1894
gtttttctct acccagcaca 20

<210> 1895
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1895
ctctaatttg ccaccctctt t 21

<210> 1896
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1896
gaacgctaaa gcttttccca 20

<210> 1897
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1897
tctttctcct gccaagtaga 20

<210> 1898
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1898
ataacactgt ccttctgggc 20

<210> 1899
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1899
gagcctactc tctgatacga 20

<210> 1900
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1900
ccagttgttc acttctctga t 21

<210> 1901
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1901
gccttaaaac caaactgtgt 20

<210> 1902
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1902
ctggacttca atcacccaag 20

<210> 1903
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1903
tgaacaaatt gctgtgctga 20

<210> 1904
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1904
ccccctaaat gaaagtggtc 20

<210> 1905
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1905
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 1906
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1906

tgagtgcttg gaattttgca 20

<210> 1907
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1907
ggttggctac ttcatggtac 20

<210> 1908
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1908
tcactgcatt cctagaacct 20

<210> 1909
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1909
ataactcagg caaaatgggg 20

<210> 1910
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1910
ccttctgctc tcactttacg 20

<210> 1911
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1911
ggatactagc agaggtggag 20

<210> 1912
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1912
tgtacacaat atgccaggaa c 21

<210> 1913
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1913
gcacttgagt tatgggactt 20

<210> 1914
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1914
tgtgatatgt agtgtgtatc agt 23

<210> 1915
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1915
gaatgtgttc aaaggagggt 20

<210> 1916
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1916
gatgaagggg attacgggaa 20

<210> 1917
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1917
tttaggaagc agcacaagaa 20

<210> 1918
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1918
gagggtgctg gggttatc 18

<210> 1919
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1919
cccgaaagca cttacctttt 20

<210> 1920
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1920
ttcatgagct gcaatgtgtt 20

<210> 1921
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 1921
tgctatgaaa agagggacca 20

<210> 1922
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1922
gtcctggatc tacacgtgaa 20

<210> 1923
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1923
gtaaatctgt gtgccagcaa 20

<210> 1924
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1924
taaaagaggc gtgtggaaaa 20

<210> 1925
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1925
ccagtagctt gtgatgtgta 20

<210> 1926
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1926
tacaggcctc tgaaagatga 20

<210> 1927
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1927
agagcatgct agacgtcttt 20

<210> 1928
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1928
ctgggctgta attaaggctc 20

<210> 1929
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1929
aacacctgca cactttgaaa 20

<210> 1930
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1930
aatgaacttt gtgggctgaa 20

<210> 1931
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1931
ccacactctc actggttcta 20

<210> 1932
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1932
cacagtggat acctcaggaa 20

<210> 1933
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1933
ccaacacagg aggaactttt 20

<210> 1934
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1934
gagaaaagcc aacaaaaatg tg 22

<210> 1935

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

<400> 1935
tgtcattact agaagcacct tt 22

<210> 1936
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1936
tggtgtgagt tcaggagggt tta 23

<210> 1937
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1937
accatttctg acagaacaga 20

<210> 1938
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1938
tgatgcttaa acacatgcct 20

<210> 1939
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1939
aagggatatg cagcttgttc 20

<210> 1940
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1940
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 1941
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1941
gttgtcattc aaatgtcacc ac 22

<210> 1942

<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1942
ctcagattcc agagccctc 19

<210> 1943
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1943
acattgctag cagcttttgt 20

<210> 1944
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1944
acttgccaag aacagtatct g 21

<210> 1945
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1945
ttccttcttc caggtgaaca 20

<210> 1946
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1946
tgtttctcct tcatctggtc 20

<210> 1947
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1947
tgtcaccttg cagatacagg 20

<210> 1948
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1948
attgttcaca gggtcaagtc 20

<210> 1949
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1949
atgagccagg agaatcatca 20

<210> 1950
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1950
catcatttca aaggggctca 20

<210> 1951
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1951
tcttctctaa cacccactcc 20

<210> 1952
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1952
acccttacca aagtagcatc 20

<210> 1953
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1953
atcacgacgc cttgtttatt 20

<210> 1954
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1954
actttcctgc caacaatctc 20

<210> 1955
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1955
ttgatagttg catctgggga 20

<210> 1956
<211> 22
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1956
tttgttaact aacgtgattc ca 22

<210> 1957
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1957
cccactctcc atgtgttctt 20

<210> 1958
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1958
tcctgcttca actcaatacg 20

<210> 1959
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1959
acccctcatt ttcgtatgtc 20

<210> 1960
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1960
acagttatgg aggaattgcg 20

<210> 1961
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1961
tcaaacctct tttatctgtc cc 22

<210> 1962
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1962
atttcacgta acactctggt 20

<210> 1963
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1963
ctctggcaaa actttctgga t 21

<210> 1964
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1964
gcttctcatg ctcacactg 19

<210> 1965
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1965
aatatgactt gccctttga a 21

<210> 1966
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1966
tcacagccag ttacacaga 19

<210> 1967
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1967
ctacagtgca gaagagtccc 20

<210> 1968
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1968
ttggtttcat gtggctttga 20

<210> 1969
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1969
tccttctccc caactttctt 20

<210> 1970
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1970
ctttagattc cagggctctt g 21

<210> 1971
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1971
tgaaagcgtg aaaatcagct 20

<210> 1972
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1972
actcgatccc taggtaatgt 20

<210> 1973
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1973
acaagtgggt agggatgttc 20

<210> 1974
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1974
gcacaagttt tcagggaatg 20

<210> 1975
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1975
gtggaaagtc tcgtcagaat 20

<210> 1976
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1976
tccacctctg agcataacat 20

<210> 1977
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1977
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 1978
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1978
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 1979
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1979
ccatcccact tctccagata 20

<210> 1980
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1980
ccaccttcct gcttaaagaa 20

<210> 1981
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1981
ctccttactt gcactgagtt 20

<210> 1982
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1982
gggaaaactt acgggaactt 20

<210> 1983
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1983
tagaaatgtt tagggtgcat ga 22

<210> 1984
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1984
taccctctt ttccatctgc 20

<210> 1985
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1985
gcattttgac aggaaagtgg 20

<210> 1986
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1986
tagggccaca gtttctcaat 20

<210> 1987
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1987
gaatgagaaa tctggcagga 20

<210> 1988
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1988
tcagatgcct gatgaccata 20

<210> 1989
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1989
aatatgcagt gggtaggagc 20

<210> 1990
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1990
gacaacagct gacttccatt 20

<210> 1991
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1991

cactctctgg aacaaacaca 20

<210> 1992
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1992
gttttgaggc ggtttcatga 20

<210> 1993
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1993
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 1994
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1994
gaacacctca aagttgctca 20

<210> 1995
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1995
aagaagcaag gacaaggatg 20

<210> 1996
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1996
gaaacaacca ccacaacaaa 20

<210> 1997
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1997
ccaccatgtt tacaccgttt 20

<210> 1998
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1998
tttacccatg aattgctgca 20

<210> 1999
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1999
agtttgcatt tgttcaggga 20

<210> 2000
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2000
ttcggatggc tttgattgtc 20

<210> 2001
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2001
cattgtaaat taaacggcct c 21

<210> 2002
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2002
ctaatgcaag ctgcttctct 20

<210> 2003
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2003
tgtctagtgg taatctgggg 20

<210> 2004
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2004
tctggacagt ggagttgaaa 20

<210> 2005
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2005
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 2006
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2006
aggagagaca taactggtct 20

<210> 2007
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2007
attgcaatgt ctgtggatgt 20

<210> 2008
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2008
aagaagttga ggtagcacg 19

<210> 2009
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2009
agtgtccttt cctccagttc 20

<210> 2010
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2010
ttgaacctga aaggaactgt g 21

<210> 2011
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2011
gctcaatcac ctgttccctt 20

<210> 2012
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2012
cattgaagct cactctaagg g 21

<210> 2013
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2013
ctaaagtttg ggttaggggt 20

<210> 2014
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2014
tgccttacat tttctgtggg 20

<210> 2015
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2015
gccataagat ttccccactc 20

<210> 2016
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2016
acaaagcaag aggatgaaac a 21

<210> 2017
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2017
caaagcacca tcaacactta 20

<210> 2018
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2018
cactgcaact cctagaatga 20

<210> 2019
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2019
tgtggggaaa ttgctgttta 20

<210> 2020

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2020
gtatgggcag ctgtaacttg 20

<210> 2021
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2021
tcacaagcca ctgaaaatgt 20

<210> 2022
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2022
tgtatgttaa gctagccaac a 21

<210> 2023
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2023
tgtgttattg aactttgcca 20

<210> 2024
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2024
ttcatcccta cctcatcacc 20

<210> 2025
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2025
agatcacttt tggctgtaac c 21

<210> 2026
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2026
caagtgacaa tctcagccaa 20

<210> 2027

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2027
gcattttcag atggttccct 20

<210> 2028
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2028
atggagagtt tgagtggagt 20

<210> 2029
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2029
ctgccactgg gtttatagaa aa 22

<210> 2030
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2030
acacctttac tcctgtggat 20

<210> 2031
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2031
gatgtagggc cttatccaca 20

<210> 2032
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2032
agcttggtga tcttcaaaca 20

<210> 2033
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2033
tgaaatggtg ggtaatgctc 20

<210> 2034
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2034
catgcaagtt cacgaggtta 20

<210> 2035
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2035
agtctgagga agaagcaact 20

<210> 2036
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2036
gagtccaatc ttttcccaca 20

<210> 2037
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2037
tccactgcgt tcttatcctt 20

<210> 2038
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2038
ggacagaaca gctacaaagg 20

<210> 2039
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2039
ctggcttgtg aattagaggg 20

<210> 2040
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2040
gtaagatggt gggcaggat 19

<210> 2041
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2041
agaagggctc aaaacacatc 20

<210> 2042
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2042
tcatgtaggc tttctgattt t 21

<210> 2043
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2043
tgtagctctt gacctagcaa 20

<210> 2044
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2044
taagttcacg gtgaagtcaa c 21

<210> 2045
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2045
gtggcttcaa ctaactggac 20

<210> 2046
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2046
acccgtaagt gtttgagtga 20

<210> 2047
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2047
tgtagaagta gggtttgcgt 20

<210> 2048
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2048
caggggacat ttgaagatgg 20

<210> 2049
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2049
gaaattgtgc agtgaaagca 20

<210> 2050
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2050
atgtaagaag tgcgttgctt a 21

<210> 2051
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2051
agatctggaa tctgagactc c 21

<210> 2052
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2052
tataggataa ggtcaagcag gt 22

<210> 2053
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2053
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 2054
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2054
tcagtgaatg aggaatcatg c 21

<210> 2055
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2055
ttctcaggag taccacaagc 20

<210> 2056
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2056
ggatgaaaca cagaaccatg 20

<210> 2057
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2057
cagatccctt tcattttgca 20

<210> 2058
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2058
ggaaaagtgc tcaattaggc 20

<210> 2059
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2059
ctggcagtta tagtcaccaa 20

<210> 2060
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2060
aggaagtcct tatgatgcca 20

<210> 2061
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2061
gctggtgaag ttggagtttt 20

<210> 2062
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2062
gctgggttta agccacatat 20

<210> 2063
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2063
tgtagcctaa atagcagcct 20

<210> 2064
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2064
aggaattgct tttattttaa cca 23

<210> 2065
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2065
gctgctttca ggtttttgtg 20

<210> 2066
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2066
atggtgcaga aaagagcaat 20

<210> 2067
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2067
gtgtggtgcc attttctttc 20

<210> 2068
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2068
gaacaatact ttctccccgg 20

<210> 2069
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2069
gaaatggcca tgctaggaat 20

<210> 2070
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2070
acttccagta acatggatgc 20

<210> 2071
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2071
gaaacaccca gacttgtagc 20

<210> 2072
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2072
ttaaatcttt gtgtgcgtgt 20

<210> 2073
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2073
cctccaggaa ctttgttcag 20

<210> 2074
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2074
aaaaaccttc acaaacccca 20

<210> 2075
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2075
gagtggatat tgtctcgctg 20

<210> 2076
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2076

actagcccac taatgttgct 20

<210> 2077
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2077
cgattatcag aacagatgag gt 22

<210> 2078
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2078
attgcacagc tgaaaatcct 20

<210> 2079
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2079
ggcacactga ccgtatttat 20

<210> 2080
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2080
tggtagtggg tcaggaattt 20

<210> 2081
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2081
tctcttgaaa agaaaggcgg 20

<210> 2082
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2082
tgaattacac agcaaagccc 20

<210> 2083
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2083
ctgccaatgg gatcgaattt 20

<210> 2084
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2084
gagtgacgct gttcattctt 20

<210> 2085
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2085
gatagtaacc gggtgtagca 20

<210> 2086
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2086
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 2087
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2087
tctaataagg gattgatgga gtt 23

<210> 2088
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2088
gggagatttc ctgcttgtag 20

<210> 2089
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2089
aatccatgca gcttctctct 20

<210> 2090
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2090
tgcattgtct ctggtttgaa 20

<210> 2091
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2091
tcctgaatgc atccttaacc 20

<210> 2092
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2092
tgggaaaggt gagaaggatt 20

<210> 2093
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2093
ttcgggaccc atacctaaaa 20

<210> 2094
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2094
tcttttctgg acccacatga 20

<210> 2095
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2095
gacctctaca tctgtatctt cc 22

<210> 2096
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2096
cccttcattt tctgtcccat 20

<210> 2097
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2097
tcagccttga gtattagcct a 21

<210> 2098
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2098
aagtttgcca tgaaggtcat 20

<210> 2099
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2099
gacttctggt tgtttcctca 20

<210> 2100
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2100
atgtgtctat tgccctacct 20

<210> 2101
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2101
tgcgggaagt tcacatgaa 19

<210> 2102
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2102
gtgaacttca ggctgctta 19

<210> 2103
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2103
tggtttcgtc ccgtaaatag 20

<210> 2104
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2104
aattcctttc aatgctggct 20

<210> 2105

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

<400> 2105
agaaagacac atatgccatg g 21

<210> 2106
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2106
ttgttggtgt cagttctgaa 20

<210> 2107
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2107
tgtaggaaca gattagggca 20

<210> 2108
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2108
ctccaagctg atatgccatc 20

<210> 2109
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2109
ccacccctca tttcttcctt 20

<210> 2110
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2110
gggtccttcg ttttctgttt 20

<210> 2111
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2111
taggaaacag gctaaaaggg a 21

<210> 2112
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2112
tactgtgtag aaggcagtgt 20

<210> 2113
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2113
gctaaggaca aagaaccact 20

<210> 2114
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2114
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 2115
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2115
tggctaagac caggattgtt 20

<210> 2116
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2116
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 2117
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2117
tgataggcag atcattcccc 20

<210> 2118
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2118
gcaaatggca aagggaaaac 20

<210> 2119
<211> 19
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2119
cacggctagt gctcatttt 19

<210> 2120
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2120
ccgtaatacc caagtcatct g 21

<210> 2121
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2121
agcaaactaa aacagcaact tc 22

<210> 2122
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2122
agcctgctat cttcactgg 19

<210> 2123
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2123
accacatata tagagacttt gaa 23

<210> 2124
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2124
ctccagactc tgcaaggat 19

<210> 2125
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2125
tttcctgttg ctcttgatca 20

<210> 2126
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2126
ccacaaagat gaaggccaag 20

<210> 2127
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2127
ccatacctta gttctcaggg t 21

<210> 2128
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2128
gtaagagaga gctgggacaa 20

<210> 2129
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2129
tgtgaccatc ctatccacaa 20

<210> 2130
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2130
agaaccagtt gtacgagttc 20

<210> 2131
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2131
agtcttctcc cttccttgtc 20

<210> 2132
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2132
gccctttct ctctttgacc 20

<210> 2133
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2133
tcttgttcca agtattcctg g 21

<210> 2134
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2134
accactttag cccatctctt 20

<210> 2135
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2135
gtggtggatt attgagctgg 20

<210> 2136
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2136
tgcttaatgg gatcattgac c 21

<210> 2137
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2137
cccacatagt gcaaaagaca 20

<210> 2138
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2138
gtatgtgtga agtagccgag 20

<210> 2139
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2139
tggtcctaac tcagaccttt 20

<210> 2140
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2140
aacatgaagg gaaggttgtg 20

<210> 2141
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2141
tatacttcaa cttgcaggca g 21

<210> 2142
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2142
gccaaagaca atgagagagt c 21

<210> 2143
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2143
atttagcagc catgaccagt a 21

<210> 2144
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2144
tgggccaatt cctaatccat t 21

<210> 2145
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2145
cgatctcatg aataagtctg acc 23

<210> 2146
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2146
tggaaagcag actaacagtg a 21

<210> 2147
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2147

gggaccctat gtagagattg t 21

<210> 2148
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2148
ggagcccaag gatgtattag a 21

<210> 2149
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2149
ctaatagctg gttctgcaca c 21

<210> 2150
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2150
gatgaaatga atgctgactc tc 22

<210> 2151
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2151
aaactgaagc ttcgagaacc c 21

<210> 2152
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2152
tgccgacaac tactttaggt a 21

<210> 2153
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2153
tgtatccaat cacctgtcag a 21

<210> 2154
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2154
cagcacctta agcagaaatc a 21

<210> 2155
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2155
aagcccttca tccatttctc t 21

<210> 2156
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2156
atcttggtgc catcttaagg t 21

<210> 2157
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2157
agcaaaccaa tcgcaaacta g 21

<210> 2158
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2158
aatcatcatc ttcatcagct cg 22

<210> 2159
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2159
cctttcgcct tgcttatatg g 21

<210> 2160
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2160
actactcaac agcctaccaa a 21

<210> 2161
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2161
tggagctggg aactttaatg t 21

<210> 2162
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2162
gaagagagag agaatgcgtg t 21

<210> 2163
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2163
gacatggata ttctggtgcc a 21

<210> 2164
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2164
ctgttgcaag atgacccaaa t 21

<210> 2165
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2165
agatacacac acgttcacaa ac 22

<210> 2166
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2166
gatggcaatg cttgataacg a 21

<210> 2167
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2167
ttccatgaag ttcctcaaga ct 22

<210> 2168
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2168
ccacccacat accctgaaat t 21

<210> 2169
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2169
gtaacacacg gatgctgaag 20

<210> 2170
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2170
tggacacgag gctatttgta g 21

<210> 2171
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2171
ggcttaagaa ggagagtggt t 21

<210> 2172
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2172
tagtttcctt tggccttctc c 21

<210> 2173
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2173
ctagggttcc cagttcacaa a 21

<210> 2174
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2174
gaaacaacat tgagggcatt g 21

<210> 2175
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2175
gagctctttg aagtagaagc a 21

<210> 2176

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2176
ccattccaac aaagcttccg 20

<210> 2177
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2177
ctacttgccc tattgtgtcg a 21

<210> 2178
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2178
ccagggtgtt tgaaggtaga a 21

<210> 2179
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2179
ctggaggtaa gaaggaatgc a 21

<210> 2180
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2180
atgtgggact ctttgctctc 20

<210> 2181
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2181
atgaatacag ctttgcatgg c 21

<210> 2182
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2182
gttaaagcat tcacagccct c 21

<210> 2183

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

<400> 2183
ctgggacttg tctatcctcc t 21

<210> 2184
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2184
atgtctgtcc aagtgaacag t 21

<210> 2185
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2185
aaagtatcca gacccagaac c 21

<210> 2186
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2186
ataggccagc actccaaata a 21

<210> 2187
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2187
caaatcaagt cccatggtag g 21

<210> 2188
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2188
ctttccgtct ttataggcag c 21

<210> 2189
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2189
agaaatcgtg ttcacagcct a 21

<210> 2190
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2190
ccgtaaatga agtggcttga a 21

<210> 2191
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2191
cctttcttgc aaccttgaga t 21

<210> 2192
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2192
ctctagatgc tcaacctcag g 21

<210> 2193
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2193
aataacagtc caccagaacc a 21

<210> 2194
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2194
tccaaggacc tgcaaatgtt a 21

<210> 2195
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2195
aggttacatc attcacccac a 21

<210> 2196
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2196
atgaagacaa tgacatctgc g 21

<210> 2197
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2197
cacttgtcat ggtttaggga c 21

<210> 2198
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2198
acctccacct tattgcttca a 21

<210> 2199
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2199
gaattgcaaa ggatgggtag g 21

<210> 2200
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2200
ctgcattgtg agtccatgta a 21

<210> 2201
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2201
tcctatcttc atccctcttc c 21

<210> 2202
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2202
ttccatttag cctcccatct g 21

<210> 2203
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2203
tagctttatg ggccttgttc t 21

<210> 2204
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2204
ccacctctca aacccagatt t 21

<210> 2205
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2205
gtcagcgtat ttgggattga at 22

<210> 2206
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2206
aaatctgcca cccatttctt c 21

<210> 2207
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2207
tattctgagt tctacccagg t 21

<210> 2208
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2208
tacatgagac ccagaaacag a 21

<210> 2209
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2209
cttcttggca gactatcagg a 21

<210> 2210
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2210
aagctgctaa atctgtaggg a 21

<210> 2211
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2211
ctgaccagac ctgttgacta a 21

<210> 2212
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2212
tgatatgttc agtttgccta cc 22

<210> 2213
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2213
agcttgagtt tcttgctggg 20

<210> 2214
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2214
ttcccgcaaa gtagaagcta t 21

<210> 2215
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2215
aaacgcatac aaacaggaga c 21

<210> 2216
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2216
cttctaaacc catcacctgc t 21

<210> 2217
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2217
cacccaaact cacaggtaca a 21

<210> 2218
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2218
tgaattctga gatcgagagc c 21

<210> 2219
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2219
agattaactg ttgcctcact g 21

<210> 2220
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2220
caagacagtg cattccatgg 20

<210> 2221
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2221
ccaaggaaag agttgagaag g 21

<210> 2222
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2222
tgagtgcagt cgataaggaa g 21

<210> 2223
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2223
aacaccgaga aagagagaga g 21

<210> 2224
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2224
tgtactgctt tcgtcttatg c 21

<210> 2225
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2225
catattcgca ctgtatagcc g 21

<210> 2226
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2226
ctgatggatt ctctggtgtg a 21

<210> 2227
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2227
tcaaggagaa gagagagggt a 21

<210> 2228
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2228
tctcccaaag cagacaaaga c 21

<210> 2229
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2229
agtcagttgt tacgtgcaaa g 21

<210> 2230
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2230
aaaggtttgt tcatcctccc t 21

<210> 2231
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2231
acagagcacg caatatagga a 21

<210> 2232
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2232

ctgcattcac ccatgtactt t 21

<210> 2233
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2233
tccagccata ccatgtctat c 21

<210> 2234
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2234
ctcactaggg aagaacagca g 21

<210> 2235
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2235
tgctgggtct gagtgttata aa 22

<210> 2236
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2236
gttgtgtgaa tggtgctgtt a 21

<210> 2237
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2237
ggcccagaag actcttgtaa t 21

<210> 2238
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2238
cgacctacat cagctaatgg t 21

<210> 2239
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2239
aagggaagaa taacaatggt gc 22

<210> 2240
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2240
atgggagtat gggagtagga a 21

<210> 2241
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2241
ttggtggctt gcagagattt 20

<210> 2242
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2242
tcacacgatc atcatactca ca 22

<210> 2243
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2243
ggtagcagat gactagacga t 21

<210> 2244
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2244
acgcctctgt catttcctaa c 21

<210> 2245
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2245
cagttgactc aatggtgcaa t 21

<210> 2246
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2246
ataggttaca gattgccacg t 21

<210> 2247
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2247
gatgctgcta tcaaaggaac a 21

<210> 2248
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2248
aagacaaaga gatggaaggc a 21

<210> 2249
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2249
aataccctct tcccttcctc a 21

<210> 2250
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2250
ccaccgtcaa tatttatcag ct 22

<210> 2251
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2251
gcctcagtcc aaatcttaga t 21

<210> 2252
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2252
ccttaggatt ctcaaagagt gt 22

<210> 2253
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2253
gcagtacaga ttcttgaaca gt 22

<210> 2254
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2254
agaggattag atgtcttgct gt 22

<210> 2255
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2255
tactgcaggc aattcaggta a 21

<210> 2256
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2256
gaagaggtcc agtaagtgag g 21

<210> 2257
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2257
ttgtgagtcc ttgtctcctt g 21

<210> 2258
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2258
gacgactaag acattgcatc a 21

<210> 2259
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2259
agaagtctct ctccgttgtt t 21

<210> 2260
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2260
cttatgtgca tcaactgtgc t 21

<210> 2261

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

<400> 2261
agtgtctctc agaatcagga c 21

<210> 2262
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2262
tttatttccc tacgcaaagc c 21

<210> 2263
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2263
agcctttgat gactgagttg a 21

<210> 2264
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2264
ttggtttcta ttctgcactg c 21

<210> 2265
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2265
ttagagcttg ctagtatcgg g 21

<210> 2266
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2266
gaaatcccaa actgcctgaa a 21

<210> 2267
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2267
atccttcttg tgaaccttcc t 21

<210> 2268

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

<400> 2268
accagatgca tgtgattaaa gg 22

<210> 2269
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2269
gtgtactcta ggctactgtc a 21

<210> 2270
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2270
gtcagcagca agtaaaggtt c 21

<210> 2271
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2271
catctagtca agggttccac a 21

<210> 2272
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2272
caagtcatgc tccaaactgt t 21

<210> 2273
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2273
aggacttagg acaacagaga a 21

<210> 2274
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2274
tgcccaacac catctctaat a 21

<210> 2275
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2275
gccttcatca ctcagaactt c 21

<210> 2276
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2276
agggtatcta ttctccggac a 21

<210> 2277
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2277
atttgcccaa gtaagttcca c 21

<210> 2278
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2278
tggaagtaca tgggatgcat t 21

<210> 2279
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2279
cttgaagagt tccaatgcca a 21

<210> 2280
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2280
cgctgctgtt taaatcgatc a 21

<210> 2281
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2281
gctctgcttt gctcaaattc t 21

<210> 2282
<211> 22
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2282
tgagctccag aattagatgt gt 22

<210> 2283
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2283
aacacctcct ttctcactac ag 22

<210> 2284
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2284
acaaacttca ttcaccgcag 20

<210> 2285
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2285
aactacgcca cccaactaaa 20

<210> 2286
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2286
gcttcagtgt aaccatgact c 21

<210> 2287
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2287
tgcacaatta agctacttct cc 22

<210> 2288
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2288
caacaccaaa cttgcctgaa t 21

<210> 2289
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2289
tccacaattt ctacagcaac c 21

<210> 2290
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2290
gtgtcatttg attggtgctc t 21

<210> 2291
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2291
gggtgtttca gtaggttagg at 22

<210> 2292
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2292
tgggattcta atgtctggtg c 21

<210> 2293
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2293
agaggtggtt ggttggtt 18

<210> 2294
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2294
gggcatcctg tctgaaatat g 21

<210> 2295
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2295
aagaagcgca gatacagtac a 21

<210> 2296
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2296
cacagcaagt ttgaacctag t 21

<210> 2297
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2297
agtgcaaatg atgacctgtt g 21

<210> 2298
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2298
gaactgttgc atgagaggta c 21

<210> 2299
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2299
ctttgtcctt ctctgttgtg t 21

<210> 2300
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2300
tttcttctag agtccagagg tg 22

<210> 2301
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2301
attctcttct ctcttccagc c 21

<210> 2302
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2302
tatggctttg ctaccttgtc a 21

<210> 2303
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2303
ctatttctct ggctcttgac c 21

<210> 2304
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2304
ttcttaaacc tctgtgtggc t 21

<210> 2305
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2305
tggacaaaca agaactgggt a 21

<210> 2306
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2306
ccatgatcac tgaaaccaac a 21

<210> 2307
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2307
ccatatgccc tgctctttaa g 21

<210> 2308
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2308
gggtggacaa agcaattcaa a 21

<210> 2309
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2309
cagcattcaa ttcatccttg tg 22

<210> 2310
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2310
aagtagaagc aagccctgaa t 21

<210> 2311
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2311
gtgtggtagg gatgagaatt at 22

<210> 2312
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2312
tcaggtaagc ttccctccac 20

<210> 2313
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2313
actggttgta gaaaggacct c 21

<210> 2314
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2314
agtaagaggc cagaagtcag a 21

<210> 2315
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2315
gcagtgcagg cctatatata g 21

<210> 2316
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2316
aaatctctga gtcggccata a 21

<210> 2317
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2317

aggcatggca aacttacttg 20

<210> 2318
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2318
catttcactt tcgaggatgg t 21

<210> 2319
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2319
gtcagactaa agtgaggacc a 21

<210> 2320
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2320
ccagccctac ctaaagtgaa t 21

<210> 2321
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2321
ccctttcaca agactcttct c 21

<210> 2322
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2322
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 2323
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2323
ccaaatgtag aacaggatca gc 22

<210> 2324
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2324
tagcagtagg tgtggctttc 20

<210> 2325
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2325
ttggattctc ttggttgtga g 21

<210> 2326
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2326
caacgctttg gtatagtttg tg 22

<210> 2327
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2327
ccaggtgcca tcgttaaaga a 21

<210> 2328
<211> 18
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2328
aaaaaaaaaa aaaaaaaa 18

<210> 2329
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2329
ggataagtca actaccatgg tt 22

<210> 2330
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2330
aatggaatta ctcagctgtg g 21

<210> 2331
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2331
ggcagaaact gatagagact g 21

<210> 2332

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

<400> 2332
accatgttct gagtacctct t 21

<210> 2333
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2333
agtcctgaat caatgtctaa cac 23

<210> 2334
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2334
tggtccctgt gctttgatat 20

<210> 2335
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2335
tggcttttct ttcctcggta 20

<210> 2336
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2336
ccaaggctgc tttaattcca 20

<210> 2337
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2337
caaactatcg ctgaggacct 20

<210> 2338
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2338
gtctgctgcc attgagttat 20

<210> 2339

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2339
gctcaccctc tcttctctct 20

<210> 2340
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2340
acctgtttct cccagttaca 20

<210> 2341
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2341
gcccatgaaa gagaaaccag 20

<210> 2342
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2342
ctccatcagt gcagaagtcc 20

<210> 2343
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2343
acagtcagca gccctaaaat 20

<210> 2344
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2344
gcctccttca cataatgcag 20

<210> 2345
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2345
ttgtcaacag agagtcagct 20

<210> 2346
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2346
ctgaaatggt ctgggagtct 20

<210> 2347
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2347
tcaaagacag agtgagtgga 20

<210> 2348
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2348
tttgggggtt acacttcata g 21

<210> 2349
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2349
agccagcaga ataataccag g 21

<210> 2350
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2350
acctcatctt ttgtcagcct 20

<210> 2351
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2351
acagttccat aggcaggttt 20

<210> 2352
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2352
gcagttccag atccaatatg c 21

<210> 2353
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2353
tttgggaaag atgggagagc 20

<210> 2354
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2354
ttgcaggtaa ggtacagaag a 21

<210> 2355
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2355
cttcagctgc atcttgagc 19

<210> 2356
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2356
ggcacttcaa aaacaaaccc 20

<210> 2357
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2357
agggttttat ggtctcctgg 20

<210> 2358
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2358
tcaacacgga gaactgaaaa c 21

<210> 2359
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2359
tccgtgtaaa tgaacaaagc ac 22

<210> 2360
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2360
ttcagggaat ggtttgcatt 20

<210> 2361
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2361
gagatgccat tcccaaaagg 20

<210> 2362
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2362
ccctaccata gtgccagatg 20

<210> 2363
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2363
cagctttcag tgacagagga 20

<210> 2364
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2364
ccaaaggcag atgagtgttt 20

<210> 2365
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2365
gcctgggata gaaatgggaa 20

<210> 2366
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2366
ggaaaggaaa ggaagctgtg 20

<210> 2367
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2367
tcagagaggt cttgctgaag 20

<210> 2368
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2368
tctctctgtt gcttgtttcc t 21

<210> 2369
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2369
cgcatgtggt agatcatcag 20

<210> 2370
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2370
tataacaccc tcacctccca 20

<210> 2371
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2371
cacccaaatc accttgctat g 21

<210> 2372
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2372
caactaccgt ggattccgtt 20

<210> 2373
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2373
tctatcatga gtcgcttcca 20

<210> 2374
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2374
tttctgtcac tttctgggct 20

<210> 2375
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2375
cgtgtgtttc tagtgcattg t 21

<210> 2376
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2376
gggctcagag ggaatatcag 20

<210> 2377
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2377
ccgacgaatg gatgaaagac 20

<210> 2378
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2378
acccaaattc catgcctact 20

<210> 2379
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2379
tgtacagcag tctccagaaa 20

<210> 2380
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2380
gccctcttac cctttctcat 20

<210> 2381
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2381
cattcaaaga tccagaccag g 21

<210> 2382
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2382
atctgtgatt gctgccctc 19

<210> 2383
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2383
ctagaaactc ccaggacaga 20

<210> 2384
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2384
catgtgtgga aaggattggt 20

<210> 2385
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2385
tatgaatgaa ccgtggctca 20

<210> 2386
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2386
aagttgagtc gtttgtccca 20

<210> 2387
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2387
tagtgtttca ggagcgtgtt 20

<210> 2388
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2388

ccaggacaag cagacatttt 20

<210> 2389
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2389
gctgctggtg atttttgaag a 21

<210> 2390
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2390
ctctgggcaa acaagaaacc 20

<210> 2391
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2391
gtgtgtgttt gtggaagtgt 20

<210> 2392
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2392
aaagcccaat ctctctggtt a 21

<210> 2393
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2393
taggcgggct tattgtgttt 20

<210> 2394
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2394
tcaatgtaaa ctgcccggag 20

<210> 2395
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2395
atgggagtcg aatggtgtaa a 21

<210> 2396
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2396
taacatttga gggcatggga 20

<210> 2397
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2397
cagaataccc tcactgtgct 20

<210> 2398
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2398
ggagataaca gcagaggtcc 20

<210> 2399
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2399
tgtgggtgat atctgtgtct 20

<210> 2400
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2400
gccatcctgt aactgaatgc 20

<210> 2401
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2401
gtattttccc tttgccgcag 20

<210> 2402
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2402
attacagcaa agaacgtggc 20

<210> 2403
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2403
tctgtgtgtt ttgcattggt 20

<210> 2404
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2404
gtgacagttt tccaaggcat 20

<210> 2405
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2405
gcattacttt ttcgcacact 20

<210> 2406
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2406
ggggattgtt ttaagcaggc 20

<210> 2407
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2407
ccattgttct caccaactct 20

<210> 2408
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2408
cctgaaacac aagcagcag 19

<210> 2409
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2409
agctgcctat ttgattggtg 20

<210> 2410
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2410
cagtacagtc agccttcctt 20

<210> 2411
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2411
tgcattcaaa ctaccccaag 20

<210> 2412
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2412
ccgaaaagag gcaagcaatt 20

<210> 2413
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2413
gtcacctcaa cctaactcca 20

<210> 2414
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2414
gcaacagtct acccgtctag 20

<210> 2415
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2415
atcaatgctc tgacctcctg 20

<210> 2416
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2416
atacatcagg cctccagaat t 21

<210> 2417

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

<400> 2417
cacatcttta gagctcaggt ga 22

<210> 2418
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2418
ccatcacttc acaatccaca c 21

<210> 2419
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2419
aatcctgcag tcatcttccc 20

<210> 2420
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2420
caagtctggt ttgtgagaag c 21

<210> 2421
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2421
gggagcttct gtagtctttg a 21

<210> 2422
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2422
taaggagagc aggacttaca g 21

<210> 2423
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2423
ccaacggttc atttgtcgta t 21

<210> 2424

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

<400> 2424
ccttgctctg ttaatgggtt t 21

<210> 2425
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2425
aacaatgctt aacgggaatc c 21

<210> 2426
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2426
gcagagttca tagaagggtc a 21

<210> 2427
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2427
aaaccgagac gaccacctaa t 21

<210> 2428
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2428
gagtgatgat gagccatgat g 21

<210> 2429
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2429
ggatattgga gatagcaggc a 21

<210> 2430
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2430
gtttggcact gcaactagat a 21

<210> 2431
<211> 21

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2431
tgaaataagg gaagccacac a 21

<210> 2432
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2432
tccttagtgt gccaattagc c 21

<210> 2433
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2433
ttaatgtgga gagacaggcc 20

<210> 2434
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2434
caatgcatct tactcaccct t 21

<210> 2435
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2435
agtatggaag tgggaattgg a 21

<210> 2436
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2436
ttgcttccac agaaactctt c 21

<210> 2437
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2437
aaccgaccta ttccaaagtc t 21

<210> 2438
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2438
tgtgaagcga atacagctca a 21

<210> 2439
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2439
gttctaacta caccaggctc t 21

<210> 2440
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2440
gtatgagtgt aggtgtggag g 21

<210> 2441
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2441
aatctggatc tagcgaagga c 21

<210> 2442
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2442
taatgagaag gcaggatgag g 21

<210> 2443
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2443
aagacaactc tctaggcctc a 21

<210> 2444
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2444
gtttatggtt gtccctggag a 21

<210> 2445
<211> 21
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2445
tccaccttct gatcacacaa t 21

<210> 2446
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2446
aagatcaggt accaaggcat t 21

<210> 2447
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2447
atgatgtgaa gtccatggtg a 21

<210> 2448
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2448
tccaaattga cttccatgag c 21

<210> 2449
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2449
gtggtttcag gaatttggag g 21

<210> 2450
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2450
tatttgctgc ttcattcttc cc 22

<210> 2451
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2451
aagtcattac gtcccacact g 21

<210> 2452
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2452
aaagtcatca gaagggtagc a 21

<210> 2453
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2453
aatgatgccg aacagtgagt a 21

<210> 2454
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2454
aatgtaagac agggacagag a 21

<210> 2455
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2455
tgaattccac agtccagtca a 21

<210> 2456
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2456
aatgccttca aagacagtga c 21

<210> 2457
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2457
cacacctgca attgagatga a 21

<210> 2458
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2458
gtcatgatga tgcaacagct a 21

<210> 2459
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2459
tttcacggta agaggagcaa a 21

<210> 2460
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2460
ttctctctag gcaggtgaac t 21

<210> 2461
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2461
acccttgaa agaaccagga a 21

<210> 2462
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2462
aatgagccac tgttctctag g 21

<210> 2463
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2463
atttgcacat tagggcctca a 21

<210> 2464
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2464
gaacttccct gcttccttct 20

<210> 2465
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2465
aaatacttgg ctgtgaccat g 21

<210> 2466
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2466
aagacccttg agaacttcca a 21

<210> 2467
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2467
atgtgtaaag acgtcctgga a 21

<210> 2468
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2468
tctatgtgga gggatttgac a 21

<210> 2469
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2469
ttcctgaagt ttatggtgca ac 22

<210> 2470
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2470
aaggttgaat gaggatcaag c 21

<210> 2471
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2471
gagggaagaa cacaacacat g 21

<210> 2472
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2472
cagactagcc tacaatcctc c 21

<210> 2473
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2473

cattcaggtt cttaagggct g 21

<210> 2474
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2474
gaaaggcaga cgatgaaaga g 21

<210> 2475
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2475
atctccatca gcacaggaat t 21

<210> 2476
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2476
gcagtgtgac atctgtgaat g 21

<210> 2477
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2477
agactttcct gttcctcttc a 21

<210> 2478
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2478
tttacaatga actagccagg c 21

<210> 2479
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2479
taacatctgc ctgaaagctt c 21

<210> 2480
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2480
ctcgtgtgtg caatttggaa t 21

<210> 2481
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2481
ggagagatgg agaagacctt t 21

<210> 2482
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2482
aatgtattac tgtgctcccg t 21

<210> 2483
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2483
accacctgcc actgtataaa t 21

<210> 2484
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2484
aattcttctt ctggtgcaag g 21

<210> 2485
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2485
ttgccctttg aactgttgat c 21

<210> 2486
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2486
aagcacacta aggcctgata a 21

<210> 2487
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2487
tcagtatcca ttcagcatcc a 21

<210> 2488
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2488
taaccgaagc ccatactctg 20

<210> 2489
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2489
tccttactcc agatacccga t 21

<210> 2490
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2490
tctggcttct ttcttggaga g 21

<210> 2491
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2491
gcaacattca tttcatcctg c 21

<210> 2492
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2492
catcacgaca tccatttcca c 21

<210> 2493
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2493
gtggttatta tcggtgggtg a 21

<210> 2494
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2494
ctgccattcc ttgtttccaa 20

<210> 2495
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2495
atttggactt gaagcagcct 20

<210> 2496
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2496
ctgtattctt tgtccaccac c 21

<210> 2497
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2497
gacaggacac cttggattga t 21

<210> 2498
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2498
gagtaattcc cccgatgcag 20

<210> 2499
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2499
tgagaatcat tgagccaaac c 21

<210> 2500
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2500
aattgtgagc gttagagtgc 20

<210> 2501
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2501
ccagtgggtc ttaacattga g 21

<210> 2502

<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2502
aaaaggctag tagagggtgc 20

<210> 2503
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2503
tcgctgaaga actgagacac 20

<210> 2504
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2504
gggaagtgat tggagagagg 20

<210> 2505
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2505
ccgcttggta tagagtgctg 20

<210> 2506
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2506
ttgaggttgt caggaaagct 20

<210> 2507
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2507
tcttgggaaa gggtcattct 20

<210> 2508
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2508
tctcttccat gcactccac 19

<210> 2509

<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2509
gatctgaccc tctgctcac 19

<210> 2510
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2510
cctgaaagat gcatggttgg 20

<210> 2511
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2511
gccacagaac aaccagattc 20

<210> 2512
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2512
tggggttaag agctcaagag 20

<210> 2513
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2513
agtgtggatg acttctgcaa 20

<210> 2514
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2514
gccccattat cctcctttgt 20

<210> 2515
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2515
caaatcagac ccactaagca c 21

<210> 2516
<211> 20

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2516
tgttttggac tgcttcactc 20

<210> 2517
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2517
attatcatgc tcactcctcc a 21

<210> 2518
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2518
gacatagcac gggagagta 19

<210> 2519
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2519
gctagtggcg ttttaggaaa 20

<210> 2520
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2520
tcgcttggaa gtcatagcc 19

<210> 2521
<211> 23
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2521
cagagctgct ttgaagataa tcc 23

<210> 2522
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2522
gaagcctgat agatgtgcct 20

<210> 2523
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2523
tacctctgcc tccaattgtc 20

<210> 2524
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2524
cccatgtaga caaagtgctt 20

<210> 2525
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2525
ggcaggtttg tcttacagtt 20

<210> 2526
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2526
tgtgagattg cattcccctt 20

<210> 2527
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2527
cgggtcagag aaagatcagg 20

<210> 2528
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2528
aaacatttgt aaccactccc tg 22

<210> 2529
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2529
cctgtaatat gggactcctg g 21

<210> 2530
<211> 20
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2530
ccaaaccaca cacacaaact 20

<210> 2531
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2531
aggagaagga catttcacag g 21

<210> 2532
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2532
aggccgataa gacaaggttc 20

<210> 2533
<211> 19
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2533
gtttcccata gagccctgg 19

<210> 2534
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2534
ctccactctc tccaaccaac 20

<210> 2535
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2535
aaactgtgaa aggacgagga 20

<210> 2536
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2536
tcccttgctt ttgtaccagg 20

<210> 2537
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2537
catgtgtgta ctgtgcctca 20

<210> 2538
<211> 21
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2538
tctttcactg tcactatggg g 21

<210> 2539
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2539
aaatgcagct tcccaacatc 20

<210> 2540
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2540
gagactttct ggaggacgaa 20

<210> 2541
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2541
gaaacgtaat ttagtgactg gc 22

<210> 2542
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2542
atgtgtctat tgctacctgt ga 22

<210> 2543
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2543
ctccttcatt ttgctggtgg 20

<210> 2544
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2544

ggtgatcatt tgtctgcaca 20

<210> 2545
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2545
tgaagggatg aaggcagaag 20

<210> 2546
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2546
attgtgttgt ccttccgttt 20

<210> 2547
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2547
ctgaagcatc actggcattg 20

<210> 2548
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2548
aagcttgtag tctgggtagc 20

<210> 2549
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2549
tccctctgta ctatgtagca tg 22

<210> 2550
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 2550
ttcatttccc tttgttgccc 20

REIVINDICACIONES

1. Un método para evaluar el riesgo de una anomalía genética en una muestra de ADN que comprende secuencias genómicas de interés, donde el método comprende:

(a) preparar la biblioteca de secuenciación a partir de la muestra de ADN;
(b) hibridar la biblioteca de secuenciación con una mezcla de secuencias de captura de blancos (TACS) de doble hebra, donde la mezcla de TACS comprende múltiples familias de TACS dirigidas a diferentes secuencias genómicas de interés, donde cada familia de TACS comprende múltiples secuencias miembro, donde cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés, pero tiene diferentes posiciones de inicio y/o fin con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés y donde, además:

(i) cada secuencia miembro de cada familia de TACS tiene entre 150 y 260 pares de bases (bp) de longitud, y cada secuencia miembro tiene un extremo 5' y un extremo 3';
(ii) cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés a una distancia de al menos 50 pares de bases, tanto en el extremo 5' como en el extremo 3', de regiones que presentan variaciones en el número de copias (CNV), duplicaciones segmentales o elementos de ADN repetitivo; y
(iii) el contenido de GC de la mezcla de TACS, que se determina calculando el contenido de GC de cada secuencia miembro de cada familia de TACS, se encuentra entre el 19 % y el 80 %;

(c) aislar aquellos miembros de la biblioteca de secuenciación que se unen a la mezcla de TACS para obtener una biblioteca enriquecida;
(d) amplificar y secuenciar la biblioteca enriquecida; y
(e) realizar análisis estadísticos sobre las secuencias de la biblioteca enriquecida para determinar el riesgo de una anomalía cromosómica en la muestra de ADN,

donde las posiciones de inicio y/o fin de las secuencias miembro dentro de una familia de TACS con respecto a un sistema de coordenadas de referencia están escalonadas por entre 5 y 10 pares de bases.

2. El método de la reivindicación 1, donde la muestra de ADN es una muestra de plasma que comprende ADN libre (ADNl) o donde la muestra de ADN es una muestra de plasma materno que comprende ADN materno y ADN fetal libre (ADNfl).

3. El método de la reivindicación 1, donde la muestra de ADN comprende ADN libre tumoral (ADNlt), y cada secuencia miembro de una familia de TACS se une a una secuencia biomarcadora tumoral de interés, donde, opcionalmente, la muestra de ADN se selecciona de entre el grupo que consiste de una muestra de plasma, una muestra de orina, una muestra de esputo, una muestra de líquido cefalorraquídeo, una muestra de líquido peritoneal y una muestra de líquido pleural de un sujeto que tiene o presuntamente tiene un tumor.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la mezcla de TACS se une a múltiples secuencias de interés biomarcadoras tumorales seleccionadas de entre el grupo que comprende AKT1, ALK, APC, AR, ARAF, ATM, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, CTNNB1, DDB2, DDR2, DICER1, EGFR, EPCAM, ESR1, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FBXW7, FLT3, FOXA1, FOXL2, GATA3, GNA11, GNAQ, GNAS, GREM1, HOXB13, IDH1, JAK2, KEAP1, KIT, KRAS, MET, MLH1, MPL, MRE11A, MSH2, MSH6, MTOR, MUTYH, NBN, NPM1, NRAS, NTRK1, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, POLH, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, RAF1, RB1, RET, RUNX1, SLX4, SMAD4, SMARCA4, SPOP, STAT, STK11, TP53, VHL, XPA, XPC y combinaciones de las anteriores.

5. Un método para determinar el riesgo fetal de heredar una alteración genética, donde el método comprende:

(a) preparar una biblioteca de secuenciación a partir de una muestra que comprende ADN materno y fetal;
(b) hibridar la biblioteca de secuenciación con una mezcla de secuencias de captura de blancos (TACS) de doble hebra, donde la mezcla de TACS comprende múltiples familias de TACS dirigidas a diferentes secuencias genómicas de interés, donde cada familia de TACS comprende múltiples secuencias miembro, donde cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés que incluye *loci* de alelos mutantes de interés asociados con diferentes alteraciones genéticas, pero tiene diferentes posiciones de inicio y/o fin con respecto a un sistema de

coordenadas de referencia del *locus* de interés y donde, además:

(i) cada secuencia miembro de cada familia de TACS tiene entre 150 y 260 pares de bases (bp) de longitud, y cada secuencia miembro tiene un extremo 5' y un extremo 3';
(ii) cada secuencia miembro se une al mismo *locus* de interés a una distancia de al menos 50 pares de bases, tanto en el extremo 5' como en el extremo 3', de regiones que presentan variaciones en el número de copias (CNV), duplicaciones segmentales o elementos de ADN repetitivo; y
(iii) el contenido de GC de la mezcla de TACS, que se determina calculando el contenido de GC de cada secuencia miembro de cada familia de TACS, se encuentra entre el 19 % y el 80 %;

(c) aislar aquellos miembros de la biblioteca de secuenciación que se unen a la mezcla de TACS para obtener una biblioteca enriquecida;
(d) amplificar y secuenciar la biblioteca enriquecida;
(e) realizar análisis estadísticos sobre las secuencias de la biblioteca enriquecida para determinar la condición de portadora de la madre en los *loci* de interés asociados con diferentes alteraciones genéticas donde, si la muestra arroja un resultado positivo en cuanto a la condición de portadora de la madre, el método comprende, además:
(f) obtener una muestra de ADN paterno y aplicar los pasos (a) al (e) a la muestra de ADN paterno para determinar la condición de portador del padre de aquellas enfermedades en las que el resultado haya sido positivo en cuanto a la condición de portadora de la madre; y
(g) determinar el riesgo fetal de heredar una alteración genética sobre la base de la condición de portadora de la madre y, en los casos en los que se realiza el paso (f), de la condición de portador del padre,

donde las posiciones de inicio y/o fin de las secuencias miembro dentro de una familia de TACS con respecto a un sistema de coordenadas de referencia están escalonadas por entre 5 y 10 pares de bases.

6. El método de la reivindicación 5, donde los *loci* de alelos mutantes de interés están asociados con alteraciones genéticas seleccionadas de entre un grupo que comprende la abetalipoproteinemia; la artrogriposis con retraso mental y convulsiones; la enfermedad poliquística renal autosómica recesiva; el síndrome 12 de Bardet-Biedl; la beta-talasemia; la enfermedad de Canavan; la coreoacantocitosis; el síndrome de Crigler-Najjar de tipo I; la fibrosis quística; la trombofilia por factor V de Leiden; la deficiencia de factor XI; la disautonomía familiar; la fiebre mediterránea familiar; la anemia de Fanconi (relacionada con el gen FANCG); la encefalopatía por glicina (relacionada con el gen GLDC); la enfermedad por almacenamiento de glucógeno, tipo 3; la enfermedad por almacenamiento de glucógeno, tipo 7; el síndrome GRACILE; la miositis por cuerpos de inclusión, tipo 2; la acidemia isovalérica; el síndrome de Joubert, tipo 2; la epidermólisis ampollosa juntural, tipo Herlitz; la amaurosis congénita de Leber (relacionada con el gen LCA5); la hipoplasia de células de Leydig (resistencia a la hormona luteinizante); la distrofia muscular de la cintura y las extremidades, tipo 2E; la deficiencia de lipoamida deshidrogenasa (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, tipo 3); la deficiencia de lipoproteinlipasa; la deficiencia de 3-hidroxiacil CoA-deshidrogenasa de cadena larga; la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, tipo IB; la acidemia metilmalónica (relacionada con el gen MMAA); la deficiencia múltiple de sulfatasas; la neurohepatopatía de Navajo (síndrome del agotamiento de ADN mitocondrial hepatocerebral relacionado con el gen MPV17); la lipofuscinosis neuronal ceroidea (relacionada con el gen MFSD8); el síndrome de rotura de Nijmegen; la deficiencia de ornitina translocasa (síndrome de hiperornitinemia, hiperamonemia y homocitrulinuria [HHH]); los trastornos de la biogénesis del peroxisoma del espectro del síndrome de Zellweger (relacionados con el gen PEX1); los trastornos de la biogénesis del peroxisoma del espectro del síndrome de Zellweger (relacionados con el gen PEX2); la fenilcetonuria; la hipoplasia pontocerebelosa, tipo 2E; la picnodisostosis; la deficiencia de piruvato deshidrogenasa (relacionada con el gen PDHB); la distrofia de retina (relacionada con el gen RLBP1) (distrofia retinal de Bothnia); la retinitis pigmentosa (relacionada con el gen DHDDS); el síndrome de Sanfilippo, tipo D (mucopolisacaridosis IIID); la anemia de células falciformes; el síndrome de Sjögren-Larsson; la enfermedad de Tay-Sachs; el síndrome de Usher, tipo IF; la deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa, tipo 1; la deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa, tipo 2; y combinaciones de las anteriores.

7. Un método para evaluar el riesgo de una anomalía genética en una muestra de ADN que comprende predominantemente ADN fetal o embrionario y que comprende secuencias genómicas de interés, donde el método comprende:

(a) preparar la biblioteca de secuenciación a partir de la muestra de ADN que comprende

predominantemente ADN fetal o embrionario;

(b) hibridar la biblioteca de secuenciación a una mezcla de secuencias de captura de blancos (TACS) de doble hebra, donde la mezcla de TACS comprende múltiples familias de TACS dirigidas a diferentes secuencias genómicas de interés, donde cada familia de TACS comprende múltiples secuencias miembro, donde cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés, pero tiene diferentes posiciones de inicio y/o fin con respecto a un sistema de coordenadas de referencia de la secuencia genómica de interés y donde, además:

(i) cada secuencia miembro de cada familia de TACS tiene entre 150 y 260 pares de bases (bp) de longitud, y cada secuencia miembro tiene un extremo 5' y un extremo 3';
(ii) cada secuencia miembro se une a la misma secuencia genómica de interés a una distancia de al menos 50 pares de bases, tanto en el extremo 5' como en el extremo 3', de regiones que presentan variaciones en el número de copias (CNV), duplicaciones segmentales o elementos de ADN repetitivo; y
(iii) el contenido de GC de la mezcla de TACS, que se determina calculando el contenido de GC de cada secuencia miembro de cada familia de TACS, se encuentra entre el 19 % y el 80 %;

(c) aislar aquellos miembros de la biblioteca de secuenciación que se unen a la mezcla de TACS para obtener una biblioteca enriquecida;
(d) amplificar y secuenciar la biblioteca enriquecida; y
(e) realizar análisis estadísticos sobre las secuencias de la biblioteca enriquecida para determinar el riesgo de una anomalía cromosómica en la muestra de ADN,

donde las posiciones de inicio y/o fin de las secuencias miembro dentro de una familia de TACS con respecto a un sistema de coordenadas de referencia están escalonadas por entre 5 y 10 pares de bases.

8. El método de la reivindicación 7, donde la muestra de ADN es de un embrión antes de su implantación, de trofoblastos intactos recolectados de una prueba de Papanicolaou materna o de células fetales halladas en el plasma materno, donde la muestra de ADN se obtiene directamente del tejido fetal, del líquido amniótico, de las vellosidades coriónicas o de productos de la concepción.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las múltiples familias de TACS comprenden miembros que se unen a los cromosomas 1-22, X e Y del genoma humano.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la mezcla de TACS comprende al menos 5 familias de TACS diferentes, donde, opcionalmente, cada familia de TACS comprende al menos 3 secuencias miembro.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la anomalía genética es una aneuploidía cromosómica o donde la anomalía genética es una anomalía estructural, incluidas, sin carácter taxativo, las variaciones en el número de copias, incluidas las microdeleciones y las microduplicaciones, las inserciones, las deleciones, las translocaciones, las inversiones y las mutaciones pequeñas, incluidas las mutaciones puntuales y los perfiles de mutaciones.

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la secuenciación de la biblioteca enriquecida provee una profundidad de lecturas correspondiente a las secuencias genómicas de interés y profundidades de lecturas correspondientes a los *loci* de referencia y donde el análisis estadístico comprende aplicar un algoritmo que contrasta secuencialmente la profundidad de lecturas de los *loci* de las secuencias genómicas de interés contra la profundidad de lecturas de los *loci* de referencia, donde el algoritmo comprende pasos para: (a) eliminar los *loci* secuenciados de forma inadecuada; (b) mitigar el sesgo inducido por el contenido de GC; y (c) determinar la ploidía, donde, opcionalmente, el sesgo inducido por el contenido de GC se mitiga agrupando *loci* con contenidos de GC equiparables.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la secuenciación de la biblioteca enriquecida provee el número y el tamaño de los fragmentos secuenciados correspondientes a coordenadas específicas de cada TACS y donde el análisis estadístico comprende aplicar un algoritmo que contrasta secuencialmente la proporción de tamaños de fragmentos de la secuencia genómica de interés contra la proporción de tamaños de fragmentos de los *loci* de referencia, donde el algoritmo comprende pasos para: (a) eliminar los valores atípicos de tamaños de fragmentos; (b) calcular la proporción de tamaños de fragmentos; y (c) determinar la ploidía.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la mezcla de TACS se fija a un sustrato sólido, donde, opcionalmente, las TACS están biotiniladas y se unen a microesferas magnéticas recubiertas con estreptavidina.

15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el análisis estadístico comprende un algoritmo de segmentación, donde, opcionalmente, el algoritmo de segmentación se selecciona de entre el grupo que consiste de la segmentación basada en verosimilitud, la segmentación con ventanas pequeñas solapadas, la segmentación con pruebas paralelas de a pares y combinaciones de los anteriores

.

FIG 1

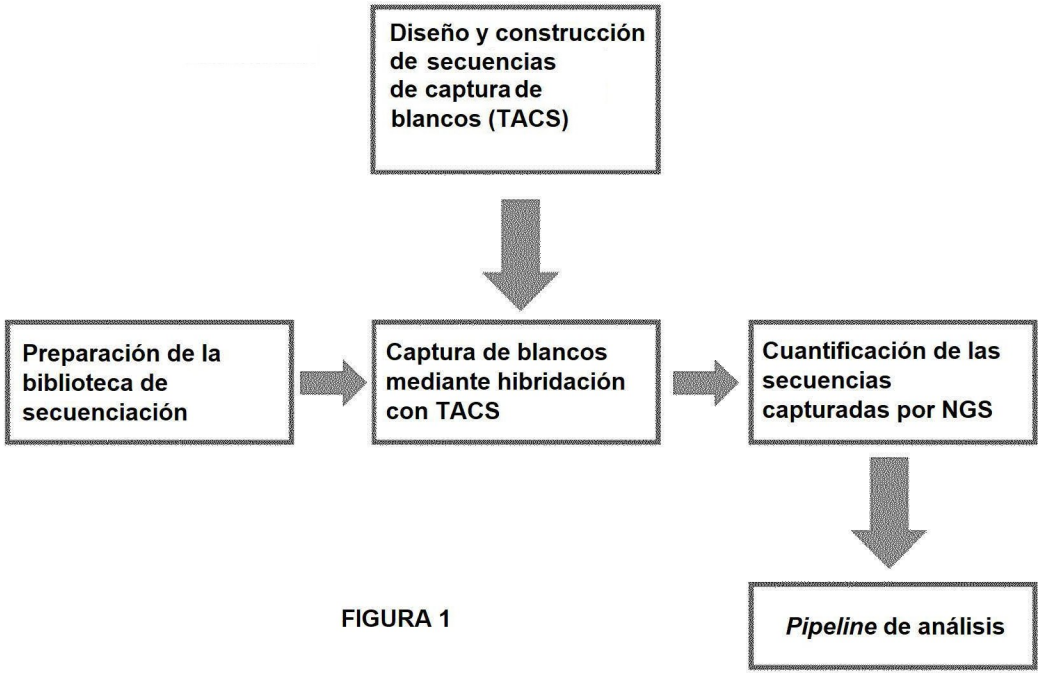


FIGURA 1

FIG 2

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	91049752	91050001	TCT TCT CGT TCA AGA TGC CG	AAG GGT GGA AGC ACA TTG AC	1, 2
chr13	92177139	92177388	AAA TTA CAT GCA AGG CTA CCA C	ATA GAG GAA CAA GCT GCA CA	3, 4
chr13	93071049	93071298	ACA GGA AGA AAG GGG AGT TAC	CTC GTC CCT TGC ACA TCT TA	5, 6
chr13	94326973	94327222	TTC AGG TTG TGT GAT GTG TC	AGG TGG GGA AGA ACA AAA CA	7, 8
chr13	94415507	94415756	TAA GCA GAG GTT TTG TTG CC	GAG AGT AGG TGC AGG GAA AC	9, 10
chr13	95600034	95600283	GTG AAG TAT TTG CTG CCA CC	ATC CCG CAT TCT TAA CCA CA	11, 12
chr13	112910529	112910778	ATG GTC ATC TCA ACA GCA CA	GAC TAA GCA AAA GCA TCT CCC	13, 14
chr13	53328405	53328654	TCC ACT GAC GTT GAG ATT CG	TTC TTA CAG GCT CAG GGT AT	15, 16
chr13	20533985	20534234	CGA ACC TCC TTG ACC TCT TA	CCC ATA GCT TAA CCC CTA CAA	17, 18
chr13	20535728	20535977	GTT ATG TTG ATA GGG GAA GCT T	TCT TCA TCT TAC TGT CTA GCA C	19, 20
chr13	20544227	20544476	AAG CCC TCT ACT CCA TCT GT	TCA TAC CCT ATC CCT GTG ATC	21, 22
chr13	20567359	20567607	TCA GAA CTC GTC AGT GGA AG	TCT TGC CCT TGA TTT GTT TCC	23, 24
chr13	20577159	20577407	GAA GGG CCA GAC AGC TTA T	GCC TTT TAT CCA TAT GCC ACC	25, 26
chr13	20598772	20599021	ATT TGC TTT GTT TTT GTC CCT	GCC CTC AAC TTT GCT TTT CA	27, 28
chr13	20600556	20600804	GAT CAT TGC TTT GTT TGG ACC	AAA AAC CTG CAC TGT GTT CG	29, 30
chr13	20610779	20611027	AGG AGA GGA AAA ATC TTG ACC	TTT TTA CAG CAA TCT TCA CTG C	31, 32

FIGURA 2 (Página 1 de 80)

Fig. 3

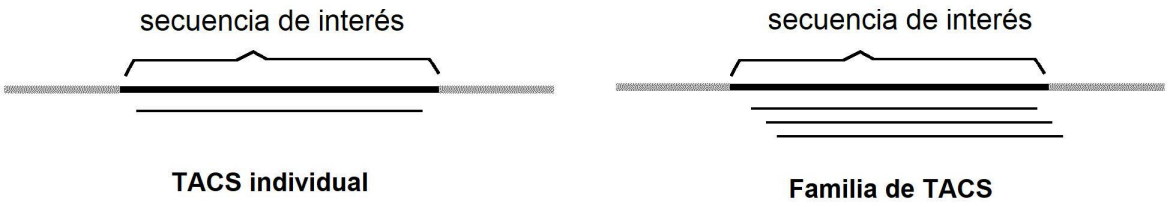

secuencia de interés
TACS individual
secuencia de interés
Familia de TACS

Fig. 4

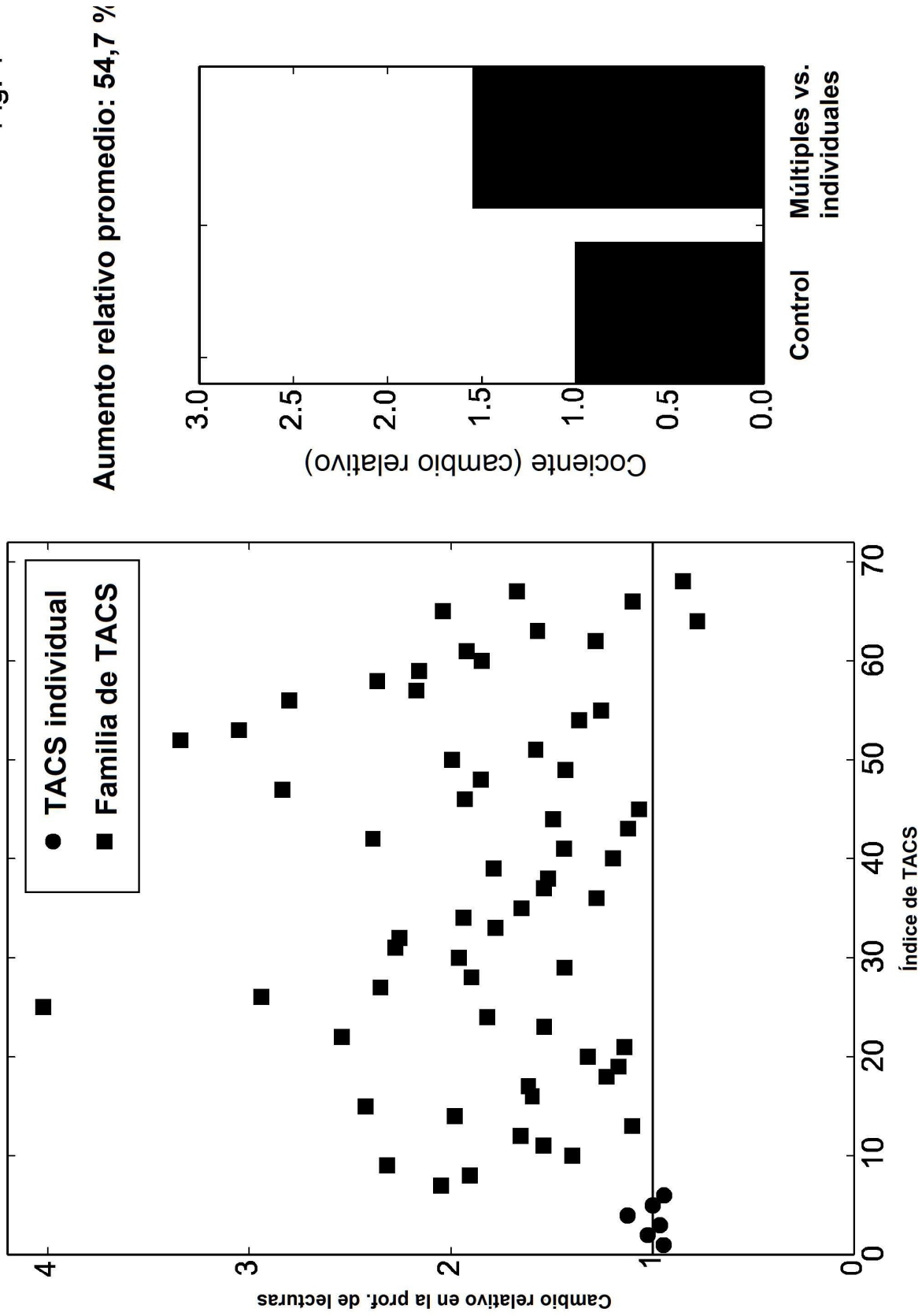

Aumento relativo promedio: 54,7 %
Cociente (cambio relativo)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Control
Múltiples vs. individuales
TACS individual
Familia de TACS
Cambio relativo en la prof. de lecturas
Índice de TACS
0
10
20
30
40
50
60
70
1
2
3
4

Fig. 5

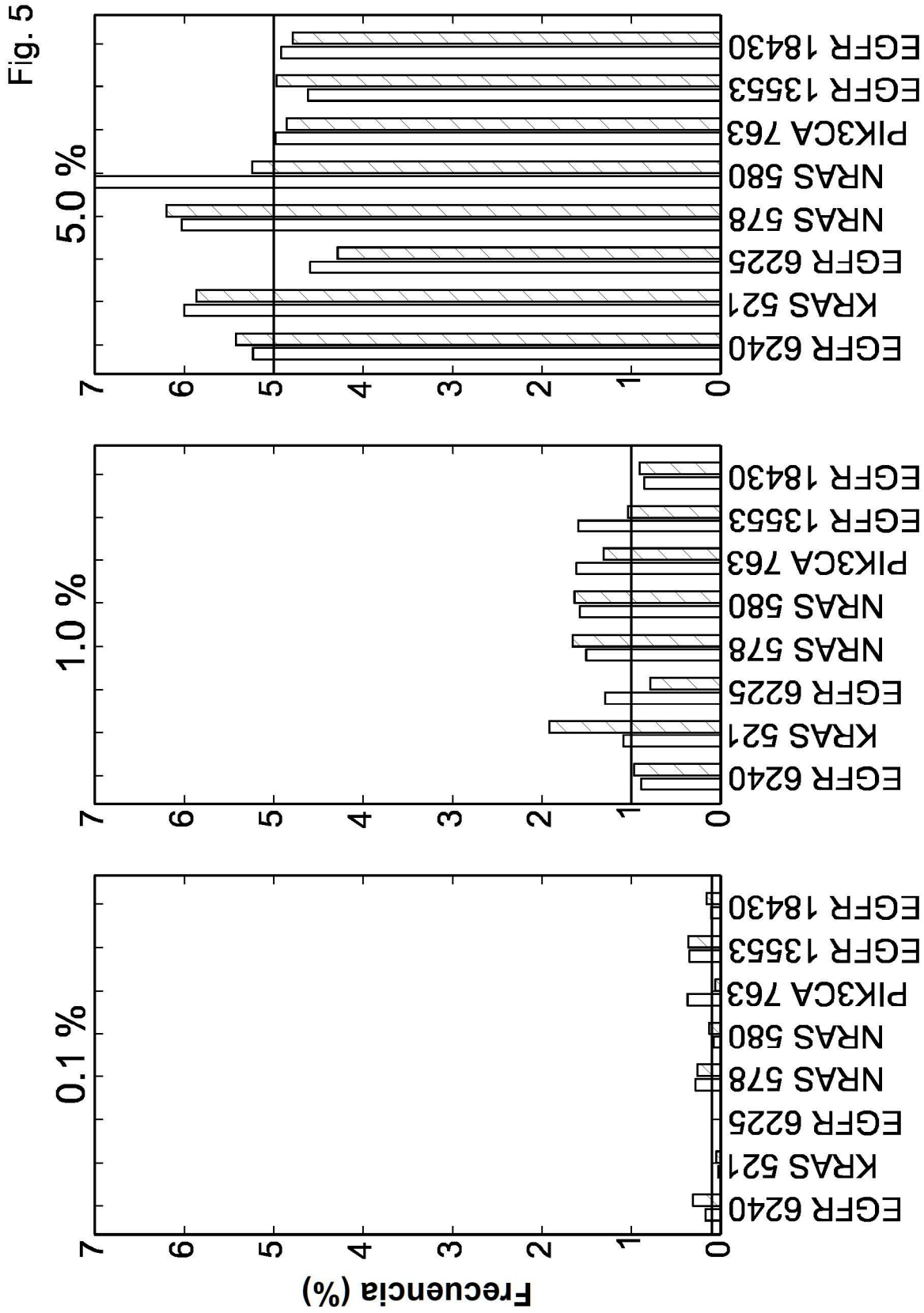

Frecuencia (%)
0.1 %
1.0 %
5.0 %
0
1
2
3
4
5
6
7
EGFR 6240
KRAS 521
EGFR 6225
NRAS 578
NRAS 580
PIK3CA 763
EGFR 13553
EGFR 18430

Fig. 6

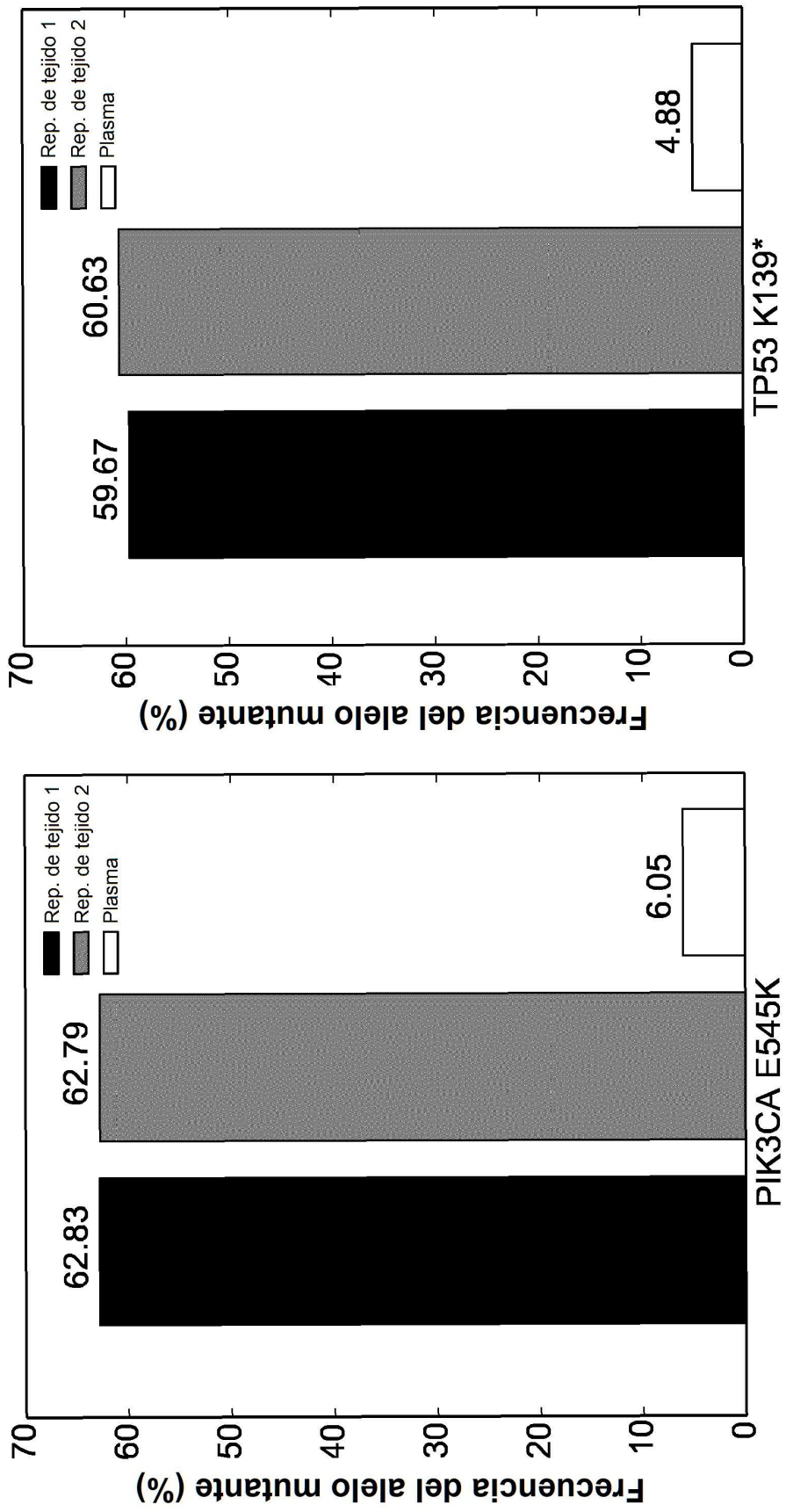

Rep. de tejido 1
Rep. de tejido 2
Plasma
Frecuencia del alelo mutante (%)
0
10
20
30
40
50
60
70
59.67
60.63
4.88
TP53 K139*
62.83
62.79
6.05
PIK3CA E545K

Fig. 7

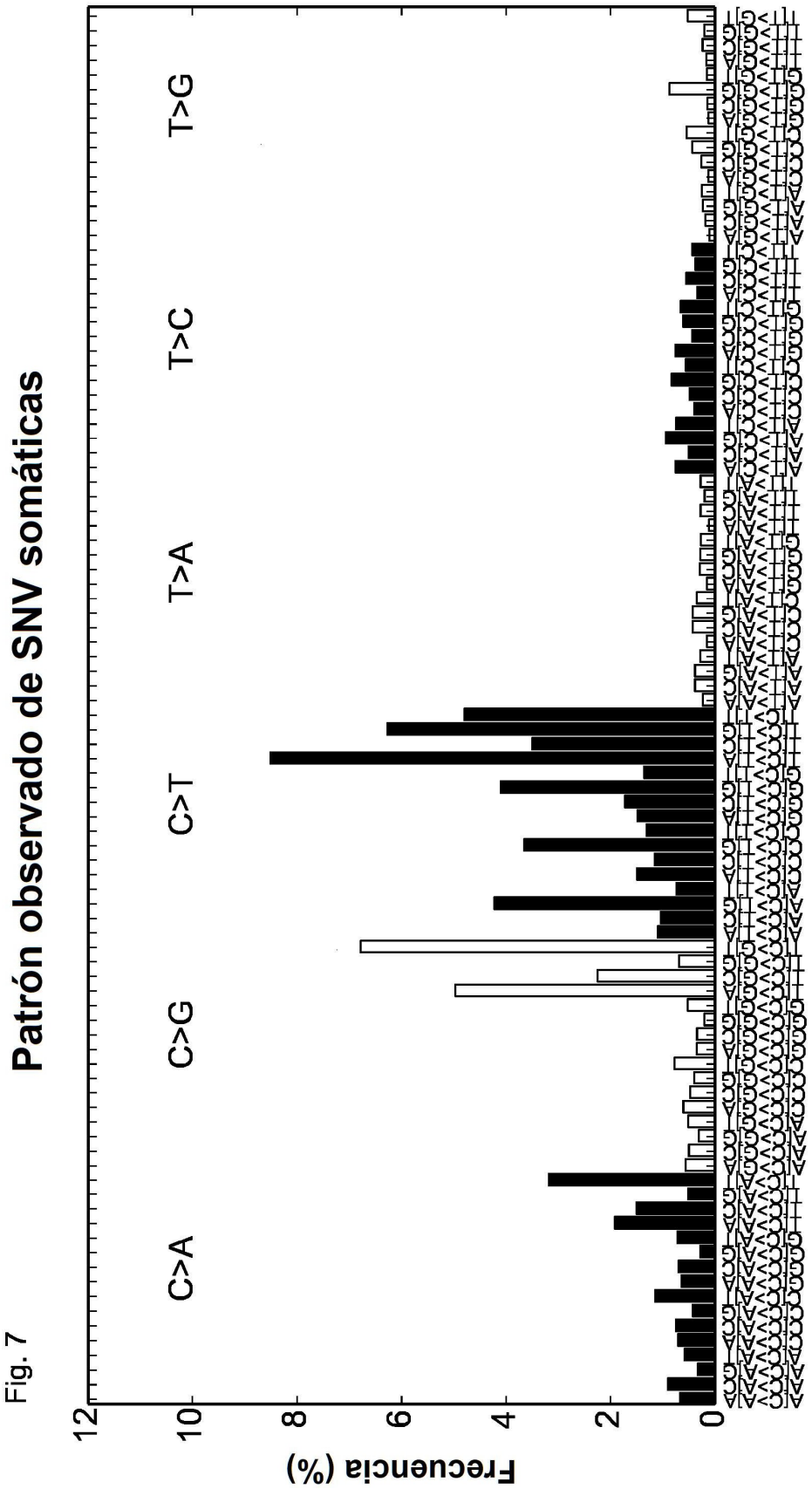

Patrón observado de SNV somáticas
Frecuencia (%)
0
2
4
6
8
10
12
C>A
C>G
C>T
T>A
T>C
T>G

Fig. 8

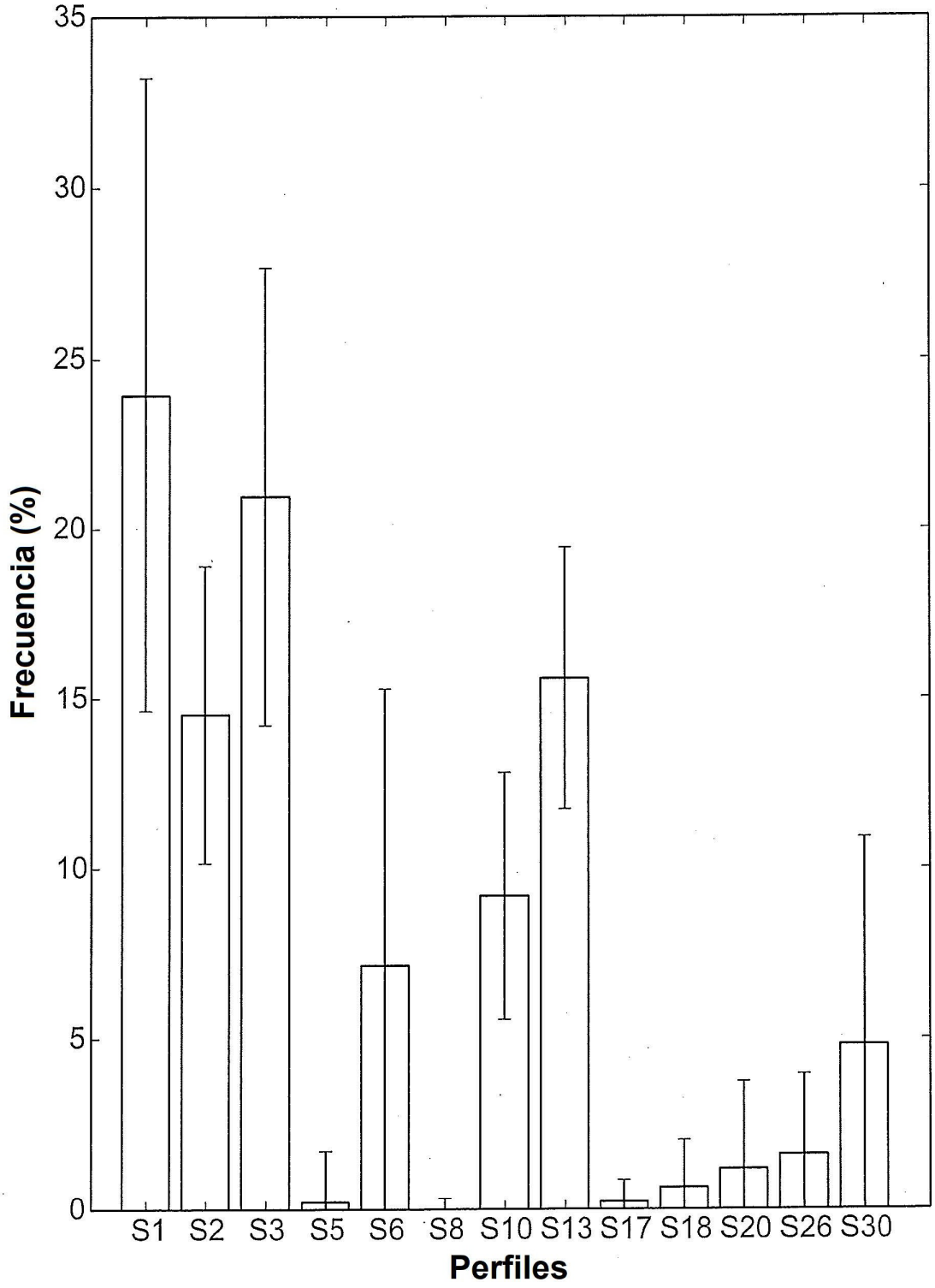

35
30
25
20
15
10
5
0
Frecuencia (%)
S1
S2
S3
S5
S6
S8
S10
S13
S17
S18
S20
S26
S30
Perfiles

Fig. 9

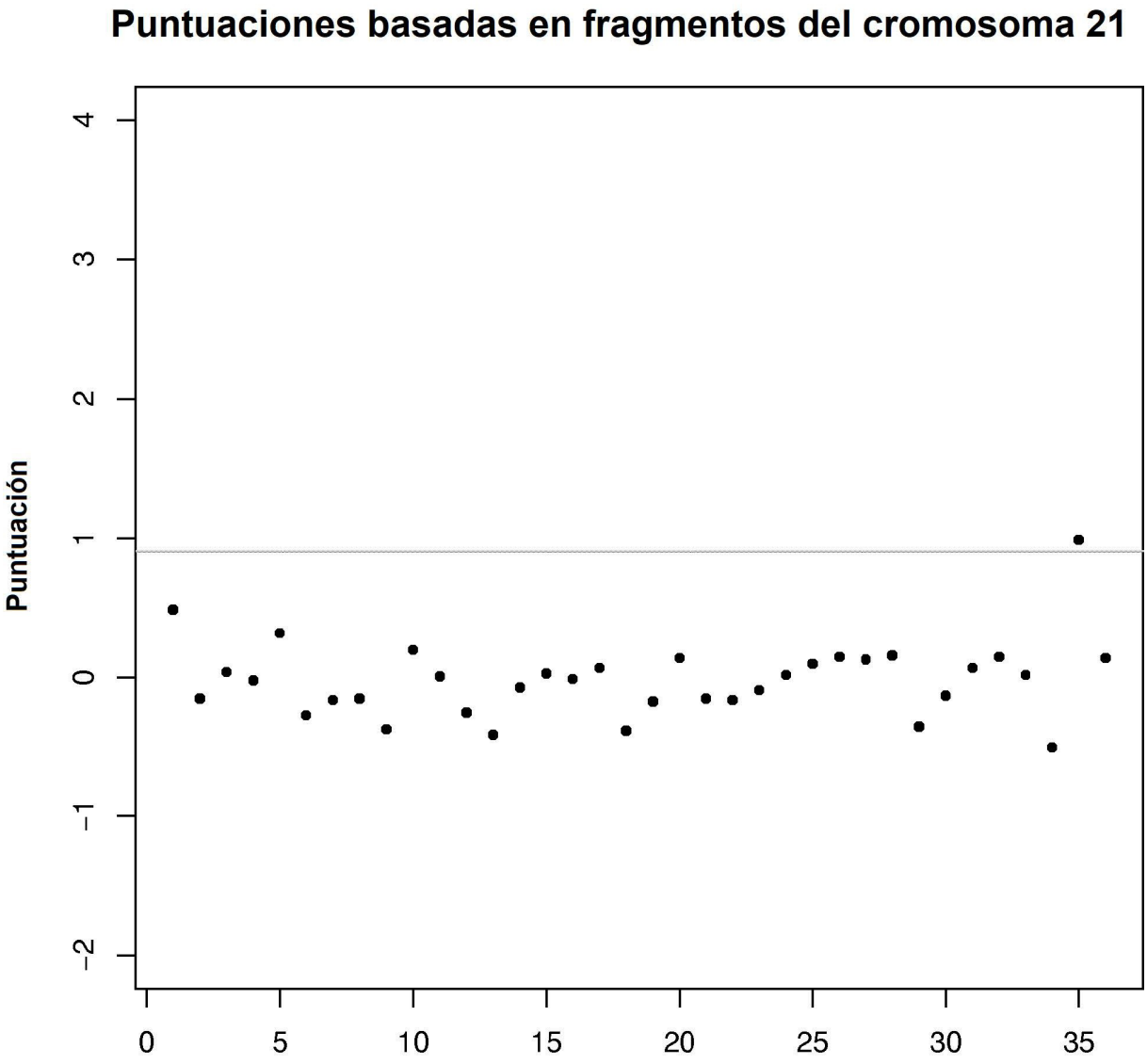

Puntuaciones basadas en fragmentos del cromosoma 21
Puntuación
4
3
2
1
0
−1
−2
0
5
10
15
20
25
30
35

Fig. 10

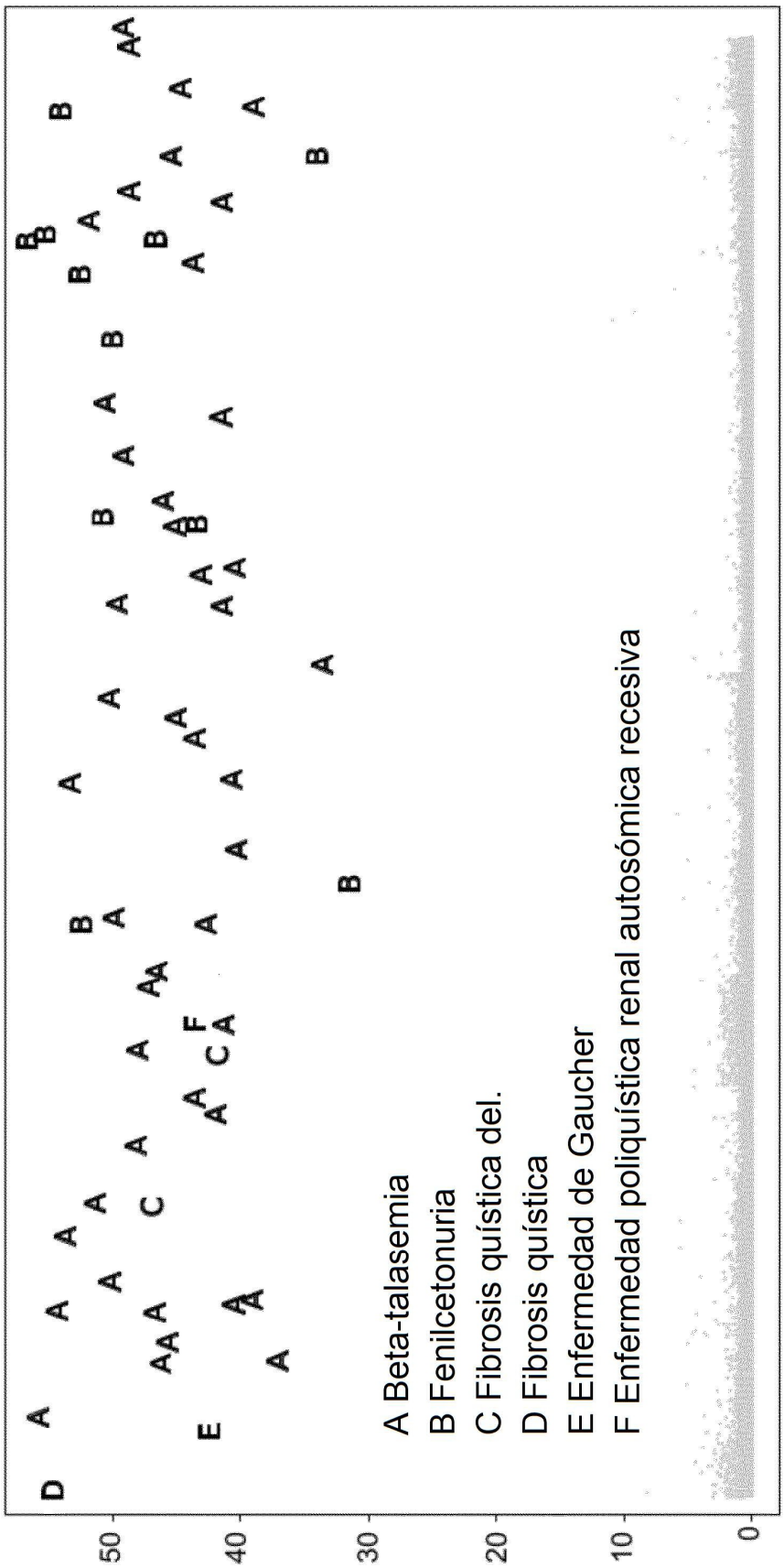

A Beta-talasemia
B Fenilcetonuria
C Fibrosis quística del.
D Fibrosis quística
E Enfermedad de Gaucher
F Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva
50
40
30
20
10
0

Fig. 11A

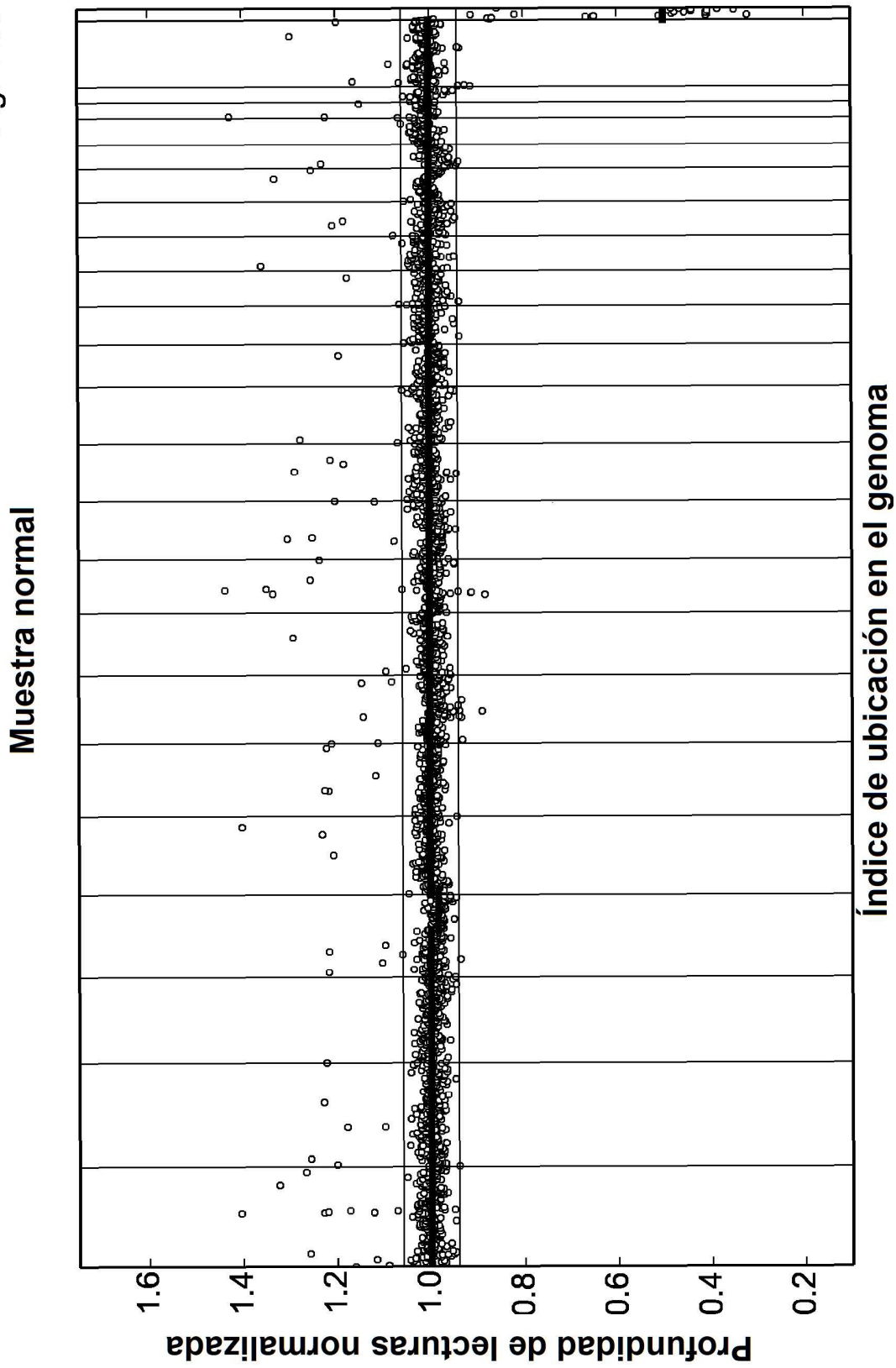

Muestra normal
Profundidad de lecturas normalizada
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
Índice de ubicación en el genoma

Fig. 11B

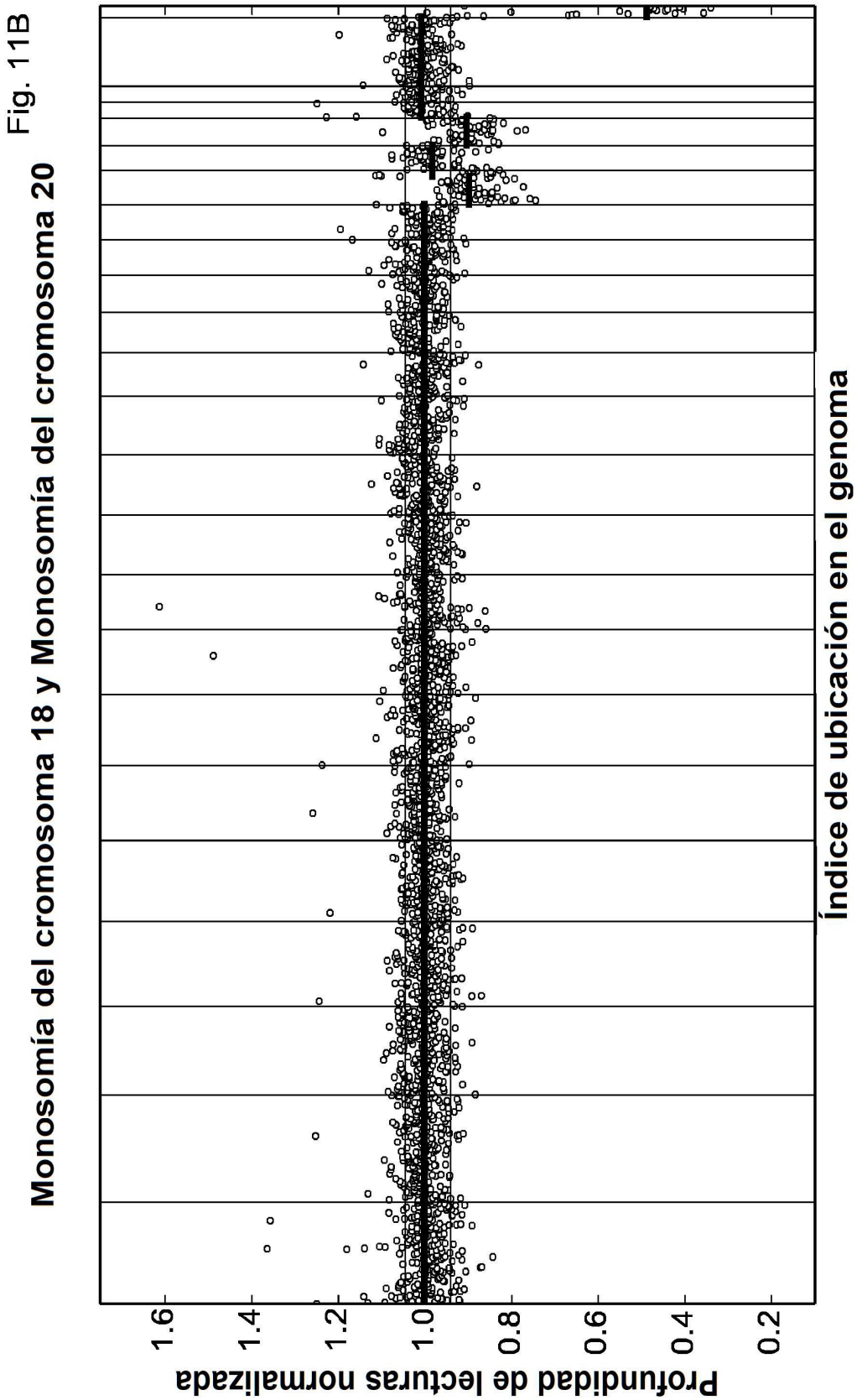

Monosomía del cromosoma 18 y Monosomía del cromosoma 20
Profundidad de lecturas normalizada
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
Índice de ubicación en el genoma

Fig. 12

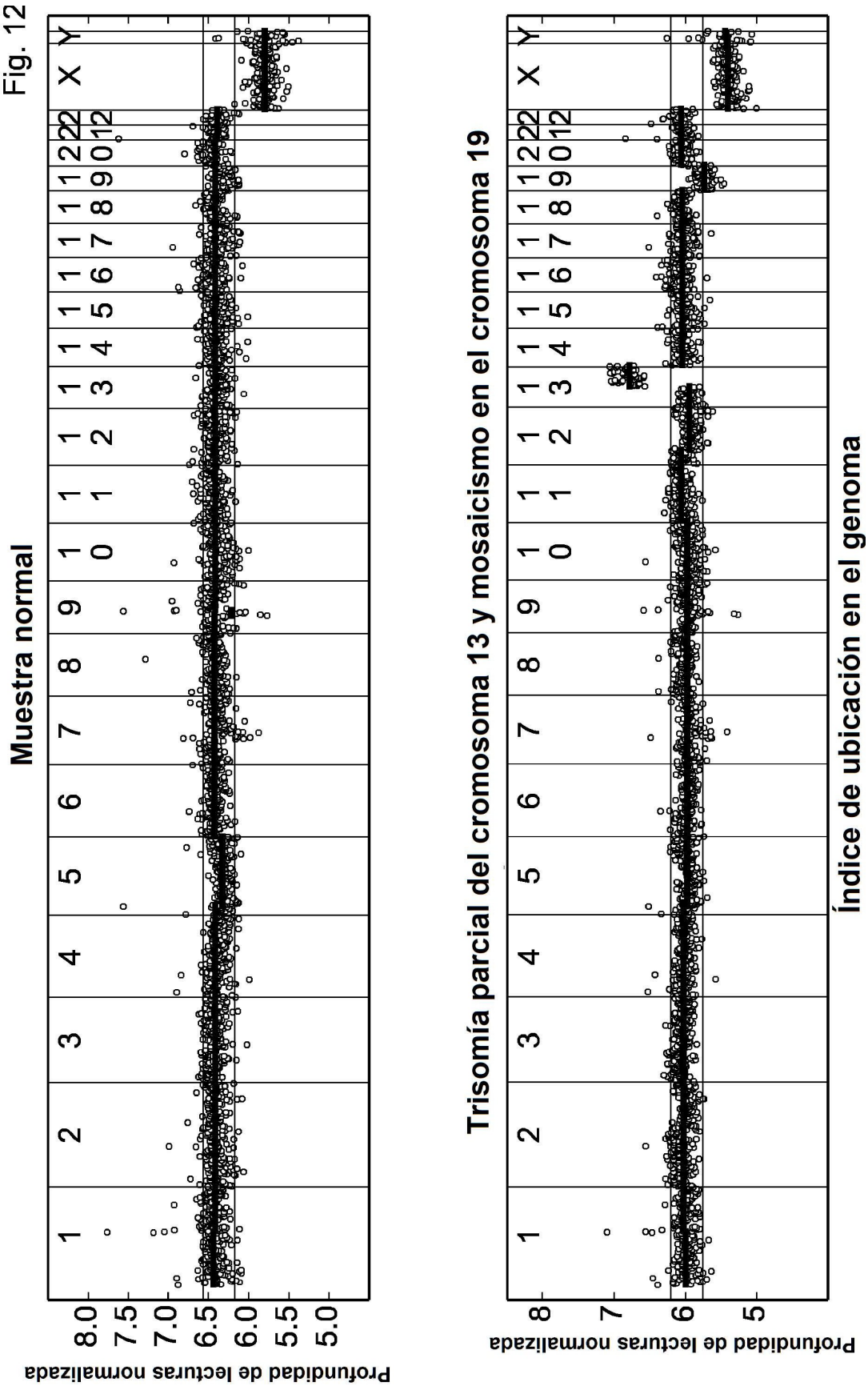

Muestra normal
Trisomía parcial del cromosoma 13 y mosaicismo en el cromosoma 19
Profundidad de lecturas normalizada
Índice de ubicación en el genoma
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0
8 7 6 5

Fig 13

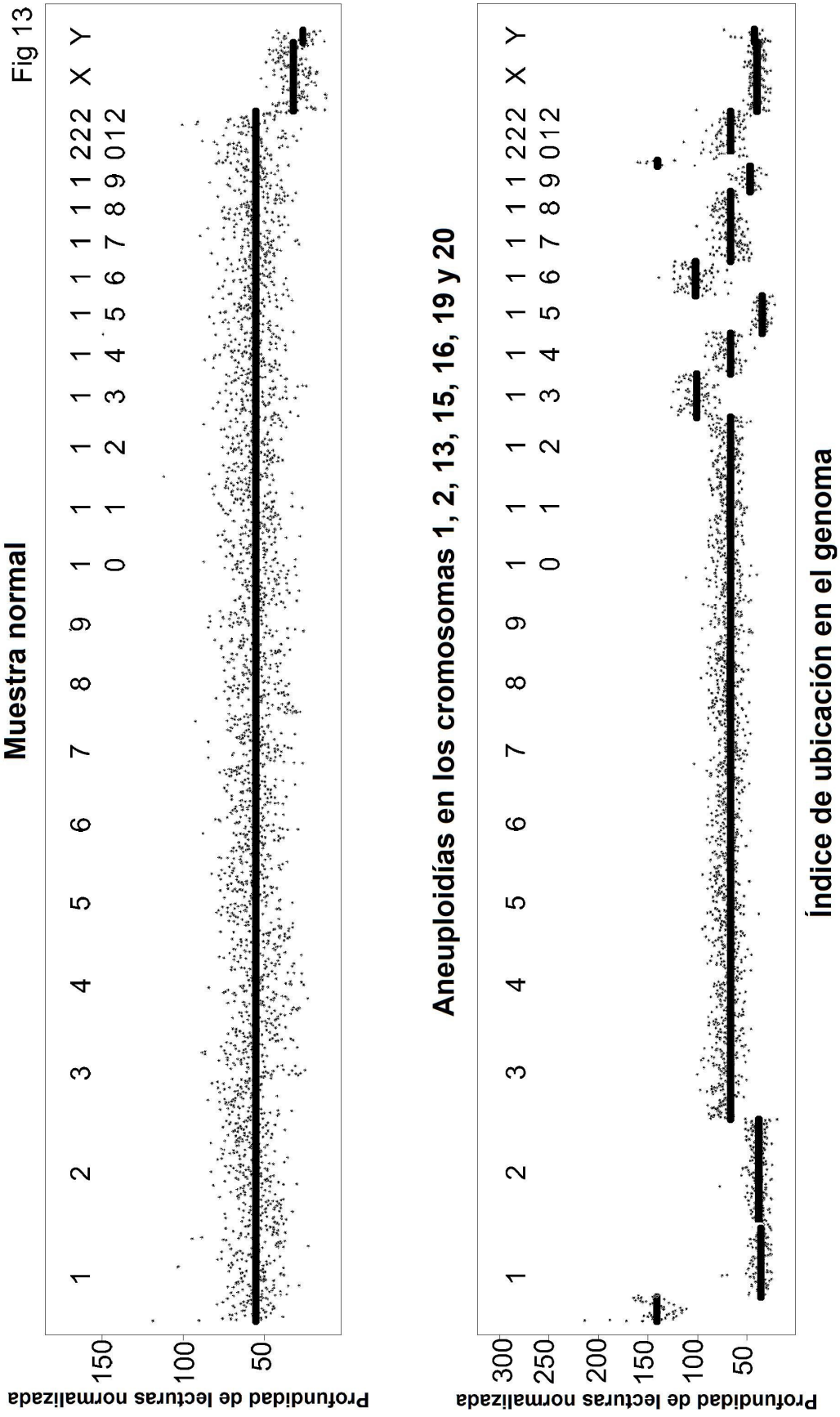
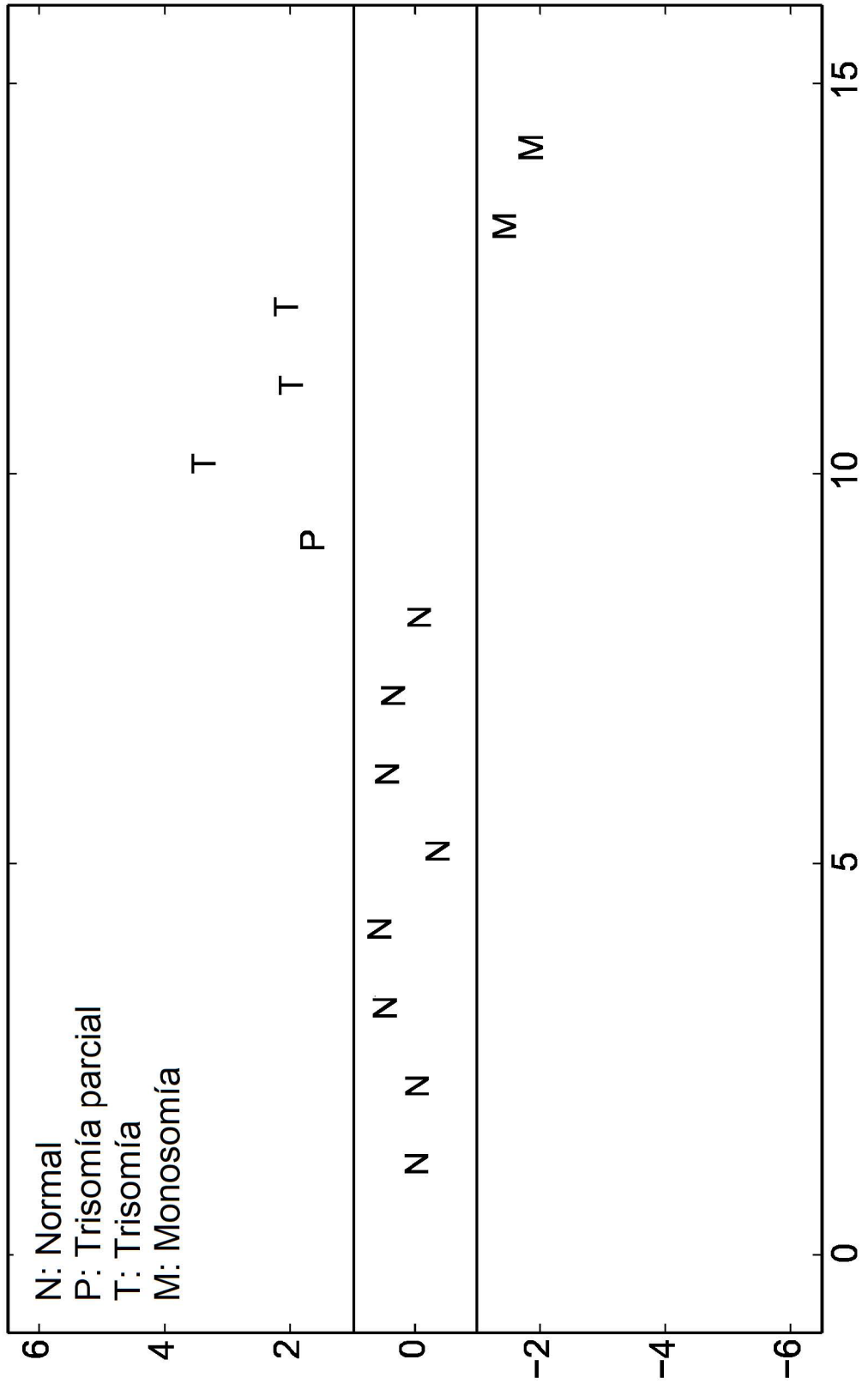

Muestra normal
Profundidad de lecturas normalizada
150
100
50
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y
Aneuploidías en los cromosomas 1, 2, 13, 15, 16, 19 y 20
Profundidad de lecturas normalizada
300
250
200
150
100
50
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y
Índice de ubicación en el genoma

Fig. 14


N: Normal
P: Trisomía parcial
T: Trisomía
M: Monosomía
6
4
2
0
−2
−4
−6
0
5
10
15
N
N
N
N
N
N
N
P
T
T
T
M
M

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	20621336	20621585	CTG CCT GCA GCC ATT ATT GT	TAA GCC GGA ATG ATT TGT AAG G	33, 34
chr13	20624392	20624641	CCT TGG GGT ATG TTT GTT ATG T	TAC CCT TTG GCT TAA CAG CT	35, 36
chr13	20625461	20625710	ACT TTT TCT GTA TCA GTC ACG G	AGT TGT CAT GTT GGG CTC AT	37, 38
chr13	20632609	20632857	CTG CTT TTG TGT GTT CCC TT	TGT CCT AAG TTA CCT GTC TGA C	39, 40
chr13	20635196	20635444	CCA GTT CCT GTT TTT CTG CC	GCC CTG GAA AGT ACT GTA ACA	41, 42
chr13	21127405	21127653	GCC TTC ACT GAT CCT ACT TTC	TGT TAC AGC CAG GCT TTC AT	43, 44
chr13	21163998	21164247	GGA TAT GGG GTA GGT TTT TGT	CAA CGA ACA CAG GGT TTA CA	45, 46
chr13	21170950	21171199	ACT CAT AGA ACT GGG GCT TT	CCA GGA CTC TCT CTT TTC TTC	47, 48
chr13	21172515	21172764	CTT TGT AGG TCC TCC AGA GA	GAC ACA TAA GAC CAC TTT AGG C	49, 50
chr13	21173774	21174022	CCT GTT TTC AGT GGG TTG AA	GAT ATG TTC TGG AGG ACT GCT	51, 52
chr13	21182580	21182828	CCA CGT TGT ACC TTT CCA TG	TGA TTC TCA CAG GCT CCT TG	53, 54
chr13	21203385	21203634	GAG ATT CAA AAC AGT GGT GGC	TGA TGG AAG TTT CTA GGT CAG T	55, 56
chr13	21217173	21217422	ACA ACA CTG TCC TTG GGT T	AAC ACT CTT GCT CCC TAT GT	57, 58
chr13	21228403	21228652	TAA ATG TCC TGT GTG CTC GG	TTT CTC TCC CAG CTT GAT CTT	59, 60
chr13	21237418	21237666	GAC AGG ACA CAT GGA GAG AG	CTG TGC AGA GAC GAA CTA AG	61, 62
chr13	21239719	21239968	AAC TGA TGG TGA TTT GCA TGT	CTC TCG GAG CAA AGA CCT T	63, 64

FIGURA 2 (Página 2 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	21245232	21245481	GGC TTC TGG AAA CAT CTT GC	ACC TCA TAA GTA CGC CCA TC	65, 66
chr13	21251423	21251672	CAA TAG AAG TAG GGG GTG AGG	TGA TCT TCC TTT GCT CCT GT	67, 68
chr13	21276601	21276850	AGC TGG GAT GGG TTG TTT AT	ATG ACG ACG ATG TTG GAG AG	69, 70
chr13	21296989	21297237	GCC AGT TGT CAG AAG AAT CC	TCC TTC AGC AAG CCT CTT TT	71, 72
chr13	21321012	21321261	CAA CTG CAT TCC AAA ACA GC	TGA GGG TGA TAA CCT GTG AG	73, 74
chr13	21330138	21330386	GAA GGG AAA CAG TGA GAA AGA	GGC TTG AAG TTT GTC TGT GA	75, 76
chr13	21348854	21349102	TCA AGC GCC GTA AGT ATG TA	GGA TTT TCA CAT TGC TCA GC	77, 78
chr13	21351692	21351941	TAA CCA TAA CAT CCA GGG CA	TAG CAT GAG AGT GAA CTG AGG	79, 80
chr13	21356527	21356775	TTG TAA GCT GGC ACA CTG AA	CAG CCA CAT AGC CCA TAT CT	81, 82
chr13	21361621	21361869	TTA AGA AAG TGC CGT GTT GC	TGC CCA TGA GTC TAC TTG TG	83, 84
chr13	21396343	21396591	ATG GGT CCA TGA AGA GAA GC	AAG TGG ACT GAG GGA CAA TT	85, 86
chr13	21399744	21399992	AGT TGT TTC CAG TAC TGC CA	TCA GAC TGA GCA TTA AAT CAC C	87, 88
chr13	21417352	21417601	GTA TGC TTT CAA GTG ACG CC	TAG GTC TGG AAG AAT GCC AG	89, 90
chr13	21422981	21423229	GAA GAC AAT GCA ATG AGG TGT	AGT ATC TTG GGC TTG TGA CA	91, 92
chr13	21607075	21607324	AGA CCC AAT GAG AAC AGG AA	GCT CCA CTT CCA GTC TTT CT	93, 94
chr13	21631007	21631256	TGA TGG AGG AAG TGT GAA GC	TTG GAA TAG TGA GCC TCC CT	95, 96

FIGURA 2 (Página 3 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	22114658	22114907	TGG CTT TTC TGT AGT TTG GG	TCT GGG GCT CTT TGT CTT TG	97, 98
chr13	22130956	22131205	AGC AGC AAG AGT TGA GAA GA	ATT TTT CCT CCC CTG TAG CT	99, 100
chr13	22189915	22190164	GGC TTT GAA AAA TCA CCA TGG	CTG GGC ACA CTG TAT TAC CA	101, 102
chr13	22270443	22270692	AGA GGT TTC CAT CGT TGC TA	CAC CAC GTT TCT AAT GCA GA	103, 104
chr13	22396225	22396474	AAC AGC CCC AAA CTT CCT AC	GAG TTG AAA AAG GTC CAC GC	105, 106
chr13	22609278	22609527	ATC ACT GCC AAC AAG CCA TT	CAG AGG AAA GAC ACA GTG CT	107, 108
chr13	22691882	22692131	TGA GTT GTG GGG GAT AAA GG	TCT TGG TTT TGA GGC TGT CA	109, 110
chr13	22765144	22765393	TCT GGG CAC TTT CCT TAT GA	ATC AGC CTA ATT CTC CCC AC	111, 112
chr13	27175379	27175628	GCA GTT TTG AGG GGA GAA GA	ATC CCC CAT CAT CCA TAC TC	113, 114
chr13	27405837	27406086	TTC ATG ATG CCA CCT CCT C	CAT AGC TAG GCC TGT GAG TG	115, 116
chr13	27646720	27646969	GCC CAA ATA CCC CTT CAG TA	TCA GCT TGC TCC TTC TCT G	117, 118
chr13	27674747	27674996	GCA CCT CAA TCC CGT ACA AT	CTA GGT CCT CAG CAG TGT TT	119, 120
chr13	27969360	27969609	GCG TTT TAA GCA GCT GTG TA	TCC CAG AGT TAA CAA TAC CCC	121, 122
chr13	27978231	27978480	TCT CCA GAT CGA AAC AGC AT	CCA TTT GCA CTG CCG ATT TC	123, 124
chr13	28003481	28003730	TCA TTC AAA GCC AAG ATG CC	ACT AGT CCC AAA AGC CTA CAC	125, 126
chr13	28073180	28073429	ACA CGC TAC ATA GAC ACT GG	AAC AGC AGC GTC AGA ATA AC	127, 128

FIGURA 2 (Página 4 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	28077809	28078058	CAA TCG AGG TCA CAT TCA CC	AGG TCT TTA CGG GAA GGA AA	129, 130
chr13	28212786	28213035	TGA CAC GCT GAA GAA AAT AGC	TGA GGG AGA AGT TTG GTA GG	131, 132
chr13	28302961	28303210	GGA GGG AAT GGC AGA AGT AA	CCC TGT CTA AAG AGC CAT GT	133, 134
chr13	28325874	28326123	GGA TTT TCA GAG CAG AGG TTG	GTT TGG AGT TTC GAT GCC TT	135, 136
chr13	28395893	28396142	AAG AGT TGC CTG TAC CCT TC	ATG TTT TGG TCC TGG GAG AA	137, 138
chr13	28549591	28549840	GTC TCT TTA CTG GGA GCG T	GGA AGT GGT TAG GGC AGA TT	139, 140
chr13	28592602	28592851	ACA TTG CCC CTG ACA ACA TA	AGC CCA GTA AAG ATA AGA GGC	141, 142
chr13	28608293	28608542	TCA TTA TCT GAG GAG CCG G	CCC TTC CCT TTC ATC CAA GA	143, 144
chr13	28617043	28617292	GGC TCC ATA ATC TTC TGC AAT	CTG AAA CCT TCT CCT TAG CC	145, 146
chr13	28622471	28622720	CGT ACA TCT GAT TTG TGG GT	ATT ATC CAA CCT GAC CTG CA	147, 148
chr13	28623594	28623843	TGC CAC TGA TGA TAC AAA AGC	AGG TGC AAA GCT GTT CAT G	149, 150
chr13	28941450	28941699	GAA ACG TGT GGT GTC CTC TA	AAT GCC AAG ATT GTC CTT CA	151, 152
chr13	28958898	28959147	AGT GTT TGG GGC TCT ATC AG	TGC GAA ACC TCA GTG ATC A	153, 154
chr13	28960375	28960624	CTT TCC CTT TTG AGT CCT GC	CAC TTC CTT CAG CAC ACT TT	155, 156
chr13	29003985	29004234	TCT CGC TTA CCT TGC TAC AT	CCG GCT CTC TAT GAA AGT GA	157, 158
chr13	29052686	29052935	AAA GCG GGA ATT GGA ACT TT	ACT TGT CTG TCT GCC TGT TT	159, 160

FIGURA 2 (Página 5 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	52293092	52293341	GGG GAA CAT TGG GAA GAG AT	CTG ATG CGC TGA AAA CCA A	161, 162
chr13	52302656	52302905	TCT ACC AGC TAC AAA CCC AT	TTC CAT GTG TTC TTC CTC CC	163, 164
chr13	53286404	53286653	TCA GCC AAT ACC CAT AGC AG	AGC AGT AGG GTT AAC AGG AG	165, 166
chr13	53306303	53306552	AAT CAG AGG AAG ATG GGT CG	GCA GCA ATG TTT CGG TGT A	167, 168
chr13	53497224	53497473	GAG AAC TCC ACC CTG TCT TT	TAC TAA TGG CTG GGG GTA AC	169, 170
chr13	53548644	53548893	GGG AGT GTG TGA ATG TGT CT	CTG ATG AGG CTA AAG GAC CA	171, 172
chr13	53652715	53652964	AAG CTT TAC ATC ATG GCA CTG	CAG AGT TCT CCA TCC CAG AC	173, 174
chr13	53861872	53862121	AAA GGT CCA TAG GCT CAC AT	CTG AGT TCC TCC TTT TGC CT	175, 176
chr13	53897429	53897678	TTG ACC AAT GCC ATT AAG CC	GCA AAA GGT GGT GTT AGC TG	177, 178
chr13	53938205	53938454	ACC AGG GAA ATG TTA GCT TCT	ATC CAC ATC CCA TGC CTA AG	179, 180
chr13	54626806	54627055	TGC TCT GTT ATG GTT GGA GTT	TCT ATT CCT TTG GCA CCT CC	181, 182
chr13	54740174	54740423	GAA GCG GCA GTA ATT CAG GA	AGG AAA GGA GAG CTT TGT CC	183, 184
chr13	54753834	54754083	AAC TGT GTC CTA AGC AGT GA	CCT TTC AGC TTC CAA GTC CT	185, 186
chr13	54768238	54768487	GTC ACC TCC AGA GCT TTC AT	GCT CTC TTC CTC CCA CTA AAA	187, 188
chr13	54773333	54773582	GAA CAA TGC AAC CTG AGA ACT	ACT GCC TGT GTT TTC TTC CT	189, 190
chr13	54910969	54911218	TGA TTG TCC TCT ACC ATG CAT	AAA GCA ATT TCT TCC CCA GC	191, 192

FIGURA 2 (Página 6 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	54917347	54917596	AGG CTT GAA ACA CCA CCT TTA	TGT CTG TTG CCA TTC CTT CT	193, 194
chr13	54926251	54926500	TTG ATT TGT TGG GTG GTT GG	TGA CTG TGA CTT GTG CTT TC	195, 196
chr13	55009732	55009981	TGC CAA TCT GAG GTT TTT CC	GAA TTA CAT TTC CCT GGG CG	197, 198
chr13	59785342	59785591	ACT CTG CTT TAG GGC TTC TG	TGA AAC CGT CTT CCT TGT CT	199, 200
chr13	60086302	60086551	GCA GAA AAG CTC CCA AAC AA	TTT AAA GCA GAG CAG GAC CT	201, 202
chr13	60668020	60668269	GAA AAG AGG TGG AGA GGG AG	TTT ATG ACA CAC AGA GCA GC	203, 204
chr13	60707747	60707996	AGG ACC CTT TTG CTG ATT TC	ATG TGT TTG ACC CTT TCC CT	205, 206
chr13	60975949	60976198	CTG GCC CAA GTG CAT ACA TA	ATC CTG AAG TTG TTC CAC ATC	207, 208
chr13	61177164	61177413	AAC CAG AGA GAC ACC TTG AC	GAC CCT GCT TTG TTA CTA GGA	209, 210
chr13	61495655	61495904	TCC TCC CTA TCT CCT GTG AC	TGG ACA TGG ACA TTT CAA CG	211, 212
chr13	67720914	67721163	ACT CTG CCA GAA AAG CCT AC	AAA AAT GCT TCC ACT TGC CT	213, 214
chr13	67799557	67799806	CCT TTG TCT TGA AGC CTC CT	GCA CCT CCA ACA ACA TTC AA	215, 216
chr13	70101783	70102032	TTG ACT GAG CAG AGT AGA GC	TTG GAA ATG GGG CTG GAG	217, 218
chr13	71512697	71512946	TTC TAC CTA CAA GCA AAG AGA G	ACT GGT CTA TTG GGG GAA AAT	219, 220
chr13	71821654	71821903	TCA CCA ACA GAG GAT CAA ACT	AGT GTT AGG AAA GCA GAG TG	221, 222
chr13	72405844	72406093	CCG AGG GAT AAC ATA CAG CT	TGG ACA GGG TTT CAC AAG AT	223, 224

FIGURA 2 (Página 7 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	74087455	74087704	CAC TAG TCA CAG AAG CAG GT	CTC CTC TCC ATC TTT CCA GG	225, 226
chr13	74192477	74192726	GTA GAA ACC CCG AGA CAA CT	ATA GGC TGA CTT CCA CAT CTC	227, 228
chr13	74260893	74261142	CAA TTT GCT GTT CAG AGG CT	TGT GGG GGT CAA TTC TAA CG	229, 230
chr13	78218064	78218313	TCA TGA TGT GGC TTA GTG GG	CCA ACG GGT AGT GGT AGA TT	231, 232
chr13	88033439	88033688	TAC ACC CAC ATG CAT ACA CA	CTT ACC CCA CTT CTT CCT GA	233, 234
chr13	90954378	90954627	GAA GTG TGC ATG GGA GAG T	CCT GTC ACA ACT GCC TTT G	235, 236
chr13	91290109	91290358	TTT GGG TGG CTC TAT GTT AGG	TTT GCC ATT TTG TGA TGC CA	237, 238
chr13	91874767	91875016	CTC CTT GAC TCA TTT CCC GT	GGA GTT TCA GGT TGG CAG AA	239, 240
chr13	92125914	92126163	AGA GTA CCA CTG CCA AGA AA	ACA GCT TGC TTC AAA CTA CA	241, 242
chr13	92308079	92308328	CTG CTA GTC TGT CAG GAG AG	TTG AAG GGG CAA AAT ACA GC	243, 244
chr13	92971372	92971621	GGG CAG CAG TAT AAA CAT CC	GCC CCA AAT TGT AAC AAA GC	245, 246
chr13	94063232	94063481	GAC ATT CCC TTC CAT TGA GC	TGA CGA AGA CTC CAA CAC AA	247, 248
chr13	94453836	94454085	TTC CTG GTA AAT GTG CTG GT	AAG TCA GGG AAA TGA AGC TG	249, 250
chr13	94713643	94713892	GGC CAG ATT TGC AGT GAT TT	GTA ACA CAG TGC TCC TTC TC	251, 252
chr13	95766126	95766375	AGA ATC AAC AAC AAT GGC AGG	GGC CCC AAT TAG CTG ATT TC	253, 254
chr13	95814599	95814848	CTC TGA GGA AAG CTT GTA GGA	CTG AGC AGG GAA AAA TCC AG	255, 256

FIGURA 2 (Página 8 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	111956688	111956937	AGG TTT TCG TTC TGC TTC AG	ACA AAG GAT TCA GGT GCA GT	257, 258
chr13	112517966	112518215	CGG GTC AGT GAT TCT AGC T	ACA GGT TTT GCT CTT CAG GA	259, 260
chr13	112531519	112531768	GTC ACT ATG GAA TGG GGG TT	GGC AAG TTT GTC TGG TTC ATT	261, 262
chr13	112986709	112986958	GCT TCT TCC CCG CAA TAT GA	CCA TCT GCA TCT GTC TCC TT	263, 264
chr13	113000054	113000303	CGG TTC AGA GTC AAT GCC TA	GCT CCT CTC CTT CTC CCT T	265, 266
chr13	21391429	21391678	TAC CCA ACA AGC CAG AGA AAT	TGT ATA AGG GCA ATC GTG GT	267, 268
chr13	21394616	21394865	AGA GGG AAA GTG CAA GGA AT	AAG GAA CCA GGT CAG ACA AG	269, 270
chr13	21404268	21404516	GTT TTT CAG CAC ACT GTC CC	GTT AGA AGG CAA ACA TCA TGC	271, 272
chr13	21618233	21618482	ACC ACA TTA CTC ACA ACC CT	TGC AGT CAT AGG AAA AGG CT	273, 274
chr13	21619521	21619769	AAG CCC TTT TCA TCT CCA CA	GCA GTC AGA ATG GTT TGG C	275, 276
chr13	21629602	21629851	CCA GAG CTG AGA CAA CTA CT	AGA CAT TGG TTT GGT TGG TTC	277, 278
chr13	21654127	21654376	GAA GCA ATT CCT CAC ACC AC	ACA CAA ATG AAA GCC CGT AC	279, 280
chr13	22215795	22216044	TTC AGT CAG AAT GAG GAG CC	GGT CTG CTG TTT CTC TTT GC	281, 282
chr13	22227261	22227510	CTC CTC TCC CCT CTG ATT TT	AGA GCC TTA CCA AGC TGA AG	283, 284
chr13	22243011	22243260	TTT TAA AGC GAC AGT CAC ACG	GGG ATG GTT ACT TAG TGG GG	285, 286
chr13	22255153	22255402	TCC TCT GCC TTC TAC CCT TT	TTA CAC TCG CCT TCC AAA CA	287, 288

FIGURA 2 (Página 9 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	22639387	22639636	TGT TGT GCC TTT TGT TCT GG	GAG AGA GGA GGA GTT GGA AG	289, 290
chr13	27183101	27183350	TTA GGA GGT AAG GCT GGA AAA A	ATC CAC GAC ATC CAA AAT CA	291, 292
chr13	27387690	27387939	CTG TCA GCA ATT TCA GGT CAG	TTG TGC AAG AAG AAA CCT GC	293, 294
chr13	30466189	30466438	AGA CAA AGG CTT CAC GGA AC	GGC CTT GCA TAA ACC ACA TT	295, 296
chr13	30977198	30977447	TTC CTC TGT GTC TTG AAG GT	TTT GTA ATT GGT CCT CGC CT	297, 298
chr13	31061235	31061484	ATC AAT GCA GGT GAG TGT GA	CAA GTA TTT CAT GGC GCT CC	299, 300
chr13	31205037	31205286	CAC TCC ACA TAA GCC TCA GA	GTC AAC AGT ATC AGC TTC CAA	301, 302
chr13	32625308	32625557	AGG ATG TAG TTG GGT GAG GA	TGG GCT TCT TTT TCA TTC CG	303, 304
chr13	34428102	34428351	CAG TCA TCA CGG GGA GAT AC	TCA ACA AGC TCT CTG TTC AC	305, 306
chr13	36054899	36055148	GAC AGA TAT TTG TGC AGG GT	GTG CAA ACA GTG ACC TCA AT	307, 308
chr13	36105686	36105935	TCC TAG CCC TTA CCT TTC CT	GCT GGG CTG CTT TAA TTT CT	309, 310
chr13	40676702	40676951	AGC CTG AAT GTC ACT GAT CA	GGA ATT GTG GGG TCA AAT GG	311, 312
chr13	40745383	40745632	ACT CAT CAC TTC TGG CTG C	CTA GTG CTT CTA CCT CCA GAC	313, 314
chr13	49281723	49281972	TCT TGT GTT TCC TGC CCT AT	AAC CAC ACA CTA ACA GGG AA	315, 316
chr13	53624527	53624776	TTG CTG TGG ATG AGA ATG GA	TCT AGT TTG CCC TCT TTC CC	317, 318
chr13	60069277	60069526	TGA GGG CAG AAA GAA ACA GA	CGA ATT GCT TCC TTG CTC TG	319, 320

FIGURA 2 (Página 10 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	60654975	60655224	GGG GTC ACA CAT CAC TTT TC	TCT ATC ACA GCA GGA AAT CAC T	321, 322
chr13	61151386	61151635	ATA GGG TCA CAA TCC ACT GC	TCT TCG TGT TTC TCT AGC CC	323, 324
chr13	62064603	62064852	ATA TTG AGC CCC GCA TGT TA	TTG AAG AGC TAA AGG GGG AG	325, 326
chr13	71479359	71479608	GGT TGC AGG AGA AAG AAC AT	TGT CAC CGT ACT ACC TAA GC	327, 328
chr13	39233534	39233783	TGC CAT GTA ATT GCC AAG AT	AGT ACG CTC CTT TGC AGA G	329, 330
chr13	39281667	39281916	CCT GTT CTC CAT CCC TCT G	TTA CGG GGA CAC AAA ATG GT	331, 332
chr13	39343524	39343773	TCA CAA ACT ACC CAA CAC CTA	CTG TGC TTT GCC CTT GAA G	333, 334
chr13	39444897	39445146	CAG AAT TAG TTG GGG AGC TGT	AAG TCA ACC CAT ATG CCA CT	335, 336
chr13	39469458	39469707	GCC ATC TCC TGA AAT AGT GC	ACA TTC AGG CTG TCA CAC AT	337, 338
chr13	39486237	39486486	GCA AGT GTT CCC ATC TAG AA	TC ATG TCA CTA GTT TTA TAA GGC	339, 340
chr13	39541262	39541511	ATT GAT ACC CCT CTC CCC AG	AGT AGT GAG GCT CCA AAG TG	341, 342
chr13	39597307	39597556	AAG TAA GCT GTC TCC TGG C	TGG GAG GAG TTT GCT GTT TA	343, 344
chr13	39662550	39662799	AGG TTG GTT GGC ATG AAG AA	TTC TAA GCC TGT GAC TGA CA	345, 346
chr13	39681445	39681694	AGC AGA GTT TCA AGA CAA GC	TGA ACC TGA CTT TCC TTG GG	347, 348
chr13	39707053	39707302	TTT TAC ACA GCA GGC CTC TT	GCC ATT CTA TCA TCT CGG GA	349, 350
chr13	39791099	39791348	GCA ACT CCA AAT TAT CAG GGC	AGT CTC TCC CTG AAA CCC A	351, 352

FIGURA 2 (Página 11 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	39882804	39883053	CAG CAC CTT CCC TTA GCA AA	AAG AGT TGG CTT GGA GTT GA	353, 354
chr13	39887397	39887646	CTT GTT GTC TTG TAG CCC TG	CCC ACA ATT ATG AAA GGA GGT	355, 356
chr13	40023278	40023527	CAC AGA TAC AGA CGT CCA CA	TTG ACC AGG ACA AAT GAG GA	357, 358
chr13	40038277	40038526	AGC TCA GCA ATT AAA CAG TCC	CAC TTT GTT GGT CTG GGT CA	359, 360
chr13	40071926	40072175	TGT TGA GAG TGC CAG AGA TG	GGG ACT CTA GGT GGG GTT AA	361, 362
chr13	40138914	40139163	CTT CCA CCT TCT GCC AAT GA	GTT TAT GCC TTG GGA TTG CC	363, 364
chr13	40171414	40171663	TTC TGA CAT TTG CAA GCA CC	GTG TGG TAA GGA TGC TAG GA	365, 366
chr13	40405751	40406000	CTG TTG CTA GTT TCT TGG GC	GAA AGT GAC TCC TCC CTG AC	367, 368
chr13	40483291	40483540	TTT TCC AGT CCC AGC ACA T	CCA GGT TCT GTT CTC TGT CA	369, 370
chr13	40562330	40562579	TCT CTC TCT TCC TGA AAC AGC	GTG AGA CAT GGT TGC TGT TC	371, 372
chr13	40590631	40590880	AAC CTC TGC TTT GTG TAG TGA	CTT TCT CCT GCT CCA CCT AT	373, 374
chr13	40633944	40634193	GAG AGA ATG CAA GGT TCA GC	CTA TGT GTG TTC CAA CCC GA	375, 376
chr13	40644042	40644291	TAC AGC ATC AAA GAG GAA GC	GGG ACC TTC TAA CCA TGT GT	377, 378
chr13	40661582	40661831	GAG GGG ATG AGG GGA AAA AG	CGG GAT TTT GAA AAG GCA GA	379, 380
chr13	40667939	40668188	CAT GAC CTC TGA CGG ATC TG	GTG TTG TCT CTC AGC TCC TC	381, 382
chr13	40684306	40684555	AGG CAA TGA GGT CAA GGA C	GTT CTC TGG TTA AGG CCC TT	383, 384

FIGURA 2 (Página 12 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	40747946	40748195	ATG ATG GCC CCA ACT TCT TC	CCT CTT CAC CTA TAA GCC CC	385, 386
chr13	40767281	40767530	TTC TAG ACA CTG AGG GAG CA	TAG GGG ACA GTA AGC CAG AT	387, 388
chr13	41165017	41165266	AAC GCT ACA CTT TAC GAG CT	ACG ATG GAC CTC TGT TGA AC	389, 390
chr13	41176869	41177118	TCA ACA CTA CCT GCC AAT CA	ATT CCC ATC CAT CCA TCA CTC	391, 392
chr13	41573543	41573792	TGC CGA CAC AAA AGA ATG C	TCG TTT TTG GAT GGT GGT TG	393, 394
chr13	41581284	41581533	AAA GTG TTC CTC CCT GCT G	GAA GTT CCT CCA GTA GAC TCA	395, 396
chr13	41588844	41589093	AGG AGC AAA ATA GTC TGG CT	TTG TTT GAG TCT GGG AGG AA	397, 398
chr13	41628316	41628565	ACC ACT CTT GAA TCA TTG CAG	AAT ACT GTG AGA CTG CCA CC	399, 400
chr13	41633944	41634193	CCA GCC AAT TTT CTC TTT CCC	CAG TCA CGG AAA GTA CCC TC	401, 402
chr13	41827812	41828061	ACT GTC CCT ACT GCC AAT TT	ACC ATG TTT CCC TCT GTC AC	403, 404
chr13	42280338	42280587	ATC TGG TTT GAA CTT GCC AAC	TTA CCA AGG GAC AGG ATG GA	405, 406
chr13	42349979	42350228	CAC TCT GAA TAG CTC TCC CC	CCC TAG AGG TCA AGG TAT GG	407, 408
chr13	42589616	42589865	TTA TCC GGG ACA GTT TCA GG	ATA GGC CCT GTG TGT TAG TT	409, 410
chr13	42773088	42773337	GAA TCT TTT GGC CCA CAC TG	AGA AAG TCC CCT CCA TTT CT	411, 412
chr13	42811933	42812182	GTC AGA CAC ACT TAG CTG GT	GCC AAT GCC AAA GTC AGT TA	413, 414
chr13	44211957	44212206	ACA CAT TTC ACC TTC ACC CT	GAG GAC GAG TTG AAC AAA GC	415, 416

FIGURA 2 (Página 13 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	44239246	44239495	GCA CTA ATC CAG GGG CTT AA	ATA CTG GTC TCA AGG TAG CAC	417, 418
chr13	44247433	44247682	CCC CTT ACC ACC ACT TCT AC	ACC AAG TGA AGC TGA GTT AAT G	419, 420
chr13	44359516	44359765	TTC AGA TCC CTT AAG CAC GC	CCC AGA TAC ACT CCT GCT TC	421, 422
chr13	44388992	44389241	ACC TAA GGC CTC AAA TTC CA	CAA ACA TGA GAG GGG GAG AA	423, 424
chr13	44493443	44493692	CAG ACC ACG GGC ATA AGA AA	AAA CAC AGC AAT GAG GAA GG	425, 426
chr13	44557886	44558135	TGG ATG TGT GGA TTT GGA GA	GAT ACT CCC CTG TGT TGC TT	427, 428
chr13	44959162	44959411	CTG GCT GTC TTC TGG GAA A	GCT CTT ACT AGG ATG GCA GG	429, 430
chr13	45043950	45044199	CAA GCA GAA CTG AGA AGA GTC	GTT TCC AGC AGC AAT CCT TT	431, 432
chr13	45115235	45115484	AGT GGA ACG AGG ATT GTG TT	CTG TGC AGA AGG GTT AGC T	433, 434
chr13	45147386	45147635	CTC CCA TCT GAA ACT GCT GA	AAA CCC CTG CTA CCC AAA AT	435, 436
chr13	47067063	47067312	ACA TCA CAA CCA CCC TGA C	AAT GCC CAG ATG CTG TTT TC	437, 438
chr13	47120595	47120844	GTG TTG ACC TGA TTT GCC AA	GAG TGG TTG TTC TCT CCA GAT	439, 440
chr13	47154937	47155186	GAA CAA AGA GGA ACA GAG CC	CAG TCT AGA AGC TCA CCC AG	441, 442
chr13	47258834	47259083	TTC ATG ATT CCA GGG TCC TC	TCT CCT CTA CCC CTA CAC TG	443, 444
chr13	47261849	47262098	GGA CGG ATT TAG TGT ACA TTG G	GGT GTA AAT GTG GCC TCT CC	445, 446
chr13	47286641	47286890	TTT CCT TCC AAC ACC ACA GA	ACA AAG CTA CAA ACT CTG GC	447, 448

FIGURA 2 (Página 14 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	47314093	47314342	TCC TTA GGG TTC TGC GAA AT	TTT CAC TGG GAG ACT GAT GC	449, 450
chr13	47623498	47623747	GGA AAC TCC CTG CCT TCT AC	CTG TTC TGT TCC TGA GGC TA	451, 452
chr13	48562058	48562307	TCT TCC AAA CAC CAG GTC TA	TGT GTA TCC ATT GCC TCA TCT	453, 454
chr13	48698166	48698415	ACT CAA TGG AAG GAA GGG C	GAA GAG GGT GTG TGT AGG AC	455, 456
chr13	48762184	48762433	AAG GAC TTG TGC TGT ATT GC	TGG TTG CTC TTC CTA GTT CC	457, 458
chr13	48806515	48806764	GAC GGG AGC CAG TAT TCT AC	CAA TGT GGA GGA AGC TCT TG	459, 460
chr13	48811339	48811588	GGG ATT GAG AGC TTG GTT CT	TTG CAC ACC CAA TAT GCT AC	461, 462
chr13	49119202	49119451	CTC CCC ACC AAG ATG TTC AA	TCC AAG GTT TCT CTA GCG AC	463, 464
chr13	49479756	49480005	GTT TTG GGT CAT GCA GTG TT	TCG CTA TTC TCC TTG CCA TA	465, 466
chr13	49505070	49505319	GAC AAA AAC ACT TGC CAG AC	AAC AGC CTC TTT CCT TAG CA	467, 468
chr13	49530727	49530976	AAC CAT GGC TTT GCA AGT AC	TTT TTG GCT CAG TGG GAT GT	469, 470
chr13	50387096	50387317	GGA ACC CTC TGC TAT TTT GC	CTG TTC ATT CTT CTT CAG GGC	471, 472
chr13	50960526	50960775	TAC TCC TTG TGT GAA CCC CT	TTC CCG AGC CCA TAA ACT AC	473, 474
chr13	51783208	51783457	ACC TTT ACC CCA TAC CAT CC	TGC TCA GAT TTC AGC TTC CT	475, 476
chr13	51816719	51816968	CAT TCC TTT GGT TGG TGT CC	GTC AGC GAT GTG GAT GTC TA	477, 478
chr13	51825241	51825490	CTA ATG GGC CTG TTG TTC CT	AAC TGA CTC CAT GAC CTG TG	479, 480

FIGURA 2 (Página 15 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	52025153	52025402	CAA CCT ACC TGC CCA TAG TT	GAA GCT GCT ACT TGG TGA AC	481, 482
chr13	52249504	52249753	CGT AGC AAA TTA TGG CGA GG	TTT TCC TCC TGT TCT GTT GC	483, 484
chr13	29111011	29111260	GGT CAG AAG GGA AAG GGT TC	TTC TCA AAT GCA ACC ACT CC	485, 486
chr13	29192994	29193243	CCA GAT TAA AAC GTG GTG CC	CTG GCC CTT CAA TTT CAT GC	487, 488
chr13	29233772	29234021	CCC ACA ACT ATA GGT CGC AT	CCA GCA GTA CCG ATA TCA GAG	489, 490
chr13	29310139	29310388	AGT TGT TCC ATT TGT ACC AGC	CAG AAG GCA GGA GAT GGA TT	491, 492
chr13	29563140	29563389	TTG GCT GCA CTT TGA GTC A	AAG CAA CCA TTT TCC TGA GC	493, 494
chr13	29580073	29580322	CAG ATG GCC CAT TGT AAC AA	TCA CCC TTC ATC TAC CCA CT	495, 496
chr13	29929175	29929424	TAT TGA GGT TCC CGT GCT G	AAG CTG GTG ACC TTC TAC AG	497, 498
chr13	29934475	29934724	AGA ATG TGA AGT GGC TCC AT	AAA ATT CTG GTT GGG GAG GA	499, 500
chr13	29939640	29939889	TTT GGG TTT GTG TGT GTG TG	CCA TAC CTC ATC TGC TCT GT	501, 502
chr13	29957853	29958102	AGG AAT CTC TCT CTG CCA AG	GGC TGT CCC TGA ACT ACT TT	503, 504
chr13	29995732	29995981	TCT TCA AGG CAG GTC ATA GG	CTT GGC TTA AAC TCT GCT CC	505, 506
chr13	30003375	30003624	GAA ACC TAA GAC GTT CCA CTG	GAC TTG AAC ACA CCC TCA GA	507, 508
chr13	30014954	30015203	GAG TGA AGG GAT TGG AGC AA	AGG AGA AGA GAC CAT TGC AG	509, 510
chr13	30114022	30114271	ATG TCT CAG GCT AGG TGT TC	TTA GCT AAG TCT GTG CGG AG	511, 512

FIGURA 2 (Página 16 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	30145894	30146143	ACA CTC ACA AAG CCC AGT TA	GAA GCA ACA CTG TAC ACG C	513, 514
chr13	30187253	30187502	GTG CAG ACT CAT GTT ATG GC	TCT GAT AAA GGC TGG CTC AT	515, 516
chr13	30421518	30421767	AGG ATC TCA AAG CAC CAC AG	TAA AAC AGT GCC GCT ACT TC	517, 518
chr13	30531947	30532196	AAC GGG AAG AGG GAA ACT TT	AGT GCT ATG AGT CTT GGT CC	519, 520
chr13	30778718	30778967	ATG TTC AAC AGA GTC AGG CT	GGA AAA CAT GCG GTG GTC TA	521, 522
chr13	30905760	30906009	CAG TAA CAG TCC AGG GTC TT	GCA GAG AAA TGG GTT AAG GG	523, 524
chr13	31011560	31011809	AGT CTG GGA GCC TAG AAT CA	GGT AGA GGT GGG TTA TCT GT	525, 526
chr13	31089936	31090185	CAT TGT AGT TTC AGG ACA CCA A	CTG TAA ATC TCC GGG GGT G	527, 528
chr13	31227324	31227573	ACC ACA GAA TGA CTT GCA GC	GGC GAG AAT GGA GAG AGA AA	529, 530
chr13	31430437	31430686	TTT CAC GTG TAA CAG GAG CA	TCC CAA GCC AGG ATT CTT TT	531, 532
chr13	31575060	31575309	TGC TAC AGG GAA AAT GGT CT	GAA CAA GTA CAA CCG TGC AG	533, 534
chr13	31641685	31641934	TCC ACT GCT TAG TTT GCC TT	ACA AAT GCC CCA TAT CAA CC	535, 536
chr13	31718167	31718416	ACA GGT GGG GAG AAA AGG TA	GGA AAG AGG CCT GGA GTA AT	537, 538
chr13	31723797	31724044	CTG CCA CTA CTA CAC AGC TA	TTT CCA CTG GAT GTC GTC AT	539, 540
chr13	32249897	32250146	ATG GGT CTC TGG AAT GCA TG	AGG ACA AAG TTT CAG CCT CT	541, 542
chr13	32296888	32297137	AGT TCT CCA CAG CAC ATC AT	ACT CAG GAC ACG ACT TCA TAC	543, 544

FIGURA 2 (Página 17 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	32311823	32312072	TCT TTC ATC TCA GCT CTG CA	ACA TCT TTG GCT CAC TGG TT	545, 546
chr13	32316395	32316644	CCG AAC AGT ATT TTG AGG GG	TCA CAG TGG GCT TCA TTC AG	547, 548
chr13	32321163	32321412	TTT GGC TGT TTC CTG TTT CC	AGC TGG AAT CTA TGT AGG ATG G	549, 550
chr13	32348262	32348511	ACC TAA CTT GCC TTG TCC TT	CTG CGG AAG GAT CTA GTC TT	551, 552
chr13	32565108	32565357	ACA GGA GAA CAA GCA GCA TA	TGA GAA GTA TTC AGC ATT TCC C	553, 554
chr13	32578964	32579213	CAG CCT AGT ATA TGG GAA CGT	CAC TCA CGG ACT TTT AGG C	555, 556
chr13	32584041	32584290	ACC CAT ATG TAG TAT CGC TCT TG		557, 558
chr13	32596887	32597136	TAT GGG TTT TTC TGC TCC ACT	TCA CAC GCC AGG TTA TTA CA	559, 560
chr13	32651705	32651954	AAA TGT GAG GGA GAG TCG TC	AAG TGG GTT TGC AGT TTG GA	561, 562
chr13	32760468	32760717	GCA GGA CCC TTC AGC ATT A	ATG TAC GTG TGT GTC CAT GT	563, 564
chr13	32829312	32829561	GAC TGG ATG ATG CAA AGG TG	AGG CGG GTT GGT CAA TAA TA	565, 566
chr13	32852622	32852871	AAC ATT TGC AGG GGG ATC AA	CCA CAA ATC CCA TCA ACA CA	567, 568
chr13	32872003	32872252	AAA GAT GCC TCC TTG TGT CT	TTT CAC AGT AAC ATC GGC AC	569, 570
chr13	33535420	33535669	AAG TTA TCT GCC CAG GGA AA	CTG ACA GCC TGC ATT TGA TT	571, 572
chr13	33634729	33634978	TCC TGG CTA GTT TTG CTG AA	TTT CCT GGA GTA AAG CGA TCT	573, 574
chr13	33660366	33660615	CTC CTT GCT TGC CTT TAC AC	CCC ACA ATC ACC CAT CTC TA	575, 576

FIGURA 2 (Página 18 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	33742309	33742558	AGC CTT AAT TCC CCA TGC AT	TAT CTC ACT CCA CAG CTT CC	577, 578
chr13	33760763	33761012	TTT TTC TGT GGA GTG TGG CT	ACA GGT AGT TTG GTG GTG TC	579, 580
chr13	33787480	33787729	AAA GAG TCA ACC ATG CAC TG	GCT GTT GAA TGC CAG AAC TT	581, 582
chr13	33803219	33803468	GGT GAA GCA GCC TGA ATA AA	ATA GGG TCG GTT TTG GTC TG	583, 584
chr13	33925858	33926107	TCT TTG TAC CAA GCT GCC A	CAT CAT CCC TGT CAT TCC CA	585, 586
chr13	34286418	34286667	GCT TCT ACT TTC CCC TCC AG	GTG GGC TAA GAA AAC ACC TC	587, 588
chr13	34301780	34302029	AGA AAA GCC AAC CTC CTC TT	ATT GTG GTT TGT GGC ATG TG	589, 590
chr13	34380783	34381032	CCA GGG TAC TAA AAG GGG AC	CCA GAT TCA GCC TGT ATT CC	591, 592
chr13	35504924	35505173	TTG TGG GTC AAT GTC AAC AC	GCC CAT GGA AGT AAA CAG TC	593, 594
chr13	35532835	35533084	AGA AAA GGT GGA GGA AGG GA	AGG TTT GAC ATA ATA GTG CTG C	595, 596
chr13	35538772	35539021	GGA GTT GTT TAC AGG TGG ACT	AAT CCT TTC CCC ACT CAC TG	597, 598
chr13	36233165	36233414	TAG CTT CCA ATT CAC AGG TCA	CAC AAA GCA GTT CCA TGT CC	599, 600
chr13	36343466	36343715	TTA AAT GCG CCA AGT CCC TA	GGA CAA TTT CTC ACT TGC CA	601, 602
chr13	36348003	36348252	ATT TCC TGG GTC AAG CTC TT	AAG GGG TGT TGT TAG ATG CT	603, 604
chr13	36380590	36380839	CTT GGA CCA GGA ATG CTC TA	GCA TCA CAC ACA GCA GAT AC	605, 606
chr13	36386774	36387023	AGG CAG TCA GAT CCA CCT AT	AAA ATG TCC GTC CCA GAT GA	607, 608

FIGURA 2 (Página 19 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr13	36410707	36410956	AAA ATT GCC TGC TGT TTG GA	GGG GGA AAA TGT GTT GTG TT	609, 610
chr13	36427833	36428082	GCA CCA TCA TGA AAC CTC CT	AAC TGT TAG CTT CTC CAC CC	611, 612
chr13	36445018	36445267	ATA GGC CAG TCT CAG GTA GA	CGA GTG TAG GTT CCG GTT TA	613, 614
chr13	36451093	36451342	AGA TTG CAG CCT ACC CAA AG	AGA ATG CCC ATT TCA GGA GT	615, 616
chr13	36568336	36568585	TTG ACT GAA GTG TTC CAG GT	ATA TGT GGT TTG AGG TCA GCT	617, 618
chr13	36576882	36577131	GCT TCT TTC AAC CAT CCA CC	GGC TTT GGT CAC ATG GAG A	619, 620
chr13	36663599	36663848	GCA GCA CTC AAC TAT TCC AC	TGA GGC AAG ATT CAG TGA CT	621, 622
chr13	37595672	37595921	CAG GAG TTA TGG CAC CAG TG	ACT TCA TCT TGA CAG CAG CT	623, 624
chr13	38283224	38283473	GAG AGT GTG GAG GCA GAA AA	CAC TTC CTC ATG ATG TTT TGG A	625, 626
chr13	38320894	38321143	GCC CAA CTT ATT TTC CAG CT	GGC CAG CCC ACT TAT TTT TG	627, 628
chr13	38361974	38362223	TCA AGC CCC TTA GAT TGA ACA	CTC AGG GTG GAG TTT CAA AC	629, 630
chr13	38380696	38380945	GCT GGG CAT GTA GAA CTC AA	GAT CTT TCT TCC CCT CCT CC	631, 632
chr13	38789453	38789702	GGG AAA TTG TCA AGG GCT TT	TGT ACA TCC ACC ACT TGT TTG	633, 634
chr13	39009512	39009761	CTT AGT TGC TGT TGT GCT TCT	AGC GGT AGT AAG AAG GCA AA	635, 636
chr13	39096011	39096260	AGT TGT AGC TGT ATC TGG GT	AGA CAG GTG ACC ATT TTC CC	637, 638
chr13	39202882	39203131	AGC TGA GTC ATG TTT AAG GC	TGT GGA ACT TTT GAG CCA GA	639, 640

FIGURA 2 (Página 20 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	44004660	44004909	CAA TTC AGA CTT TGC CCA AAC	CAT AAC GAA ATA GGG CCT TCC	641, 642
chrX	44005572	44005821	CAA TCA TTC CCA CAG TTC CAA	ATT TCT GCC TCT TCT CTT CCC	643, 644
chrX	80622102	80622351	CTG TGA TGG TCC ATT CAA GG	TCA TCA AGT CAC CTC TCC AC	645, 646
chrX	81576088	81576337	TAG CTG GAA ATT GCA AGG AG	TGG AAA ACT AGA CAG CAG CC	647, 648
chrX	83458870	83459119	TCT GTT CAC CTG AGC CTT T	GGA AAG GGG AAA AGG TGA CA	649, 650
chrX	83461989	83462238	TAA CTT GGA CTG TGA ACC CA	CTG TCC TCT GTC CCA CAT AA	651, 652
chrX	83972195	83972444	CGC AAC AGG ATG AAG GAA AT	TTT CTG AGT CCA TTC CCC AT	653, 654
chrX	83973091	83973340	GAC TCA CAC TCT GAA AGC CT	GGC CAT CCT GAT ATC TTC CA	655, 656
chrX	84308155	84308404	AAT TTA GGT AGC ACT GAC CCC	CAG AGA GAT GCA GAG GTT CA	657, 658
chrX	84412933	84413182	CTG GGG AAT TAG GAA GCA GA	TGT GTG TGA GCT AGC TGA AT	659, 660
chrX	84530826	84531075	ATG ACA AGG CTG GCT CAT C	GGT TTC CCA TCC TAC CAC AT	661, 662
chrX	84531356	84531605	TTA GTT TTG GCA TGT GGT GG	GGT GCT TTT GTT GCC TTA CT	663, 664
chrX	84561384	84561633	TGG TGA GGG AGT GTT CTT TT	ACT AGA AAG CAG GGT ACA GT	665, 666
chrX	85583338	85583587	TCA TTG GGG GAG TCA TTC AC	GCT TTT TCC AAC TTC TGC TG	667, 668
chrX	85584098	85584347	GAA GTG GTG TGA TGA GGG TG	CAA CAG ACA AGT CAC CTC CT	669, 670
chrX	85643367	85643616	AAG TTA GGC CCT GTT AAG CA	GGT TCT TCC TGG ACT TCA AA	671, 672

FIGURA 2 (Página 21 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	85643847	85644096	TGT TGG TCG GAG TCA GAA AT	GAA AGC AGT AGT TTC AGG TGT	673, 674
chrX	85644765	85645014	GTA AAA GAG GTT GGG ATG CC	TGA AAG ACT CTG TTG CCA TG	675, 676
chrX	85682212	85682461	CGT TGG ACA TGG ATC ATA CC	CAC TAC ACG CTC AGA ACA AA	677, 678
chrX	85715710	85715959	TCA CAA CAA GGG AAA TAG CCT A	AAG GCA AGC AAT AAT GAG GC	679, 680
chrX	85764768	85765017	TAG TCA GGT AAA CAA CGC CT	GGA CAG TCT GTG AAA ATT GCT	681, 682
chrX	85988749	85988998	TCT GTT TCT TGT TTG GCT GAG	ACA AAC AAC CCT TAA TGC CC	683, 684
chrX	85989214	85989463	ACA TAG GTC ACA CAA AGG GT	TGA AAC AGT GAA TCC GCA AT	685, 686
chrX	85997574	85997823	GTG TGA CAC TTT TCT GCC TT	AAG GGA AAT GTG GAT GCA GTA	687, 688
chrX	87225841	87226090	CTG GAA ATA GAA GGC CTT TGC	TTG AAG GGA AGC GGA AAG T	689, 690
chrX	91517109	91517358	TCT TGG TCT GGG AAT AAG CC	ATT TCC AGC TAA TGA TGC TCC	691, 692
chrX	91517578	91517827	TGC CCC TAT GAA CAA CAG AA	GCT CAC TTA CGC ATT AAC CA	693, 694
chrX	94601042	94601291	TGA ACG TCT TGC TTA CCC AC	ACA GGC AAA ATT CAG TTG GA	695, 696
chrX	95282210	95282459	GAA GGA AGG CAG AGG TCA A	AGG CTG AAT CAC GTC AAA AC	697, 698
chrX	95700693	95700942	CTT CCA CAA AGT CCT GCA AC	CCT CGT TCA CAT TTG ACG C	699, 700
chrX	96016317	96016566	ATG TGA ACC ATT GAG AGG CA	TGT CTG GGT TCA ACT GTT TG	701, 702
chrX	96474722	96474971	AAG AGA AAC TAC CCT GGC AA	ATT TTG CAT GCC TGT TGA GA	703, 704

FIGURA 2 (Página 22 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	96475190	96475439	GCA TGT AGT TCA GTT CAG GC	GCT CTC CTC AAA ACC CAA GT	705, 706
chrX	96522258	96522507	ATG AAA TGT AAT GGG GTG CG	CTT AAT GAG GGG GCA CAA AG	707, 708
chrX	96685785	96686034	TTT TGG CAG TGA TGA CCT TG	TTT TCG TCC AGT CTT CCA CC	709, 710
chrX	98226881	98227130	TTC TTG GCT TTT CTG ACC CT	TAC AGG ACC GTC AGT GAG AG	711, 712
chrX	98227467	98227716	TTG AGA AAG ACC CCA ACA GAA	TTA GCT ACT GAC GCT TCA CC	713, 714
chrX	98314697	98314946	GAA AAT AAC ACA GTA GGG ATG C	GCA CAG ACA ACA TGC TAG TT	715, 716
chrX	98331718	98331967	GAA TGG AGA GGC AGT TTT CA	TTA GTC TGT TCA CTG GCA CA	717, 718
chrX	102986351	102986600	CAC CCT TTT CCT GTT TTG CA	CTT ATC AGC AGG GCA CAG T	719, 720
chrX	112117885	112118134	AGA AGA AAC TTG CAG TGT TGG	TTG CAT CAA ACA AAG CCA CA	721, 722
chrX	116461543	116461792	TGC AGC ATT ATT CTT TCT GGG	GAG AGA CAA GTC ACC CCT TC	723, 724
chrX	116746667	116746916	ACA CAC ATA TTA GGG AAC AGC	AGT CAA CTA CAA ATG GGG GA	725, 726
chrX	117121287	117121536	GAG TGT AGG TGC TTG GGT AT	GTG CCA AAA TCA ACG AAA GC	727, 728
chrX	117494627	117494876	CCT TAG AAT CCT AGC GCC TT	AAG GAG GGA GTA CAA AGT GAG	729, 730
chrX	118400460	118400709	TCA TGA GGT TGC CAG TGT TT	ATC ACA TTT TCA GCA CGA GG	731, 732
chrX	119760145	119760394	CCC CAT ACA TCA TCA CAT GC	CAG GGA GGG ATG ATT TGG AA	733, 734
chrX	120436725	120436974	GGG TAA TGC TTT CTT GGG GA	AGA ACT GAG AGG GGA GCA TA	735, 736

FIGURA 2 (Página 23 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	120437307	120437556	AGT TGA GAA GGG AAG GCA AG	CAG TCA CCA ACA AAG GCT TT	737, 738
chrX	121854317	121854566	CTC CTG GTG GCT TAT TTT TGA	TCC CCA TCT CCC TAA CTC AT	739, 740
chrX	121855104	121855353	TCT GGA TTT TGG CTA CTC ATG A	TTT TTC TGC TGC ATC CAA GG	741, 742
chrX	122863038	122863287	GTA GTC CTC CTT TGC CCT TC	ACT GTA CGC CAT GAA AAA CA	743, 744
chrX	123203756	123204005	GAC ATG CAC AGA TCG AAA CC	GGC AAA TCA AGT GAG CTG AC	745, 746
chrX	123989030	123989279	CGC ATT TGA CAA CAG GGA TC	CGT GGG TGG AGA ATT TCA CA	747, 748
chrX	124394967	124395216	AAG CCA CCT GTT CTC TCT CA	ACT TAG GTC AGT TGC TTG GT	749, 750
chrX	125455385	125455634	ATT CCA ACC ATT CCG ACA CC	GAC TTC ATC AGC ACG TAC TT	751, 752
chrX	125500101	125500350	AAA GAA AAT GGT GAA CGT GC	TGC AGG CAA AAT TAG CAT GG	753, 754
chrX	125500582	125500831	TGA TCA GGG CTT TAG AGG TC	GAC TTA TCT GCT TTC ACC CC	755, 756
chrX	127973758	127974007	ACT CCC TAT TGT TCT CCC CT	CCC CAT GAA CCT AAG ACC AT	757, 758
chrX	128274367	128274616	CTC CTT GAC AGA TGT GAC CC	TCT GGA CAT GTC TTT GCG TA	759, 760
chrX	128274689	128274938	TTT TGG AGT CTG AGC CAC AA	CTC CAG GAC ATC TCA GCA AT	761, 762
chrX	128275238	128275487	TTG AAG TCC CGT TGC TGA T	CCT CTC GTG TGG GAA ATG TA	763, 764
chrX	128694864	128695113	TTG GGG TCA GTT CTA ACA GT	TAT CTC TGG CTA CCT CCT GT	765, 766
chrX	131201343	131201592	TTT TCA CCA CCT CTT CCC TC	CCC CAT CCC TGT ACC AAA G	767, 768

FIGURA 2 (Página 24 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	132160888	132161137	ACC TGA CCA CAA GCT TTA CA	CTG CAG AGA TAT TCC ATG GC	769, 770
chrX	133560531	133560780	CAC ATA TTG GCG CAC AGT AC	AAA GCT GGG TTC TTA GGC TT	771, 772
chrX	133847304	133847553	GCC ATG CAC CGA TGA AAA AT	GCT GTT TTA GGG GCA CAT TT	773, 774
chrX	133886077	133886326	TTG TGA GGA GAT TTC TGG GC	AAG AGG CAA TGT GGA GGT TA	775, 776
chrX	133886778	133887027	CAC ACT AAG AGC ACT GGG AA	GCC CAA ACA ATC TGC CTT TTA	777, 778
chrX	135279738	135279987	ATG ACC TAG CAC ATC TTC CC	TGG CTT CAA ATA ACT GGG CT	779, 780
chrX	135581031	135581280	ACA TTT TCC CCA TTC CAT GC	AGA GCA CAC AGA ACA GAA CT	781, 782
chrX	136941543	136941792	GTC TGT CAA CCA CAC TTT GC	CTG GTG GAT TTC TCG TCA GA	783, 784
chrX	138913313	138913562	CTG TCT CTC CTT TTG CCA AA	TAG GTG TTT GTG TGA GGC TT	785, 786
chrX	138913920	138914169	AGT AAC CTG CGA CTC TCA GT	GCC TCA CTG CTC CTA TCT TT	787, 788
chrX	139857034	139857283	TAG CAT TTA AGG AGT GGG CT	CTC TAG CAG CTG TTC CTC C	789, 790
chrX	139857318	139857567	GGC CTC CTC AGT GAT TTG AA	CGT CGT ATC TCT GGC TTT GT	791, 792
chrX	141400062	141400311	CTT TCT TTG CCT CCC CTG TA	GTC CCC AAC CTC ATC TTT CA	793, 794
chrX	141408144	141408393	ACT TCC ATT TGT GTC AAC GG	TCT TCA AAG ATG GCT GCA AA	795, 796
chrX	141408548	141408797	TCT TGC TTT GGG TTA GAG GG	AGT ATA ACC AGA TAG CCG TGC	797, 798
chrX	142517923	142518172	AAC CAC ACC TCC ACA AGA AA	TGT CCT CAG GGC AAT AAA GT	799, 800

FIGURA 2 (Página 25 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	143466384	143466633	CAA GAT ATG AGG GAG GGG AA	TTT GCT GCT TGA AGT GGA AC	801, 802
chrX	147766073	147766322	TCT AAC CTG GGC CCT TTC TT	GCT GCA ATG ACC TGA TTT CT	803, 804
chrX	147869477	147869726	TGC CCT TCC AGA ACT GTA AA	TCC CTC TCT CCT CCA AAT GA	805, 806
chrX	147880766	147881015	GCC AGG TCA CTT AAC AAA GC	TGC CAC AGT AGG TAT AGG TTG	807, 808
chrX	147881811	147882060	CAA TAA GGC GCC AAG TTC G	CCC TCG CCC TAA AGA AAC TA	809, 810
chrX	151796091	151796340	GTC ATC AGG GGA GCA AAT GT	CCC CTG AAT CCC TAC CTC AT	811, 812
chrX	104102171	104102420	AAC ATG CAA TCC CTG GAA TTC	TGT TGT ACA AGT GAG CCA TTC	813, 814
chrX	104124449	104124698	AGT TGT TTC AGG ACA GGA TCT	ACC AAG CAA TCA ACT CAC TCT	815, 816
chrX	104234605	104234854	TCC TCC TGC CTT TAA TAA GCT	GCC CAA TTT GTC TAG CCA ATA	817, 818
chrX	104235195	104235444	TTA CAA GGC ATC TGA CAG GAA	CTA CTG ATC CCA AAG AAG GCA	819, 820
chrX	104291380	104291629	TTA CTG GTA GGT TTG AGC ACA	GTG AAA GGT TCT ATC TGC CAA	821, 822
chrX	104291786	104292035	GAG CTA CGT TCT TTC TCA TCA C	GGC ATA CCG AGC ATA CAT AGA	823, 824
chrX	104647680	104647929	CAC CAA TTA AAG TGT GCT GCA	CAC CTG TTT CAC CAA ATC ACT	825, 826
chrX	104648691	104648940	TCC CTT CCA AAG TGC CTT ATA	TCT CAT GCT CTG ACA GAC AAG	827, 828
chrX	106886942	106887191	TGG TTG GTT TGG GAT ACT TGA	TTG TCC TGT TTC TCT TGT GAC	829, 830
chrX	3343487	3343736	GAA CCC AAA TCG ATC ATG CAT	CAC AGG ACT GCA TGC CTA TTA	831, 832

FIGURA 2 (Página 26 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	4013011	4013260	AGA GTT AAA CGT GCA ATG TGG	GAC TCT CTC AGC ATC GAG TTT	833, 834
chrX	5008870	5009119	GTT CGT TGG TCA TAG TTG TTG T	CTG ATG GAA GGG CAT TAT CCA	835, 836
chrX	5687782	5688031	AGT TTA GCC AAA GGA TTC AGC	TTC TGG TTC CAT AAA TCC ATG C	837, 838
chrX	5717003	5717252	TCA ACC ATT TAG AAC CAC CTT G	GGG ATT ATT GTT GGC TAC TGA G	839, 840
chrX	5808998	5809247	AAT GTC CAC TTT AGC GGA GAG	AAT TGG TGA CCT AGG GAT CAG	841, 842
chrX	5814187	5814436	GGA GTA TTC TGT TCA TGT TGG G	GGG TTT GGT AAG GGA GAA TGA	843, 844
chrX	5836574	5836823	TTT CTA GAA TTG AGG AAG GGC A	AA GAC ATC CCA GTT ATG CAT TGT	845, 846
chrX	5849776	5850025	AGG ATA AGA CGA GGC ATC AAT	AGA TGG GAG GGA GAT TAG ACA	847, 848
chrX	6895474	6895723	TTC TGT GTT GAC ATG TAC CTC T	GAG TAG CAA CAA CAC ATG GAG	849, 850
chrX	6965226	6965475	TCC AAC ATT TCT CTC TGT CCC	TTC TCC TTC ATT AGC CAC ACA	851, 852
chrX	6965573	6965822	ATA ACG TGT ACT CCT CAG CC	AGT CTG CAC TGT ACT CTT CTG	853, 854
chrX	7152743	7152992	GCA CTT GGA GGA TGT AAA GAC	ACA AAT GGT TCA TGA TGG TGG	855, 856
chrX	9529739	9529988	TGT ATG CTT TAG GAC CCA GTT	GGT ACT CAC GTT TCA GTT TCC	857, 858
chrX	9605323	9605572	AAC TCC ACA GGA ATC TTT CTG A	GTT CAT TTC TAC AGT CCA GGC	859, 860
chrX	9615158	9615407	CAT TTC TCC TGG GAC CGA AT	CTC TCA CTG TGC TGC TTA AAG	861, 862
chrX	9766329	9766578	TTC TGA AGC TGA CGA AAT TCC	CAA AGA ATT CCA CAG AGA TGG G	863, 864

FIGURA 2 (Página 27 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	9793372	9793621	GTT GCT TAG TCC TTG CTT CAC	TGA GCT ACA GAC AAG ATT GCA	865, 866
chrX	9849298	9849547	AGG TCA TTG GTC TGC AGT TAT	TCA CAT GGG ATC GAC ATA TGC	867, 868
chrX	9850182	9850431	AGC ATT TAG AGA ACA GCA GTC	CCA CAC AAT TTC CTG GCT ATG	869, 870
chrX	10002581	10002830	GTG TAA GAA GTG GTT GGG TTT	TCT TGC TTC TGG AGA GTT CTT	871, 872
chrX	10301512	10301761	AAA GGC AGA GCA GTG TAT TTA G	AGG TTA TGC AGA CTT CAG GAA	873, 874
chrX	10354762	10355011	AGA CAA GAG AAC AAT CAG GTG A	AAG CCA ATT CTG CCT CTC TAG	875, 876
chrX	10375361	10375610	CAA AGA AGC TCT AGG ACA GGA	TCC CTT CCT TAT TCT GGC AAC	877, 878
chrX	10384260	10384509	TGG TGG AGG AAA TCA ATG TTG	GCT TCA AAC ACT CTA AAG GGC	879, 880
chrX	10398645	10398894	CAC AAG GGA GGA AAC GTT CT	TGC CAT TAA TGA GAA GTG CTG	881, 882
chrX	10572719	10572968	TGA GAT TTA GTG CCA GCT AGA	TGG CAA TCC TGT TAA ACA ACT C	883, 884
chrX	10579800	10580049	AGG ATT AGT TTG GCT CCT CAG	CCC GAA CAT TGA TAA CAG AAG A	885, 886
chrX	10580482	10580731	CCT GCA CTA TTT CCT CAA AGC	GCA ACT CAG GAA AGA CTA CAT C	887, 888
chrX	10627502	10627751	CAA TTT CCT TCT CAC TGA GCC	TTA AGA AAG TAC CCA TCC TCC C	889, 890
chrX	10645064	10645313	ACG CTT CCC AAA TCT ATC TGG	GTC ATG CCT TAC AAC TTA GCA	891, 892
chrX	10669664	10669913	CTT ATT TGT GTG CCC AAT ACC A	AAT CTT TGC CAA GGT ATG AGC	893, 894
chrX	10709674	10709923	TTG CAG CAG GAA CAC CAT AAA	GCC ACT TAT ACC TCC AGA CAT	895, 896

FIGURA 2 (Página 28 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	10710087	10710336	CTG TTC ATG TTG CTA CCA CAG	CCA CAA TCC TGA ATG CCA TG	897, 898
chrX	11139863	11140112	CTG CCT TAG ATT CAC TTT CGG	CTG CAA GGT ACA ACA CAA GTC	899, 900
chrX	11658912	11659161	CCA TCT GTG AGG TCT TCT TTG	ATC TCT GTG CCA GCA AGT ATT	901, 902
chrX	11681358	11681607	TCC TTG GTT GTG TAT TTA GCC	ATT GGG AAA CTG TCA CTG ATG	903, 904
chrX	11686196	11686445	AGA CTC AAC TCA CAT TGG CC	GCC CTA ATA GAG AAG CAA AGC	905, 906
chrX	11686913	11687162	GGT CTG ACT CTG TGG TTT GG	GGG AGC CAA TCA GAT AGA AGT	907, 908
chrX	11687182	11687431	TTT CAT TTC ATC CTG CCC ATG	GGG AAG TTG GGC TAT TTA ATG C	909, 910
chrX	11917847	11918096	TTC TGT TAT TCG CCA TCA GTC	AAC TGT GTA GAG CGA CCA AAT	911, 912
chrX	12016474	12016723	GAA TTG GGA ACT TGG GAA GC	CAG TAA GGC CAT GGT CTA GAT	913, 914
chrX	12158815	12159064	GAA CTT TGG AGA GGA CAG TGT	CTC AGA ACA TTT GCA CCT TCT	915, 916
chrX	12485152	12485401	AAC TGT CAT GTG TGT CTG CTA	ACC TGA TAC AAT GGA GCA TGT	917, 918
chrX	12608017	12608266	TGA TTC CTT CCA CCT ACC AAA	GGG ACC TAA ACT CCT TTG GAA	919, 920
chrX	12724960	12725209	GCC AAG GTC CAT TAT CTC AAG	TCT GCA GTG GTG TTA TCT AGT	921, 922
chrX	12841791	12842040	GAA CCT GCA TTG TCA TTC TCT	CAC TTA AGT TTC CAC GCC AG	923, 924
chrX	12904558	12904807	AAG AAC ATC AAC AAA CTC CAG G	GTA ATG GCG AGA GGT TAA AGC	925, 926
chrX	12937788	12938037	TCA ATT CTC TTT CAC ACG TGC	TTT AGG TAT CGA AGT TGG GTC A	927, 928

FIGURA 2 (Página 29 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	12938100	12938349	AGG TGC TGG ATC TTG AAT TCA	GAT AAG TTT GGA AGC TGC ATC A	929, 930
chrX	12992266	12992515	TCC CTC TAC CCG AAT CTC TTA	AAG CTC TGC CAT TGA CTT TAC	931, 932
chrX	12995926	12996175	TGG GTT TAA AGG ACA CTA GCA	CCC TAC AGA ACC GAG GAA TC	933, 934
chrX	12997273	12997522	CGA AGG TCA CAC AGT TTA GTC	TCA ATC TTT GCA TAC ACA GCC	935, 936
chrX	13293562	13293811	ATG TGC CTT GTT GAT TGA TGG	GTA GGT TTA CAT GGA CAG ATG C	937, 938
chrX	13338207	13338456	AGA TGG TAT GTC ACA AAG CAC	TCT TCT GTT TAG TGC TGT GGT	939, 940
chrX	13340422	13340671	ACA CTT TGG AGA GCT TCA GAT	CAA GTT CAT TTC TTC CCT GCA	941, 942
chrX	13351532	13351781	GTG CCC AGA ATT ATT TGT GTC T	TGC AGG AAT ACA TGG TAG ACA	943, 944
chrX	13624857	13625106	GCT CTC TTG TGG AAA CGA TTA	CAT AGG CCT TCA TGT CTC TCA	945, 946
chrX	15525635	15525884	AGT TTG TTT CTC TGG CCT ACT	TAT GAG GGT GCA CTA ACA GAT	947, 948
chrX	15543469	15543718	ACC ACC TCA AAG ATT TCA TGG	GGT GCT ACT ACT GGT GTA TGT	949, 950
chrX	15543853	15544102	GTC TTC ATC TAT TTC GTG AGC C	GCC ATG CAA TAT CAA ATC CCA	951, 952
chrX	15844810	15845059	TCA TCC CAG ATT CAG AAT GCC	GAA ACC AAA GAC TAG TGC AGC	953, 954
chrX	16860721	16860970	CGT TCA ATG AAG TCC CTT GTC	ATG ACT AAC ACT CTG CCA AGT	955, 956
chrX	16861729	16861978	TTC ACA AGA ACT CTG CTG GAT	AAC AAA TGC ATC CCA GAC AGA	957, 958
chrX	18307677	18307926	GAA GCC TTC TAG TGG GAC TAA	GCA GAG AGG AGT ATG TGG TAT	959, 960

FIGURA 2 (Página 30 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	18600682	18600931	GTT AGG GTC ATG GGT CAC TTT	ATG GGT CAT TCT ACG AAG CAA	961, 962
chrX	19376384	19376633	GCC TTT GTA GAG TGG ACT TCT	TGG TGT GTG TGG TGA TAA TTA G	963, 964
chrX	20026004	20026253	GGC TTC TTG ATA CTG CTT TCC	AGT GAC CCT CTG AAT AAC CTG	965, 966
chrX	20627108	20627357	AGG TGT GCA ATA CTC AAG GAA	TCA GCA AGT AAA CCT GAG ACC	967, 968
chrX	21537202	21537451	AAG GTC TTA GGA GTG AGG ACA	GTA CCT TCA CCC TCC AGA TC	969, 970
chrX	21629967	21630216	TCG TGC TAT TTC AGT CAG ATC T	TCA TCA AAT TGC CCA CTC CTA	971, 972
chrX	21887062	21887311	TGT CCA GCC GTA ACA TTT CAT	CAT CAG ACT GTC TTG CCT TTC	973, 974
chrX	22202443	22202692	AAT GGA CAT CTT TCA GGT CTG	CAT TCT TGC TGA CAT TTC CCA	975, 976
chrX	23018625	23018874	TCA AAT TGG GAT CGC ATT AGG	GAA GAT CAG GGT ATT GCT GAA A	977, 978
chrX	23019006	23019255	ATG CCT GGG TTT ATT CAT CTT G	TTT GTA GGT CAT TCA GCC TCC	979, 980
chrX	24521525	24521774	GGA GAA GTT TGG GTT TGA TCC	TGG CTA GGA TTC ACT TAG GAA A	981, 982
chrX	24522047	24522296	TGA TAG GAG CCA TCA GTT CTT	GCA AAC AGG GTG AAT TAT GCT	983, 984
chrX	25401534	25401783	AGC AGA TGT TGT TAG CTT TCC	AGA AGT CTG GGA AAC GAA GAG	985, 986
chrX	25403300	25403549	TTC TCT GTC ACT TCC ATG AGG	CAG ATG CTC CAT TAC TAG GTG	987, 988
chrX	28689766	28690015	CCA GTA ACT TAT TCT GCC AGA G	CAC ATG GAG AAA GGT GAA TCA	989, 990
chrX	28693600	28693849	TGA GAG ACA AGC TGC ATT ACA	TCC CAT CCA ATA CTG CCT TC	991, 992

FIGURA 2 (Página 31 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	28717026	28717275	GCA CAG AAA TTA CAG TTC ATG G	TCT GGC TCA AAG GAT CAC ATG	993, 994
chrX	28720131	28720380	GCT CTC GTA TCT GAC AGT GAA	AAG ATC CCA TTG ACC CTG AAT	995, 996
chrX	28808128	28808377	CAG GCA TCT TGG TTT GTA GTG	CCA CAG GCT CTC TAG AAC TAA	997, 998
chrX	28824813	28825062	CGT GAT GAA CAG TGA TGA CTT	TTG AGA GGG TTT ACA AGG TCC	999, 1000
chrX	28825844	28826093	CGC CAT TTG TTC TCC TAT TCA	CTT CTC CTA CTC TGC ATT CTC A	1001, 1002
chrX	29487025	29487274	TTC GTT AGC TAC TGG GTA CTC	GAC ATT AGT GGA TTC AGG CCA	1003, 1004
chrX	30847194	30847443	CCA CCC TTT ACA CCT ATC CAA	GCT GAA GTG GAG GCA ATT AAC	1005, 1006
chrX	32660941	32661190	AGA GTG CAC AAA GGA GAA GAC	TAT AAC TGT TGA GTC TGC CCA	1007, 1008
chrX	32949975	32950224	TCT ACT GTG TCA AAG CAG ATT G	ACT GAG CTT ACA TTC ATG CAC	1009, 1010
chrX	35971182	35971431	TTC TTC CTA GCC TTC CTT TCC	GCC ACT TTC TCT GCA AAG AAT	1011, 1012
chrX	35971544	35971793	TCT CTG GCT GTG CAG TAA ATT	ACT TCC TAC GGA CTC AAA TCT	1013, 1014
chrX	43599991	43600240	AAA CTC CCA GCT TTA ATC CCT	GGC TCT CAT TAC AAT TGG CTG	1015, 1016
chrX	43600262	43600511	AAG AAT GGG TGA GTT GGG TTC	ATT GCT TTC AGT GGT GGA TTG	1017, 1018
chrX	43807492	43807741	GGA AAC TGA ATT GCC AAG TCT	GGA ATG AAA CAG AGG AGT CCC	1019, 1020
chrX	63137429	63137678	CTC CCA ACT TTT ATG CAG CC	AAG ATG CTA GAA ACC CAC AAG	1021, 1022
chrX	63137928	63138177	GCT CAG GGA ATA TCT TGG GAA	AAT GGG TGG GTT ACA GAG AG	1023, 1024

FIGURA 2 (Página 32 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	74269728	74269977	ACA TTC AGC AAG TAG GAA GGA	GCA TTT GGA CAT GAA CAA GC	1025, 1026
chrX	74270926	74271175	CCC AGA AGA GCA GTA ACA AC	CAT TGG TGG GTG GAT AGC TG	1027, 1028
chrX	74282022	74282271	GAA AAA GGG GGA TAG GCA TT	ACC AGG AGG AGA AAA GCA AA	1029, 1030
chrX	74329664	74329913	CCC AAC AAC TGC AAT AAA AGG	CGG AAA ACA AAC CCT GAA GT	1031, 1032
chrX	74344769	74345018	ACC GAA ATT GCT TGC TCT TA	ACC TGC ATA TTG AGC CAT AC	1033, 1034
chrX	74741441	74741690	CCT TAG TGT GAC AGG ACA GG	TGT TCT TTC ACT TTT AGC CCC	1035, 1036
chrX	76192017	76192266	CCA AGA CAA CTA GGC CAA TG	TTT CTA GAA CCC TCA GCA ACT	1037, 1038
chrX	76194203	76194452	GAA GAG ATG ATG CAA AAG AGC	CCC CCA ACA GTT TTT AGT GGT	1039, 1040
chrX	76221949	76222198	TCC AAG CAA GGG ATC TCT TC	AAG GCA AAA CAC TCC CTT TT	1041, 1042
chrX	76226569	76226818	GAA TGG TCA GGG AAG GGT TT	CAG TGA TTG CCT CTA GAA AAG G	1043, 1044
chrX	76234682	76234931	AGT CTT CAG CCA TCT TCC TG	CTA AGC AGA TTG AAG CAG CT	1045, 1046
chrX	76308591	76308840	GCA TTT CCA GGC TTT ACA AGT	TGT CCC CAG GCT TAA GAA TC	1047, 1048
chrX	76647025	76647274	CTC TCT CTC CCT GGT CAG AT	AGC CAG AAT AAG CAA CTG TC	1049, 1050
chrX	76711476	76711725	CAG CAA TTC TCA GGC TCA GA	TTT CTC CTA TCC CAG CTT GC	1051, 1052
chrX	76759387	76759636	TCT GAA ACA AAG CCT CCT TAG	AGT ACA GAG GAT AAC AAG GGT	1053, 1054
chrX	76778190	76778439	AGG ATA AGG TTT CCC ATG CTC	CTC CCA TCA GTA CCC TCT CT	1055, 1056

FIGURA 2 (Página 33 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	76778847	76779096	ATG TAT CTG AAG GAG CTC TGC	GGA ATG CCT AAA CCA TAC TGT	1057, 1058
chrX	76875971	76876220	GGC CTT CAT CAC AAA CAA CA	AGT GGT ATT TCA ATG CTC TAC C	1059, 1060
chrX	76923678	76923927	TGT GTC CCA TCT ACA AAG CC	GCA GTA CAT CGT CCT GGA A	1061, 1062
chrX	76937441	76937690	TCC TTG AAC TCT TTC CAA GC	CCT GAG CGA GAA GAA ATT TGT	1063, 1064
chrX	76938848	76939097	TGT TTT CCT GTC CAA GTC CA	GGA ACT GAA CAA GAA GTG GAG	1065, 1066
chrX	76939481	76939730	CAG CAT CCA TCG CTC GAA A	ACC TAC TCT TAT TCC GCA CT	1067, 1068
chrX	76949897	76950146	GGT ATT GGT GGG GGA AAT GA	TGA CAG CCT CTC TCT TCA AT	1069, 1070
chrX	76951314	76951563	GCA CTG CTG TAA AAG ATC TAT GAG		1071, 1072
chrX	77040328	77040577	ACT CAA AGG CAC ATT TCG C	GCT GTT TTT CTG TGT GCT TC	1073, 1074
chrX	77168344	77168593	ATT CTA TTC CGA TCA CAG CCT T	ATG TAT TTC CTT TAG CGC CC	1075, 1076
chrX	77634270	77634519	CTA CCT GAC AAA TGG AGC TT	AAT TTT GCA AGA CTT CCG GT	1077, 1078
chrX	78176076	78176325	GAA ATG GCC ATG TGT ACT GAG	TCC CAG TTG TGA ACA TTT GC	1079, 1080
chrX	78176555	78176804	GAA GCC TCT CAA GCT ACA AG	ATG GGT TTT TGC ACA GAT GAC	1081, 1082
chrX	78178901	78179150	GAA TGA GAT TAG GGA GCA AAG T	GGG AGT CAG AAG GAG GTC A	1083, 1084
chrX	78208245	78208494	GGA AGT AAG AAG AGT GCT GC	CCT CTT TTT GCA TGA ACC TGA	1085, 1086
chrX	78290291	78290540	GCT CCT GAT TGA AGA AGT GT	CCT TAC CCT TTC CAC TCA GA	1087, 1088

FIGURA 2 (Página 34 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	78401753	78402002	CTG CTC CTT TGT CTC CTG T	GAC TGG TAT AAT CTT GCC GTG	1089, 1090
chrX	78403248	78403497	TAA GGT GAG AGT GTG AGG AAG	TGT CTG CAT CTT GAT CTC TGG	1091, 1092
chrX	78405536	78405785	CCA GGG GAA CAT TTA CTC AGA	GGT TCC ACA GCA TTT GAG C	1093, 1094
chrX	78411791	78412040	AGG GTA CAT GTA AGG CAG CT	AGG AGC CCT TAA CTA TGG TG	1095, 1096
chrX	78427326	78427575	TTC TGT GGC ATT GTG TCT TG	TGG CTT GGG TAT TGC AGA TA	1097, 1098
chrX	78430991	78431240	CCC CAA ATT TAC CCC ACT CT	GGG GAC AGT AGA AGA TGA GT	1099, 1100
chrX	78431372	78431621	ATC CCT AGC ACT TTC AGG AC	AGT TGT TTC TGG ACG GAC TT	1101, 1102
chrX	78437851	78438100	TTA CCA ATC CAT CCA GCC TG	AGA ATT TCC CTG TCC ATA CCA	1103, 1104
chrX	78526539	78526788	AGA AGC TAA ACA GGT TGC CC	AGT GAG TGA ACT TGC CAT CA	1105, 1106
chrX	78531686	78531935	CAT AAG AGC ACA GCC AAG AT	GGC TTT TCT CTG CAC TGA TT	1107, 1108
chrX	78996675	78996924	TGT CCT GCC ACT TTT ACA TC	GCA AAG GAA ACA GGC TAA CTA	1109, 1110
chrX	107682036	107682285	GAG CTA AGC AGA ACC TAA GGA	ATG GCA GCT GAA TCG ATA TCT	1111, 1112
chrX	107683930	107684179	TTA AGC AAC AGG AAC CTA CCC	TAG GTG ATG GGC AAA TTC TCA	1113, 1114
chrX	110366745	110366994	GCC AAG GGT AAT CAT AGC AAC	GAA ATG CCT TCC CAC TTA CAA T	1115, 1116
chrX	110367927	110368176	TCA TAA TGA AAC CCT TGC TGC	ATT GGC AAA TGT ACC TGA AGC	1117, 1118
chrX	110368330	110368579	AAT CCT AGT GCA TGA GAC TCC	CAA TGA TTG CTC TTG TGC CAA	1119, 1120

FIGURA 2 (Página 35 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	110443307	110443556	TAC TGC CTG CAT CAT TAC CAC	AGC TGT CCT CCT CTC CAT ATA	1121, 1122
chrX	110466084	110466333	ATT AAC AAT GAG GAG CCA GGT	GGC GTT CAA GTT ACT CGA TTG	1123, 1124
chrX	110537791	110538040	GAG AGA TGG TTG AGA AAT GCC	TAG TGA CTA GCT TTG GAG AGT	1125, 1126
chrX	110538060	110538309	ACT ACA ACC ACC AAT TAC AGC	AGC CAA TGA TCC CTT ATG ACT T	1127, 1128
chrX	110538444	110538693	AGT GAC ATT TCC AAG GGC TTT	AAC TAA ACT GGT AGG CAA TCG	1129, 1130
chrX	110575740	110575989	GGA GAT GGG AAG ACG ATT AGA	CAA TCA GAC CAC AGG AAG GAA	1131, 1132
chrX	110576099	110576348	AGT CTT TCA GTC TTA CAT GGG T	GAT GTG TTT ATT GCC TGT GGT	1133, 1134
chrX	110950649	110950898	TAG TTT CTG TGA TCC TGG CAG	GCT CCT TTC ATA GTT TCA GGG	1135, 1136
chrX	110971144	110971393	TTT CTC CCA GCT GTT CCT AG	ACA CAC TGC AGT TCT CAC TAT A	1137, 1138
chrX	121597454	121597703	TAC GGA ACT TCG AAT CAA CTC	TGA ATC AAG TGA CAT GAC AGC	1139, 1140
chrX	135558463	135558712	TCA AGT CAC CCT CAT TGT AGG	TTC TTA CAG TCC TCA GCA CTT	1141, 1142
chrX	135570815	135571064	TGT AAC GTG GAT GTG AGA TTG	CCA CTA GGC TGC ACT AAT GTA	1143, 1144
chrX	135760826	135761075	TTG AGC TAA GTC TGC ATC ACT	CAC TAG CTT CTG TAA CTG TGT G	1145, 1146
chrX	135831981	135832230	CTA GAG AAA GCA ACG CCT AAG	GTC TCA CAC TGC TCA TTT CCA	1147, 1148
chrX	136044394	136044643	AGC ACC TTC CAT AGC TTC TTT	CAC TAG GGT TCA TCA GCT GTT	1149, 1150
chrX	136318161	136318410	GTG TCT TCT GAT GGC CAA ATG	CAA CCA ACA TTA GAG TGA CCC	1151, 1152

FIGURA 2 (Página 36 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC
chrX	136320360	136320609	AAT CAG GTG AAA GGT ACC TCC	GCT GGT TGA GAG AGA GAG AGA	1153, 1154
chrX	139380500	139380749	CCT TCA CAA TTC AGG GAA CAA	ACA CCA GCC GAA TAC AGA TTT	1155, 1156
chrX	139381074	139381323	TGG ACC CAG TTC TAT GCA ATT	TGC TTC ATA CCT TTC TGC TTC	1157, 1158
chrX	144897923	144898172	AAT GAC CCT TAC AAC TCC GAA	ATT TCC CAT GCC TTT CAA CTC	1159, 1160
chrX	144908837	144909086	TTT GGG AAG TGA TTG TGA AGG	TCT CTC AGT AGG CGT CTT TAA	1161, 1162
chrX	144958353	144958602	TCA GCT GCA TAG ACC TTG TTT	TGA CTG CTA CGC TAG ACT TG	1163, 1164
chrX	144959377	144959626	TCA TTT GTT CTC ATT ACG GGC	GGA TAG AGG AAA CCC AGG TG	1165, 1166
chrX	145799354	145799603	TTC TAC CTG GGT TCT CTT GG	GGC TCT TTC AAA GTA TCC AGG	1167, 1168
chrX	145922717	145922966	TAA CTT CCT GAG CAC ACA TCA	AGA CTT TCT TTG TTG CCT TCA G	1169, 1170
chrX	146994477	146994726	GGG TAA ATT CAG GAA TGC ACA	GCC TCA ACA ATT CAG TCC AC	1171, 1172
chrX	146995311	146995560	ATT TCT TCT GGT GAG TTT GCG	CAT AAG TTG CTG GAA GAG AAC A	1173, 1174
chrX	147540977	147541226	CCT CTT CCT GAC ATG TTG TTG	TCG ACT GCT TTA AGT GAA GGA	1175, 1176
chrX	149764787	149765036	GTT GGT GCC AGA TTG TAA CTT	ACC AGT GAT TAG TGT TTC TCC T	1177, 1178
chrX	150808513	150808762	GCC TGG CTC AAT AAT AGT CCT	CAA GAC ACA CAC AAA CAC ACA	1179, 1180
chrX	150809248	150809497	ATG TTG CCT TCT CTA CGT TTG	GGT AAG AGT TGC CCT AAT GTC	1181, 1182
chrX	150942801	150943050	GAG TGG AGC GCT ACC TTT AT	GCT TGG CTT CTC ACA AAT GT	1183, 1184

FIGURA 2 (Página 37 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chrX	79712826	79713075	AGA ATG GGA AAT GGG AAG GA	GTT TGC CAG TAG AAA TGG GA	1185, 1186
chrX	80374192	80374441	CAC AAT ACA TGG GCT GCT TT	GTA AAG TGT TCA GAG GAC GG	1187, 1188
chrX	80491243	80491492	CCA CTC CAA CTC TGC TTT TAC	ACT AGG GAG AAG AAT TGG CAG	1189, 1190
chrX	80514786	80515035	GAT GTG GAT TGT CTT TGT TGC	CCA GTT CAT TCC AGC TTC CA	1191, 1192
chrX	80553311	80553560	AGC CTT TCA TTG CAC ATT TCA G	GAT CGC CAA CCT GTT TTA TAA G	1193, 1194
chrX	104028154	104028403	TCC CAC CAC AAG ACC AAT TT	GCT GTC AAA GTG GAG ATA ACC	1195, 1196
chrX	104039199	104039448	GAA GAT AGG TGG TGG AGT TCA	AAC GCT TCC ATC CAC CTA ATT	1197, 1198
chrX	104101675	104101924	CTG TTT GAA TGA AGT TGG CTG	ACC TGC CTG TCT TAC CAT TAA	1199, 1200
chr21	17021878	17022127	TAT ACA TGG GTG GGA TTT GTC	GAT ACT TTC CTT TCT CCA GAT CT	1201, 1202
chr21	17046718	17046967	TTT GTG ATG GAC CAT CTA ACC	GGC CGC AGT TTT TGA TTT AG	1203, 1204
chr21	17088576	17088825	GAA GAT CTG GTG TCC CAC TA	TGG GAA GGA CGG TTT GTT A	1205, 1206
chr21	17134784	17135033	ATC TGA AGA TCT CCG TGG TA	TGA ATC ATG CTG TGG AGA AC	1207, 1208
chr21	17161709	17161958	ATG TAT GAA CCA TTT CCT GCT	ATA GAA GAG GTA CCC AGC AA	1209, 1210
chr21	17183683	17183932	AGC ACA GAA TTG AAT GAA GGA A	CCC TGA CTA TGC TAA GTT GC	1211, 1212
chr21	17301983	17302232	GCA TGA GTA AGG CTG AAG TG	TGC AAG CAA AAT GAA ACC AG	1213, 1214
chr21	17302814	17303063	AAA GGC TTA TAT TGC TTT TGA ATC A		1215, 1216

FIGURA 2 (Página 38 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	17336649	17336898	TTG CTG TTG TTG GGA TCA AG	CAG CTG CTC CTT CTT TAG C	1217, 1218
chr21	17346228	17346477	GCT TCT GCA TCC ACC TAT CT	TAT ACT GCC AAA GGT GAC CT	1219, 1220
chr21	17348050	17348299	AAA AGC TGC CTA AAA TGC CA	GAA GCA TAA TGA GAA CCT CCA	1221, 1222
chr21	17351309	17351558	AGT CAG CAA GTT AGC AGA AA	AAC CCA ACT TGC AGA CAA TC	1223, 1224
chr21	17362239	17362488	CCC ACA TTT ATC CCT TGT CC	ATC TGT TTG CTG TGT CAG AA	1225, 1226
chr21	17367713	17367962	TGT CTG ATT CCA TCT TTC CC	TCC AGA TAT ATT CAA AAG GGA GA	1227, 1228
chr21	17506670	17506919	CAG CCA CCA AAA CAC AAT G	AGG TTT TTA TCA AAG CCC CA	1229, 1230
chr21	17548792	17549041	AAG GCC TGT TTT GTG TGT AG	GGG ACT TGA TGT TCT AAG CAA	1231, 1232
chr21	17591325	17591574	ACA GCT CAC AGA TCT TTA AGC	CCT ACA TGA TAC GCA CAG TC	1233, 1234
chr21	17695933	17696182	GGC ATT ATA AAG AGA TAG CTC CA		1235, 1236
chr21	19087043	19087292	TGT TTT TCC TTG CCC TGT AA	GTT TTT CTC TAC CCA GCA CA	1237, 1238
chr21	19178365	19178614	TAA CCA GAT GAA TGA GGG CA	CTC TAA TTT GCC ACC CTC TTT	1239, 1240
chr21	22579319	22579568	CAA CAA GCC AAA ACC ACA TC	GAA CGC TAA AGC TTT TCC CA	1241, 1242
chr21	22605212	22605461	GTT GGT TCT TGA AGA CCT GA	TCT TTC TCC TGC CAA GTA GA	1243, 1244
chr21	22964667	22964916	TGT GGT AAG TAG TCT CTA AAG A	ATA ACA CTG TCC TTC TGG GC	1245, 1246
chr21	22984832	22985081	ACC AAA TTT CCA GAT CAC GG	GAG CCT ACT CTC TGA TAC GA	1247, 1248

FIGURA 2 (Página 39 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	22985386	22985635	AAT GAA TGG TCA TGG CTC AC	CCA GTT GTT CAC TTC TCT GAT	1249, 1250
chr21	36076596	36076845	GCC CTG AAG CAC ATT AAA GT	GCC TTA AAA CCA AAC TGT GT	1251, 1252
chr21	36169368	36169617	GCC TCC AGG TTT ATG ACA AC	CTG GAC TTC AAT CAC CCA AG	1253, 1254
chr21	36789088	36789337	CAG CTC TAT TCC CCT TCT GA	TGA ACA AAT TGC TGT GCT GA	1255, 1256
chr21	37939587	37939836	CCT TGG AAG GGA AAG TTG AT	CCC CCT AAA TGA AAG TGG TC	1257, 1258
chr21	37959766	37960015	GTC CCA CCC TGC TCT TAG		1259, 1260
chr21	37983316	37983565	CAG AGT AAG ACA GTG GGA CA	TGA GTG CTT GGA ATT TTG CA	1261, 1262
chr21	38559539	38559788	AAG TGT GGT GCA TAA AGG AT	GGT TGG CTA CTT CAT GGT AC	1263, 1264
chr21	38751525	38751774	CTG TAA GAA GGA GGG TTT GG	TCA CTG CAT TCC TAG AAC CT	1265, 1266
chr21	39173262	39173511	GAG GTT GAT GAG AGG TAG GG	ATA ACT CAG GCA AAA TGG GG	1267, 1268
chr21	39285267	39285516	AGC CAG GGA TAT TGT TGA AG	CCT TCT GCT CTC ACT TTA CG	1269, 1270
chr21	39330340	39330589	CAG GTA AGT GTG TGT TCC AG	GGA TAC TAG CAG AGG TGG AG	1271, 1272
chr21	39442392	39442641	TTG ATT TCC ATG CAG AAG GG	TGT ACA CAA TAT GCC AGG AAC	1273, 1274
chr21	39499219	39499468	TAA TTT GGC CTT AGG GGT TG	GCA CTT GAG TTA TGG GAC TT	1275, 1276
chr21	39541298	39541547	TCC ATA AAA GGT GCT TAA AGC	TGT GAT ATG TAG TGT GTA TCA GT	1277, 1278
chr21	39563720	39563969	TTG TAT CAC ACC ATC GTG GA	GAA TGT GTT CAA AGG AGG GT	1279, 1280

FIGURA 2 (Página 40 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	39584873	39585122	ACT GCT GAG AAC AAT CAT GC	GAT GAA GGG GAT TAC GGG AA	1281, 1282
chr21	46530377	46530731	GGT GTG GAG AAT TTG TTT GC	TTT AGG AAG CAG CAC AAG AA	1283, 1284
chr21	46534043	46534292	TGA TAT TAG GCG GTG GCT TA	GAG GGT GCT GGG GTT ATC	1285, 1286
chr21	46535763	46536012	TCT CAC CTA AAA TCT GGG GC	CCC GAA AGC ACT TAC CTT TT	1287, 1288
chr21	46537454	46537703	AGG ACT GTG ACA CTT TAT CTT T	TTC ATG AGC TGC AAT GTG TT	1289, 1290
chr21	46542089	46542338	ATG CGA GGT AGA AAA TGA GAG	TGC TAT GAA AAG AGG GAC CA	1291, 1292
chr21	46556856	46557105	TGT GGC TTT AAG GTT CTG AAG	GTC CTG GAT CTA CAC GTG AA	1293, 1294
chr21	46564465	46564714	TCG TTG CTA TTC TGC TTT GA	GTA AAT CTG TGT GCC AGC AA	1295, 1296
chr21	46567255	46567504	TCC CTT TTG TGG TTT CTT GG	TAA AAG AGG CGT GTG GAA AA	1297, 1298
chr21	46572969	46573218	TTG CCG CAC TCT TCA TTA AT	CCA GTA GCT TGT GAT GTG TA	1299, 1300
chr21	46605329	46605578	ACT GGC TTC TCC TCA TTA GT	TAC AGG CCT CTG AAA GAT GA	1301, 1302
chr21	32134809	32135058	ACT GAT TTG CCA TGT AGA GC	AGA GCA TGC TAG ACG TCT TT	1303, 1304
chr21	32148136	32148385	GAA TGT CAT ATT GCC TGC CA	CTG GGC TGT AAT TAA GGC TC	1305, 1306
chr21	32165994	32166243	TCA CTC GCT TAG AAT GTT GC	AAC ACC TGC ACA CTT TGA AA	1307, 1308
chr21	32174173	32174422	ACC ATT AAC TTC CTG CAA ACT	AAT GAA CTT TGT GGG CTG AA	1309, 1310
chr21	32179882	32180131	TAA AGC CCC ATA CCA GGA TT	CCA CAC TCT CAC TGG TTC TA	1311, 1312

FIGURA 2 (Página 41 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	32181384	32181633	CCA AAA ATC ACC CAT ATG CG	CAC AGT GGA TAC CTC AGG AA	1313, 1314
chr21	32184463	32184712	ATA ACC CAG GTG CTT CAA AG	CCA ACA CAG GAG GAA CTT TT	1315, 1316
chr21	32201994	32202243	TCC ACA GCA GAA GTA ACG A	GAG AAA AGC CAA CAA AAA TGT G	1317, 1318
chr21	32208609	32208858	AGG AAA GCT ATG AAG AAA GGG	TGT CAT TAC TAG AAG CAC CTT T	1319, 1320
chr21	32319600	32319849	AGC TCC AGA GTG TCA GTA TT	TGG TGT GAG TTC AGG AGG GTT TA	1321, 1322
chr21	35034581	35034830	TTG ATT TCC AGC ACT GAA CTT T	ACC ATT TCT GAC AGA ACA GA	1323, 1324
chr21	35060177	35060426	TGT TTG ATT TTT CAG GCT GA	TGA TGC TTA AAC ACA TGC CT	1325, 1326
chr21	35070605	35070854	CTG GTC ATT CCT GAG TGT CT	AAG GGA TAT GCA GCT TGT TC	1327, 1328
chr21	35093305	35093554	TCC TGT TTT ACA CTT TTC TAA CTT T		1329, 1330
chr21	35094930	35095179	ACC TCA ACC TGT TTT AGC AC	GTT GTC ATT CAA ATG TCA CCA C	1331, 1332
chr21	35099418	35099667	CAG TGT GTG TCA TGC CAA AT	CTC AGA TTC CAG AGC CCT C	1333, 1334
chr21	35138457	35138706	GGT CTA TGT TAA TCT TGG GCC	ACA TTG CTA GCA GCT TTT GT	1335, 1336
chr21	35152877	35153126	AGC CAG TCT GTA TCT AAA GGT	ACT TGC CAA GAA CAG TAT CTG	1337, 1338
chr21	35157173	35157422	ACT CTT GGG GTT TCT TCA GT	TTC CTT CTT CCA GGT GAA CA	1339, 1340
chr21	35161795	35162044	CGA ACC AAA AGC AAA ATC CTT	TGT TTC TCC TTC ATC TGG TC	1341, 1342
chr21	35296082	35296331	AAT CTA TGG AGG TCA CTG GG	TGT CAC CTT GCA GAT ACA GG	1343, 1344

FIGURA 2 (Página 42 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC
chr21	35450331	35450580	AGG TCC TTG TAG TTT GCT TG	ATT GTT CAC AGG GTC AAG TC	1345, 1346
chr21	35473022	35473271	GTG AGA GCC AAT AGA GTG TG	ATG AGC CAG GAG AAT CAT CA	1347, 1348
chr21	35473971	35474220	GCA TGG TGT GTG AAA GTG AT	CAT CAT TTC AAA GGG GCT CA	1349, 1350
chr21	35498164	35498413	ATG CTG CTT TTG ACT GAT GT	TCT TCT CTA ACA CCC ACT CC	1351, 1352
chr21	35540943	35541192	CGA AGC TGT ATT CCT GTC TC	ACC CTT ACC AAA GTA GCA TC	1353, 1354
chr21	35702965	35703214	ATG GAC TAA CTG GAG AGC G	ATC ACG ACG CCT TGT TTA TT	1355, 1356
chr21	28574819	28575068	ATG TCC TGC CAG TAA ACA CA	ACT TTC CTG CCA ACA ATC TC	1357, 1358
chr21	28586377	28586626	TGC CAC TAA ACA CCT AAG GA	TTG ATA GTT GCA TCT GGG GA	1359, 1360
chr21	28597009	28597258	TTG GAA ATT TTG GGG TCA GG	TTT GTT AAC TAA CGT GAT TCC A	1361, 1362
chr21	28616121	28616370	TTC TGA CCT CCC TTA CTG AG	CCC ACT CTC CAT GTG TTC TT	1363, 1364
chr21	28631408	28631657	TAT GTG CTT GCG ATG TGT T	TCC TGC TTC AAC TCA ATA CG	1365, 1366
chr21	28891355	28891604	GAA CCT TAG GGC CAG TCT AT	ACC CCT CAT TTT CGT ATG TC	1367, 1368
chr21	28892223	28892472	AGA ACC TGA TGT GTT TTC CTC	ACA GTT ATG GAG GAA TTG CG	1369, 1370
chr21	28919446	28919695	ATG TGA GAG AAG CAA AAC CC	TCA AAC CTC TTT TAT CTG TCC C	1371, 1372
chr21	29012106	29012355	GTA GTT GTC TTG AGG GCT TT	ATT TCA CGT AAC ACT CTG GT	1373, 1374
chr21	29021007	29021256	CCT GGT CAA CAA CAT ATG GG	CTC TGG CAA AAC TTT CTG GAT	1375, 1376

FIGURA 2 (Página 43 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	29753618	29753867	AGA ATA TTG CAT TTG GCC AGA	GCT TCT CAT GCT CAC ACT G	1377, 1378
chr21	29796479	29796728	AAA GCT ATG CAA ATA GTG GCA	AAT ATG ACT TGC CCT TTT GAA	1379, 1380
chr21	29812165	29812414	AGT TCC CAA CAG AGG CTA AT	TCA CAG CCA GTT ACA CAG A	1381, 1382
chr21	29813966	29814215	AGT TAT AGG TGA GGA AGG GC	CTA CAG TGC AGA AGA GTC CC	1383, 1384
chr21	29814951	29815200	CAC TGC AAA AGA AGG AGG TT	TTG GTT TCA TGT GGC TTT GA	1385, 1386
chr21	29820028	29820277	TCT CAA CAT CGC TGA TCT AGT	TCC TTC TCC CCA ACT TTC TT	1387, 1388
chr21	29825992	29826241	AGG TAG CTG GAA AAG GAG AA	CTT TAG ATT CCA GGG CTC TTG	1389, 1390
chr21	29827616	29827865	TGA AAT TGC CCA GAA TTG AGT	TGA AAG CGT GAA AAT CAG CT	1391, 1392
chr21	29841662	29841911	ATT TTC CTG GAC TTC TGA CA	ACT CGA TCC CTA GGT AAT GT	1393, 1394
chr21	29884231	29884480	TGT TAT TCC TCT TCC TGT CCA	ACA AGT GGG TAG GGA TGT TC	1395, 1396
chr21	29898255	29898504	TAA CCA CAC AAC TAC AGC TT	GCA CAA GTT TTC AGG GAA TG	1397, 1398
chr21	30368230	30368479	ATT CAA AAT GGG GAC GAG AG	GTG GAA AGT CTC GTC AGA AT	1399, 1400
chr21	30413906	30414155	TCC CAG TTT GCT ACT CTG G	TCC ACC TCT GAG CAT AAC AT	1401, 1402
chr21	30415555	30415804	TCT CAT TAT GTG AAG ATT GCT TTC		1403, 1404
chr21	30428953	30429202	TTA AGA TTA AGC AGT CTT CTT GG		1405, 1406
chr21	30477650	30477899	CAA CAG ATC TGA TTC TGC CC	CCA TCC CAC TTC TCC AGA TA	1407, 1408

FIGURA 2 (Página 44 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	30528161	30528410	CAT GTG TTT CAA AGT TGG CT	CCA CCT TCC TGC TTA AAG AA	1409, 1410
chr21	30550132	30550381	ACT ATA GCA TTA GGG TGA GGG	CTC CTT ACT TGC ACT GAG TT	1411, 1412
chr21	30580738	30580987	GAG ATT TGG ACA TGC TTT CA	GGG AAA ACT TAC GGG AAC TT	1413, 1414
chr21	30600446	30600695	CCC ACC ACC AGT TGT CAT C	TAG AAA TGT TTA GGG TGC ATG A	1415, 1416
chr21	30628668	30628917	GCC ACT CAC TTC CTA GAT AAT	TAC CCC TCT TTT CCA TCT GC	1417, 1418
chr21	30660609	30660858	ACA GTA TCT CAG GGC CTT AT	GCA TTT TGA CAG GAA AGT GG	1419, 1420
chr21	30680391	30680640	TCA GTA GTT CCT CAG ATG CTA	TAG GGC CAC AGT TTC TCA AT	1421, 1422
chr21	30720214	30720463	AAT GCA TGA AAG TCC AGG AA	GAA TGA GAA ATC TGG CAG GA	1423, 1424
chr21	30782462	30782711	ACA TGC ACT CTT GTC TTA TGC	TCA GAT GCC TGA TGA CCA TA	1425, 1426
chr21	30810199	30810448	CAC ATA TAC TGG CTT TCT GGT C	AAT ATG CAG TGG GTA GGA GC	1427, 1428
chr21	30849402	30849651	GCA CAT GTC ATT AGC AGG G	GAC AAC AGC TGA CTT CCA TT	1429, 1430
chr21	30868525	30868774	ACA TGC TCA ATT ATG GAG CC	CAC TCT CTG GAA CAA ACA CA	1431, 1432
chr21	30988776	30989025	ACA AAG ACA GGA ATA GGG CT	GTT TTG AGG CGG TTT CAT GA	1433, 1434
chr21	31012406	31012655	CAA TCT GCT GAC TTG CTT CTT TTC A		1435, 1436
chr21	31032720	31032969	CTT TGG CTC AGA ATC TTC CAA	GAA CAC CTC AAA GTT GCT CA	1437, 1438
chr21	31085356	31085605	TGT ATG AGG ACC AGC AGT AAA	AAG AAG CAA GGA CAA GGA TG	1439, 1440

FIGURA 2 (Página 45 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	31494755	31495004	TCT TTT CCC CTT GTG CAT AG	GAA ACA ACC ACC ACA ACA AA	1441, 1442
chr21	31560667	31560916	GCT TAG TGT GTG TGA TCC GT	CCA CCA TGT TTA CAC CGT TT	1443, 1444
chr21	31605973	31606222	ACT CAC CTT TCC CAA GAA GA	TTT ACC CAT GAA TTG CTG CA	1445, 1446
chr21	31621826	31622075	TGG TAG TGG GAA GAG GTT GA	AGT TTG CAT TTG TTC AGG GA	1447, 1448
chr21	31653822	31654071	GCA TGG AGA ACA AAA GCT GA	TTC GGA TGG CTT TGA TTG TC	1449, 1450
chr21	31670830	31671079	TGT GAG CAA GAA ACT GAA GG	CAT TGT AAA TTA AAC GGC CTC	1451, 1452
chr21	31691347	31691596	AGT ATC ACT TGT CCA GCT CA	CTA ATG CAA GCT GCT TCT CT	1453, 1454
chr21	31708936	31709185	CAC AGG ACT AGG TAG GCT TT	TGT CTA GTG GTA ATC TGG GG	1455, 1456
chr21	31733443	31733692	GTG TTA ACA GCT TTC CCT TCA	TCT GGA CAG TGG AGT TGA AA	1457, 1458
chr21	31768996	31769245	TCA TGT ACA GAA AGA ATT AGC CT		1459, 1460
chr21	31886189	31886438	AGA GGC CAA GTG ACC AAA TA	AGG AGA GAC ATA ACT GGT CT	1461, 1462
chr21	31886808	31887057	AAG CCA GTA ATT CAT CTT CCC	ATT GCA ATG TCT GTG GAT GT	1463, 1464
chr21	32119833	32120082	CCA TGA CAT AAC ACA TCA CCA	AAG AAG TTG AGG TAG CAC G	1465, 1466
chr21	32125263	32125512	ATA GAT TTC CTC CTG GGC TG	AGT GTC CTT TCC TCC AGT TC	1467, 1468
chr21	25795207	25795456	CCA CCT CTG TAC CCA CTA TC	TTG AAC CTG AAA GGA ACT GTG	1469, 1470
chr21	25802273	25802522	TTC CCT GGA AGA TAG CCA AT	GCT CAA TCA CCT GTT CCC TT	1471, 1472

FIGURA 2 (Página 46 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	26355452	26355702	TGG ACA CGT AAA AGA AGG TG	CAT TGA AGC TCA CTC TAA GGG	1473, 1474
chr21	26365770	26366019	CTG AGA ACC TTG TCC AAC TG	CTA AAG TTT GGG TTA GGG GT	1475, 1476
chr21	26373440	26373689	TTT CGC TAG TCT TTG CAC TT	TGC CTT ACA TTT TCT GTG GG	1477, 1478
chr21	26374774	26375023	GCG GCA ATA ATT GTC ACA AA	GCC ATA AGA TTT CCC CAC TC	1479, 1480
chr21	26390279	26390528	CAG AAA TGT GTC AGG CTA CA	ACA AAG CAA GAG GAT GAA ACA	1481, 1482
chr21	26390951	26391200	AAC TCT TCA TTT TGA CGG GG	CAA AGC ACC ATC AAC ACT TA	1483, 1484
chr21	26402802	26403051	TGG GTT GTG CTG TTG TTT AG	CAC TGC AAC TCC TAG AAT GA	1485, 1486
chr21	26496769	26497018	GCT CAG CTC CTT TCA TCT G	TGT GGG GAA ATT GCT GTT TA	1487, 1488
chr21	26515400	26515649	AGG ACA TTC AGC CTA TTT GC	GTA TGG GCA GCT GTA ACT TG	1489, 1490
chr21	26571662	26571911	ACA CAG TAT CAA GGT CAA CA	TCA CAA GCC ACT GAA AAT GT	1491, 1492
chr21	26589786	26590035	GCA GAA CCA CAG TCT ATG AG	TGT ATG TTA AGC TAG CCA ACA	1493, 1494
chr21	26604824	26605073	AAT GCT CCA AGT TAT TCC AGA	TGT GTT ATT GAA CTT TGC CA	1495, 1496
chr21	26933670	26933919	AAG AGA GAA GCG ACA AAA CC	TTC ATC CCT ACC TCA TCA CC	1497, 1498
chr21	26950703	26950952	AAT GAG AAG GAA TTG GGT GC	AGA TCA CTT TTG GCT GTA ACC	1499, 1500
chr21	27045134	27045383	AAT GAA GTG TTA GGG CCA TC	CAA GTG ACA ATC TCA GCC AA	1501, 1502
chr21	27398390	27398639	GCT CAT CAC AGT TTA AGG AGT	GCA TTT TCA GAT GGT TCC CT	1503, 1504

FIGURA 2 (Página 47 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	27441346	27441595	ATG TGG AAG CAA GAG AAA GG	ATG GAG AGT TTG AGT GGA GT	1505, 1506
chr21	27465490	27465739	TGA AAG GTG AAG TGG CTT TT	CTG CCA CTG GGT TTA TAG AAA A	1507, 1508
chr21	27485182	27485431	GTA AGT AAG GGG TCC TAG CT	ACA CCT TTA CTC CTG TGG AT	1509, 1510
chr21	27486006	27486255	TGT GAC TTC CAT GAA ACT GG	GAT GTA GGG CCT TAT CCA CA	1511, 1512
chr21	27502429	27502678	GCT GAC AAA CTA ACC TTC CA	AGC TTG GTG ATC TTC AAA CA	1513, 1514
chr21	27520192	27520441	AAA ACC TCC CAA AAC AGA CT	TGA AAT GGT GGG TAA TGC TC	1515, 1516
chr21	27539803	27540052	AGT TTA GTG GCC ACG TGA AA	CAT GCA AGT TCA CGA GGT TA	1517, 1518
chr21	27623130	27623379	GGC AGA AGT TTC AAT TCC CT	AGT CTG AGG AAG AAG CAA CT	1519, 1520
chr21	27623692	27623941	AAA GCC TCT GTT TGC ACT TT	GAG TCC AAT CTT TTC CCA CA	1521, 1522
chr21	27763679	27763928	TCA GTC AGC TTC TTG AGT CA	TCC ACT GCG TTC TTA TCC TT	1523, 1524
chr21	27894000	27894249	TGT TTC ATT TGG GTC ATG GA	GGA CAG AAC AGC TAC AAA GG	1525, 1526
chr21	27926498	27926747	TAC AGC ACT AGG ATC ACT CTG	CTG GCT TGT GAA TTA GAG GG	1527, 1528
chr21	28077177	28077426	ATG CAT GTT TCT TGC AAA GG	GTA AGA TGG TGG GCA GGA T	1529, 1530
chr21	28122462	28122711	GTA GGA TTC AGG GCA TTT CA	AGA AGG GCT CAA AAC ACA TC	1531, 1532
chr21	28161337	28161586	AAC TGG AAC TGA GCG TGA G	TCA TGT AGG CTT TCT GAT TTT	1533, 1534
chr21	28180925	28181174	TGT ATG CAG TTA CCT CCA GA	TGT AGC TCT TGA CCT AGC AA	1535, 1536

FIGURA 2 (Página 48 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	28275754	28276003	GGA TGT ATA CCA GAC CCC TT	TAA GTT CAC GGT GAA GTC AAC	1537, 1538
chr21	28291449	28291698	CGA AAG ATG TTA GCA CCT CA	GTG GCT TCA ACT AAC TGG AC	1539, 1540
chr21	28294820	28295069	AAT TGG CTT TGC AGT GTT TC	ACC CGT AAG TGT TTG AGT GA	1541, 1542
chr21	28295351	28295600	GCT TGC TGG TAG GAG GTA TA	TGT AGA AGT AGG GTT TGC GT	1543, 1544
chr21	28295857	28296106	CTG GAA ACG GAA GGA AGT TG	CAG GGG ACA TTT GAA GAT GG	1545, 1546
chr21	28311866	28312115	CTG TGT TCA GTA AGT GGC TG	GAA ATT GTG CAG TGA AAG CA	1547, 1548
chr21	28334784	28335033	GAC AGT GAA GTG TGA TCG TT	ATG TAA GAA GTG CGT TGC TTA	1549, 1550
chr21	28354814	28355063	TGG TGA TGC TGT TTT GGA AA	AGA TCT GGA ATC TGA GAC TCC	1551, 1552
chr21	28415341	28415590	TTC TTT CAG GCA GAA GAA ATG A	TAT AGG ATA AGG TCA AGC AGG T	1553, 1554
chr21	28433186	28433435	AAG TTC CAT TAC TGT ATT GAA AAT T		1555, 1556
chr21	28450226	28450475	GGA CGT ACG TGC TTA TTT CA	TCA GTG AAT GAG GAA TCA TGC	1557, 1558
chr21	28474083	28474332	CAG CCT GAT ATT CCC ATT GAG	TTC TCA GGA GTA CCA CAA GC	1559, 1560
chr21	28491062	28491311	TCA TGA GGC TGA GTG AGT AT	GGA TGA AAC ACA GAA CCA TG	1561, 1562
chr21	28509439	28509688	AAA GCT CTC CTA TCT CCA GT	CAG ATC CCT TTC ATT TTG CA	1563, 1564
chr21	28534176	28534425	ACA AAG AGT CTG GAC TAT CCT	GGA AAA GTG CTC AAT TAG GC	1565, 1566
chr21	40042441	40042690	TGC CTA AAA ATA CCC AAA GCT	CTG GCA GTT ATA GTC ACC AA	1567, 1568

FIGURA 2 (Página 49 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	40427338	40427587	CCA AGA CAC TCA CTC CAA AG	AGG AAG TCC TTA TGA TGC CA	1569, 1570
chr21	40509976	40510225	CCA GGA AAA GGA GCA GTT TT	GCT GGT GAA GTT GGA GTT TT	1571, 1572
chr21	40531291	40531540	GTT CAA CTC TTT CTG CGA AC	GCT GGG TTT AAG CCA CAT AT	1573, 1574
chr21	40578323	40578572	CCA CTT CTT CTG TTT CCA AC	TGT AGC CTA AAT AGC AGC CT	1575, 1576
chr21	40601158	40601407	GGG AAG GGC ATG CTA ATC A	AGG AAT TGC TTT TAT TTT AAC CA	1577, 1578
chr21	40630577	40630826	TGT TCA ATC ACC TCT CCA TC	GCT GCT TTC AGG TTT TTG TG	1579, 1580
chr21	41280723	41280972	AGA GGA GAG GCT AAG CTT TG	ATG GTG CAG AAA AGA GCA AT	1581, 1582
chr21	41607273	41607522	ACA AGA GAG GAA GCT GTC AG	GTG TGG TGC CAT TTT CTT TC	1583, 1584
chr21	41629820	41630069	AGC CCC TTT CTC CTT ATT CT	GAA CAA TAC TTT CTC CCC GG	1585, 1586
chr21	41703462	41703711	AGG GAA GCA GGA TTT TAA CG	GAA ATG GCC ATG CTA GGA AT	1587, 1588
chr21	41729089	41729338	AAG TTT CAC AAT ACC CAG GT	ACT TCC AGT AAC ATG GAT GC	1589, 1590
chr21	41761636	41761885	TCG CAG AAT GGA CAA GTA CT	GAA ACA CCC AGA CTT GTA GC	1591, 1592
chr21	41839021	41839270	GGC TCC CAG ATT TTG ATC AT	TTA AAT CTT TGT GTG CGT GT	1593, 1594
chr21	41908902	41909151	CCT AGA ACT GCA AAA CAC CT	CCT CCA GGA ACT TTG TTC AG	1595, 1596
chr21	41933321	41933570	TTC CAT TAT TTT CTC ACC GGC	AAA AAC CTT CAC AAA CCC CA	1597, 1598
chr21	41981868	41982117	CAG TCC AAC AAA GAG GTC AC	GAG TGG ATA TTG TCT CGC TG	1599, 1600

FIGURA 2 (Página 50 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	42029142	42029391	TTG TGT GTG TTG AAG CCT AG	ACT AGC CCA CTA ATG TTG CT	1601, 1602
chr21	42030642	42030891	AGT GGG GGT AGG AAG AAA AA	CGA TTA TCA GAA CAG ATG AGG T	1603, 1604
chr21	42080190	42080439	GTT CCA ACA ATG TAA GGC AC	ATT GCA CAG CTG AAA ATC CT	1605, 1606
chr21	42251219	42251468	GGA ACC CTC TAT GGT CAA AG	GGC ACA CTG ACC GTA TTT AT	1607, 1608
chr21	42559559	42559808	ATT GCT GTG TAG TTC CTT GA	TGG TAG TGG GTC AGG AAT TT	1609, 1610
chr21	42601828	42602077	TTT CTT GCC ACC ATT CTG AC	TCT CTT GAA AAG AAA GGC GG	1611, 1612
chr21	42851340	42851589	CAC ACG TTC TAA CCA AGT GC	TGA ATT ACA CAG CAA AGC CC	1613, 1614
chr21	42872713	42872962	TAG CCA CAT CTT AAC AGA CCT	CTG CCA ATG GGA TCG AAT TT	1615, 1616
chr21	43032728	43032977	ATT CCT GAG GGT GAC ATG AA	GAG TGA CGC TGT TCA TTC TT	1617, 1618
chr21	43406661	43406910	CCT GCC CCA TCA ACT TAA AA	GAT AGT AAC CGG GTG TAG CA	1619, 1620
chr21	46521300	46521549	CTG GGT GCA GAG GAT CTC		1621, 1622
chr21	16323548	16323797	TTG AGT TGA ACT TTG CTT TAG A	TCT AAT AAG GGA TTG ATG GAG TT	1623, 1624
chr21	16330249	16330498	GAA CTA GGA GAC ACT GGG TT	GGG AGA TTT CCT GCT TGT AG	1625, 1626
chr21	16332622	16332871	CAA GAA TAG CTA ACT GGT GCT	AAT CCA TGC AGC TTC TCT CT	1627, 1628
chr21	16333315	16333564	AGT TAC ACA CTG AAT CAT GGG	TGC ATT GTC TCT GGT TTG AA	1629, 1630
chr21	16335355	16335604	CCC ATG TGG CTT CAC TAA TA	TCC TGA ATG CAT CCT TAA CC	1631, 1632

FIGURA 2 (Página 51 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	16344361	16344610	GAT TGT GGT CAC GTG GAG AG	TGG GAA AGG TGA GAA GGA TT	1633, 1634
chr21	16349606	16349855	CAG ATC CAG GTA TTC GGA GA	TTC GGG ACC CAT ACC TAA AA	1635, 1636
chr21	16358650	16358899	ACA ACA ACA ACC ATT ACC CA	TCT TTT CTG GAC CCA CAT GA	1637, 1638
chr21	15713251	15713500	TGG CCA TAG TAC TGC TTG TA	GAC CTC TAC ATC TGT ATC TTC C	1639, 1640
chr21	15714357	15714606	TGT CTC ACT GTT GGG AAC TT	CCC TTC ATT TTC TGT CCC AT	1641, 1642
chr21	15725977	15726226	TTT GTC TGT ATC CTA TGC CC	TCA GCC TTG AGT ATT AGC CTA	1643, 1644
chr21	15731366	15731615	GCT GAC AAA ATT GGA TCC CA	AAG TTT GCC ATG AAG GTC AT	1645, 1646
chr21	15816232	15816481	AAA ATC CTC CTG AGT CCT CT	GAC TTC TGG TTG TTT CCT CA	1647, 1648
chr21	15843963	15844212	TTC ACT GGG CTC TTC AGC TA	ATG TGT CTA TTG CCC TAC CT	1649, 1650
chr21	15858450	15858699	AAA GGG CAG GAG TTA GGT AA	TGC GGG AAG TTC ACA TGA A	1651, 1652
chr21	15859015	15859264	AGG CAT AAG AAA CCA GGT TG	GTG AAC TTC AGG CTG CTT A	1653, 1654
chr21	16002625	16002874	GTA GTT CGG TCC AAT GTC AG	TGG TTT CGT CCC GTA AAT AG	1655, 1656
chr21	16030414	16030663	GAT GGT CAC AAT TGC AGG TT	AAT TCC TTT CAA TGC TGG CT	1657, 1658
chr21	16063119	16063368	GCC AAA GAT CTC AAT TGC CA	AGA AAG ACA CAT ATG CCA TGG	1659, 1660
chr21	16068358	16068607	GAC CAA GAC TGT CTC TCC TT	TTG TTG GTG TCA GTT CTG AA	1661, 1662
chr21	16071495	16071744	TAA TGG TCA AAT CCC TCT CAA A	TGT AGG AAC AGA TTA GGG CA	1663, 1664

FIGURA 2 (Página 52 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	16081282	16081531	CAT GTA GGC TGA AGA CTC CT	CTC CAA GCT GAT ATG CCA TC	1665, 1666
chr21	16115078	16115327	TTT CTC TCC AAA CTG GTT GC	CCA CCC CTC ATT TCT TCC TT	1667, 1668
chr21	16122085	16122334	TAC AGG CAA GAA ATA GTG TCT	GGG TCC TTC GTT TTC TGT TT	1669, 1670
chr21	16130688	16130937	TTC AGC AAG AAT GGG GAT TC	TAG GAA ACA GGC TAA AAG GGA	1671, 1672
chr21	16133865	16134114	CAA AGA GAG AGC CAT CAC AG	TAC TGT GTA GAA GGC AGT GT	1673, 1674
chr21	16139969	16140218	TGA GAA CAC TGC TAT TTC TGC	GCT AAG GAC AAA GAA CCA CT	1675, 1676
chr21	16141592	16141841	GCA TGG TCA GGA CAT TGG		1677, 1678
chr21	16160517	16160766	GAT TGA ATC AGG AGG GAA GC	TGG CTA AGA CCA GGA TTG TT	1679, 1680
chr21	16165861	16166110	AGC TTA AAT GAT GAA GTG CTT TC		1681, 1682
chr21	16189746	16189995	TTC TCC TAC GTA TCT TGG CA	TGA TAG GCA GAT CAT TCC CC	1683, 1684
chr21	16190806	16191055	ACC TGG GAC ATA ACC TTG AT	GCA AAT GGC AAA GGG AAA AC	1685, 1686
chr21	16192618	16192867	CCA TTT TCC TAC TGC GTG TC	CAC GGC TAG TGC TCA TTT T	1687, 1688
chr21	16195809	16196058	GAA CAT ACC AAA CCC ACT GG	CCG TAA TAC CCA AGT CAT CTG	1689, 1690
chr21	16198337	16198586	ACC CAA TGA TGT ACA GTT CC	AGC AAA CTA AAA CAG CAA CTT C	1691, 1692
chr21	16203731	16203980	ACC TAT TCG ACT TGA AAC TCA G	AGC CTG CTA TCT TCA CTG G	1693, 1694
chr21	16207035	16207284	ATT TCT GCA CAA CTG TTC CA	ACC ACA TAT ATA GAG ACT TTG AA(	1695, 1696

FIGURA 2 (Página 53 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	16209341	16209590	GCT GTA ATG TGA CTA ACC CT	CTC CAG ACT CTG CAA GGA T	1697, 1698
chr21	16211270	16211519	TTT CCC GAG GTT CAC AGA TA	TTT CCT GTT GCT CTT GAT CA	1699, 1700
chr21	16219907	16220156	GAA CTT GTG TGA CCC AAA AC	CCA CAA AGA TGA AGG CCA AG	1701, 1702
chr21	16230785	16231034	CAT TGC ACT GTG ATG TCA TG	CCA TAC CTT AGT TCT CAG GGT	1703, 1704
chr21	16236026	16236275	GCA CTG GAA ATT GAC ATC AC	GTA AGA GAG AGC TGG GAC AA	1705, 1706
chr21	16241139	16241388	GGG AGA GGC TGA AAG AAG AA	TGT GAC CAT CCT ATC CAC AA	1707, 1708
chr21	16242812	16243061	TGT ATC ACT TCC TCA TGC CA	AGA ACC AGT TGT ACG AGT TC	1709, 1710
chr21	16246944	16247193	CCA AGA GTT TCC TGT TTC CA	AGT CTT CTC CCT TCC TTG TC	1711, 1712
chr21	16265484	16265733	ATG ACA CAT ACA TCC ATT TAC A	GCC CTT TTC TCT CTT TGA CC	1713, 1714
chr21	16273734	16273983	CTC AAA CTG CCC AGT GAT TT	TCT TGT TCC AAG TAT TCC TGG	1715, 1716
chr21	16275865	16276114	TCC TAG CTT GCC AAA GAA AT	ACC ACT TTA GCC CAT CTC TT	1717, 1718
chr21	16290234	16290483	CCT CCT CTC CAG GCA TTT TA	GTG GTG GAT TAT TGA GCT GG	1719, 1720
chr21	16295877	16296126	AAC AGA GTA GCA CAG AGA GT	TGC TTA ATG GGA TCA TTG ACC	1721, 1722
chr21	16296687	16296936	TTC AGA GAG ACA GAC AGC AT	CCC ACA TAG TGC AAA AGA CA	1723, 1724
chr21	16298842	16299091	AGA GGA AAA TCA CAA GCA GT	GTA TGT GTG AAG TAG CCG AG	1725, 1726
chr21	16316213	16316462	TTT GAA AAC CCA ACA GAC CT	TGG TCC TAA CTC AGA CCT TT	1727, 1728

FIGURA 2 (Página 54 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr21	16319836	16320085	AAT CCA CAC ACC AAC AGA GG	AAC ATG AAG GGA AGG TTG TG	1729, 1730
chr18	64634331	64634580	TGT TCA CAT CTG TTG GTT TGC	TAT ACT TCA ACT TGC AGG CAG	1731, 1732
chr18	64645925	64646174	GTT ACT CGG TGG GTG ATA TTT	GCC AAA GAC AAT GAG AGA GTC	1733, 1734
chr18	64975938	64976187	AAG AAA CAC CAG CAT CAG TTC	ATT TAG CAG CCA TGA CCA GTA	1735, 1736
chr18	64996573	64996822	AGG TTT AGA GGT GAG TGA ACA	TGG GCC AAT TCC TAA TCC ATT	1737, 1738
chr18	65066425	65066674	AGA AAC TTC ACT GTC TTC CAC T	CGA TCT CAT GAA TAA GTC TGA CC	1739, 1740
chr18	65073729	65073978	TGT GAT GGA CAT TGG TAC CTG	TGG AAA GCA GAC TAA CAG TGA	1741, 1742
chr18	65074170	65074419	ATA TCA TCT GCC TGT CCC AAC	GGG ACC CTA TGT AGA GAT TGT	1743, 1744
chr18	66343957	66344206	GAG TGC TCT GTG TTT GTT TCA	GGA GCC CAA GGA TGT ATT AGA	1745, 1746
chr18	66344406	66344655	TCA GTG GTG AGC TCT TGA ATA T	CTA ATA GCT GGT TCT GCA CAC	1747, 1748
chr18	66585247	66585496	ACT CTC TCT TCA CAC ATG CAA	GAT GAA ATG AAT GCT GAC TCT C	1749, 1750
chr18	66596489	66596738	GTG TTG AAG TCA GTA AAG CCT	AAA CTG AAG CTT CGA GAA CCC	1751, 1752
chr18	66601231	66601480	TGC TTT CAC ATG GCA CTA GAT	TGC CGA CAA CTA CTT TAG GTA	1753, 1754
chr18	69966208	69966457	GGA GAG AGA AAT CCC AAC TGA	TGT ATC CAA TCA CCT GTC AGA	1755, 1756
chr18	70088939	70089188	GGG AGA TGT CAA CAC TAG GTC	CAG CAC CTT AAG CAG AAA TCA	1757, 1758
chr18	70093364	70093613	ATA TGA CAT GGT GGC TCT CC	AAG CCC TTC ATC CAT TTC TCT	1759, 1760

FIGURA 2 (Página 55 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	70107935	70108184	AAC ATA GAG CCA TGG GAG GTA	ATC TTG GTG CCA TCT TAA GGT	1761, 1762
chr18	70198868	70199117	GAT AGC CTT CAA ATC ATG CCT	AGC AAA CCA ATC GCA AAC TAG	1763, 1764
chr18	70200128	70200377	GAA AGC GGG TGA ACA ACA ATA	AAT CAT CAT CTT CAT CAG CTC G	1765, 1766
chr18	70200907	70201156	GAT AGA GAG CAC AAA GAG CAT	CCT TTC GCC TTG CTT ATA TGG	1767, 1768
chr18	70674976	70675225	AAC AAG AGG AAT AGG AGC CAG	ACT ACT CAA CAG CCT ACC AAA	1769, 1770
chr18	70682967	70683216	TGG GTG CTG ATA GTA ACA AAG	TGG AGC TGG GAA CTT TAA TGT	1771, 1772
chr18	73541191	73541440	ACT ATT GAA CTG TTG GCT TCG	GAA GAG AGA GAG AAT GCG TGT	1773, 1774
chr18	73548315	73548564	TCC ACT AAA GAG CAA CCA AAC	GAC ATG GAT ATT CTG GTG CCA	1775, 1776
chr18	73605288	73605537	TGA AGT GGT CAG TAA CAA TGG	CTG TTG CAA GAT GAC CCA AAT	1777, 1778
chr18	73704485	73704734	ATT TCA GAG CTC CTT TGT CCT	AGA TAC ACA CAC GTT CAC AAA C	1779, 1780
chr18	73752546	73752795	GGC AAA GAA ATC TGG TGT TCA	GAT GGC AAT GCT TGA TAA CGA	1781, 1782
chr18	73764755	73765004	TTG CTG GTT GAT AGG CAT TTG	TTC CAT GAA GTT CCT CAA GAC T	1783, 1784
chr18	73768420	73768669	ATT CCC GCA ATT GTG AGA TTC	CCA CCC ACA TAC CCT GAA ATT	1785, 1786
chr18	73775027	73775276	AAA GAG GTA CAG AAC TCA GAC C	GTA ACA CAC GGA TGC TGA AG	1787, 1788
chr18	73788751	73789000	GTC TTC ATG AAC GTT GCC AAT	TGG ACA CGA GGC TAT TTG TAG	1789, 1790
chr18	73851108	73851357	CTT CTC AGG GCT CTT TGT GTA	GGC TTA AGA AGG AGA GTG GTT	1791, 1792

FIGURA 2 (Página 56 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	73854713	73854962	GCA ACA GAA ACC AAG ATT CCT	TAG TTT CCT TTG GCC TTC TCC	1793, 1794
chr18	73871422	73871671	TCA TTG TCT ACC TCA AAG AGC A	CTA GGG TTC CCA GTT CAC AAA	1795, 1796
chr18	73876103	73876352	CTC TGA AGG AAC AAA GGA TGG	GAA ACA ACA TTG AGG GCA TTG	1797, 1798
chr18	73879805	73880054	CAT TAG AAT GCG GTG GTT TCA	GAG CTC TTT GAA GTA GAA GCA	1799, 1800
chr18	73884248	73884497	GAT GTC TGG GCT GAG GTT TAA	CCA TTC CAA CAA AGC TTC CG	1801, 1802
chr18	73931865	73932114	TTC CTC TTG AAG ATG CAC TGG	CTA CTT GCC CTA TTG TGT CGA	1803, 1804
chr18	73938014	73938263	CCA GCA TGT GAG GAA TTG AAC	CCA GGG TGT TTG AAG GTA GAA	1805, 1806
chr18	73943212	73943461	CCC ACT TAG TCA TCC ACA CAT	CTG GAG GTA AGA AGG AAT GCA	1807, 1808
chr18	73947628	73947877	GTT TCA CAC ACC AGA AGA GAG	ATG TGG GAC TCT TTG CTC TC	1809, 1810
chr18	73964168	73964417	CCA TAC ACC TGC TCT GAC ATT	ATG AAT ACA GCT TTG CAT GGC	1811, 1812
chr18	73966321	73966570	ATC AGT AAC AGT CCC ATT GCT	GTT AAA GCA TTC ACA GCC CTC	1813, 1814
chr18	73974071	73974320	CAT GAG GCA TTT GAT CCA TGG	CTG GGA CTT GTC TAT CCT CCT	1815, 1816
chr18	73985549	73985798	ACC CTG TTT CAC TGA ACA ACT	ATG TCT GTC CAA GTG AAC AGT	1817, 1818
chr18	73987174	73987423	CCC TGT AAT GAG AGC GTT ATT	AAA GTA TCC AGA CCC AGA ACC	1819, 1820
chr18	48466086	48466335	GAG AGA ATG GGT TAA ATC TGC C	ATA GGC CAG CAC TCC AAA TAA	1821, 1822
chr18	48928528	48928777	CTG CCT GAC TTA GCC TTA AAT	CAA ATC AAG TCC CAT GGT AGG	1823, 1824

FIGURA 2 (Página 57 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	48929078	48929327	AAC CAG AAT GTT ACT AGC CCA	CTT TCC GTC TTT ATA GGC AGC	1825, 1826
chr18	48951524	48951773	CAA TCC TGT GTG TTT AGT GGA	AGA AAT CGT GTT CAC AGC CTA	1827, 1828
chr18	48951856	48952105	TGT GGG AAG CAT TGA CTC TT	CCG TAA ATG AAG TGG CTT GAA	1829, 1830
chr18	48959882	48960131	TCC TGT GAG AAA TGG AGC TTT	CCT TTC TTG CAA CCT TGA GAT	1831, 1832
chr18	48960304	48960553	GTT GCC AAG CTT AAA TAC CTG T	CTC TAG ATG CTC AAC CTC AGG	1833, 1834
chr18	49004516	49004765	CCA CAA CAA CAT AAA CAC TGC	AAT AAC AGT CCA CCA GAA CCA	1835, 1836
chr18	49006425	49006674	TCT TCC AGG CAT ATT CAT TGC	TCC AAG GAC CTG CAA ATG TTA	1837, 1838
chr18	49017695	49017944	ATC CAT TCT CTC TAC TTG GGA	AGG TTA CAT CAT TCA CCC ACA	1839, 1840
chr18	49148010	49148259	GGC TAG AGG GTG ATT ATA AGC T	ATG AAG ACA ATG ACA TCT GCG	1841, 1842
chr18	49149627	49149876	TAC TCA TCC CGA TTT CTT CCC	CAC TTG TCA TGG TTT AGG GAC	1843, 1844
chr18	49149933	49150182	TTC TCT TTC TCT TCT GGG CAG	ACC TCC ACC TTA TTG CTT CAA	1845, 1846
chr18	49150459	49150708	TTG TGA GAC TCA AGG CCA TTT	GAA TTG CAA AGG ATG GGT AGG	1847, 1848
chr18	50239403	50239652	TTG GTA GAG AGA GGC CAT TTG	CTG CAT TGT GAG TCC ATG TAA	1849, 1850
chr18	50242789	50243038	GGA GGA AGC TCT TGA AGA CAT	TCC TAT CTT CAT CCC TCT TCC	1851, 1852
chr18	50243069	50243318	AGC ATC TTC CGT TTA ACT CCA	TTC CAT TTA GCC TCC CAT CTG	1853, 1854
chr18	50243367	50243616	CTG CCT GCC AAG TAT GTT CT	TAG CTT TAT GGG CCT TGT TCT	1855, 1856

FIGURA 2 (Página 58 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	50247229	50247478	CTA CTC CTT GTG TCA TTG GCT	CCA CCT CTC AAA CCC AGA TTT	1857, 1858
chr18	50308727	50308976	TGA TTC TGA GAC ACG TGC TTA	GTC AGC GTA TTT GGG ATT GAA T	1859, 1860
chr18	50309031	50309280	CTT GAG GAC CTT TCA TGC TTG	AAA TCT GCC ACC CAT TTC TTC	1861, 1862
chr18	50338747	50338996	TTG TGA TTT CAG GTA GGA GGG	TAT TCT GAG TTC TAC CCA GGT	1863, 1864
chr18	50423284	50423533	TTC CCT CAG AGA CAG TAT CCT	TAC ATG AGA CCC AGA AAC AGA	1865, 1866
chr18	50424422	50424671	AAA GGA GGT CTG GCT TTG AA	CTT CTT GGC AGA CTA TCA GGA	1867, 1868
chr18	50424789	50425038	GCA TAA ACC TGG ACT GTG AAA	AAG CTG CTA AAT CTG TAG GGA	1869, 1870
chr18	50448837	50449086	CAC TCA GCG ATT CTC CTC AC	CTG ACC AGA CCT GTT GAC TAA	1871, 1872
chr18	50449492	50449741	AAA GCC AGA CAC AGA CTA GTT	TGA TAT GTT CAG TTT GCC TAC C	1873, 1874
chr18	50514079	50514328	ATT CCT GGG ACC ACA AGC AT	AGC TTG AGT TTC TTG CTG GG	1875, 1876
chr18	50519889	50520138	TAT TGC CTC ATG TGG TTG TG	TTC CCG CAA AGT AGA AGC TAT	1877, 1878
chr18	56064244	56064493	GTG TTG ACT TGA AAG GAA TCA C	AAA CGC ATA CAA ACA GGA GAC	1879, 1880
chr18	56148666	56148915	CAG GTT AGG AAT GAC AGT GGG	CTT CTA AAC CCA TCA CCT GCT	1881, 1882
chr18	56149037	56149286	TTA GGT TAC CCA GGG ACG TTA	CAC CCA AAC TCA CAG GTA CAA	1883, 1884
chr18	56244171	56244420	CGG TTT GCT TTC TGA ACA ACA	TGA ATT CTG AGA TCG AGA GCC	1885, 1886
chr18	56245242	56245491	CAT TTG GGA CCC TTT GAA ACT	AGA TTA ACT GTT GCC TCA CTG	1887, 1888

FIGURA 2 (Página 59 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	56247063	56247312	GGT TAT CTC TGG GCA AAG TTC	CAA GAC AGT GCA TTC CAT GG	1889, 1890
chr18	56527049	56527298	TAG AGA GCA GAG AAC AAA CCC	CCA AGG AAA GAG TTG AGA AGG	1891, 1892
chr18	56528011	56528260	ATA AGG GCA TTT GGA GGG AAA	TGA GTG CAG TCG ATA AGG AAG	1893, 1894
chr18	56532190	56532439	AAT GCA CAC TTA GAC ACC ACA	AAC ACC GAG AAA GAG AGA GAG	1895, 1896
chr18	56532882	56533131	GGA TTG CTA CCC AGG AGA TAA	TGT ACT GCT TTC GTC TTA TGC	1897, 1898
chr18	56534208	56534457	AGA GGT TCT GTG TAT GAG TGT	CAT ATT CGC ACT GTA TAG CCG	1899, 1900
chr18	56601487	56601736	TAG AGA ATT GTA CGC TGG ACA	CTG ATG GAT TCT CTG GTG TGA	1901, 1902
chr18	56633131	56633380	TCT GGA GAA ATG CAC AAG AGA	TCA AGG AGA AGA GAG AGG GTA	1903, 1904
chr18	56635259	56635508	TGG GTT AGA ACA TGG TGC TTA	TCT CCC AAA GCA GAC AAA GAC	1905, 1906
chr18	56719296	56719545	ATC GCA TCA CAC CCT TAC TAT	AGT CAG TTG TTA CGT GCA AAG	1907, 1908
chr18	58037828	58038077	GGA AAT TTA GCT TGA CAT GGC	AAA GGT TTG TTC ATC CTC CCT	1909, 1910
chr18	58038328	58038577	TTT GTA AAT CCA CAG TGC CTA C	ACA GAG CAC GCA ATA TAG GAA	1911, 1912
chr18	58039111	58039360	GGT ACT GGA GAG CAT AGA AGA	CTG CAT TCA CCC ATG TAC TTT	1913, 1914
chr18	58040290	58040539	AAA CAA GCT ATC TTC AGG CAG	TCC AGC CAT ACC ATG TCT ATC	1915, 1916
chr18	59424085	59424334	CGA ACA ATC AGA GAC TCG ACT	CTC ACT AGG GAA GAA CAG CAG	1917, 1918
chr18	59424765	59425014	CTG GTT GAC AAT CTG CAA GTT	TGC TGG GTC TGA GTG TTA TAA A	1919, 1920

FIGURA 2 (Página 60 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	59441324	59441573	ACC ATC CAA GTC GTC TTC ATA	GTT GTG TGA ATG GTG CTG TTA	1921, 1922
chr18	59499718	59499967	ATA GCT ACG CAT ACC CTG TAG	GGC CCA GAA GAC TCT TGT AAT	1923, 1924
chr18	59500226	59500475	AGC AGA AGA AAC AGT AAG GCA	CGA CCT ACA TCA GCT AAT GGT	1925, 1926
chr18	59507920	59508169	ACC CAG GGA CCT ATT TGT TC	AAG GGA AGA ATA ACA ATG GTG C	1927, 1928
chr18	59543044	59543293	CAA GGG CTC AGG TCT TCA TTA	ATG GGA GTA TGG GAG TAG GAA	1929, 1930
chr18	59556453	59556702	TCA CTG TGA CTT GGA GAC TAA	TTG GTG GCT TGC AGA GAT TT	1931, 1932
chr18	59614976	59615225	TGC TCT GCT TCA CTG TGA TTA	TCA CAC GAT CAT CAT ACT CAC A	1933, 1934
chr18	59625553	59625802	GAT GAA TGA CTA ATA GCC CAC G	GGT AGC AGA TGA CTA GAC GAT	1935, 1936
chr18	59631090	59631339	CCA TGT TTA GTT TGG TGC TGT	ACG CCT CTG TCA TTT CCT AAC	1937, 1938
chr18	59631779	59632028	AGC CAA GTG AGG TGC TAA AT	CAG TTG ACT CAA TGG TGC AAT	1939, 1940
chr18	59632388	59632637	TCA GGG AGA AAT GAT GTC ACC	ATA GGT TAC AGA TTG CCA CGT	1941, 1942
chr18	59695718	59695967	CAG TAG CTG GCA AGA ATC ATC	GAT GCT GCT ATC AAA GGA ACA	1943, 1944
chr18	59696087	59696336	CAA CAC TGC TAG AAT TCC CAA	AAG ACA AAG AGA TGG AAG GCA	1945, 1946
chr18	59696563	59696812	CCT GAG AAG CAC CTG ATT GTA	AAT ACC CTC TTC CCT TCC TCA	1947, 1948
chr18	59712419	59712668	TGT TGT CAG AAA TCC CAG GAA	CCA CCG TCA ATA TTT ATC AGC T	1949, 1950
chr18	59756979	59757228	AAC TGG AGC CAT ATA ACG ATG	GCC TCA GTC CAA ATC TTA GAT	1951, 1952

FIGURA 2 (Página 61 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	59770789	59771038	GAA ATG GTG CCC TAT TGT TGA	CCT TAG GAT TCT CAA AGA GTG T	1953, 1954
chr18	59805993	59806242	TCT TAC ATG CAG TCA TAC TCC T	GCA GTA CAG ATT CTT GAA CAG T	1955, 1956
chr18	59813876	59814125	GTC CCT CAG TAA CAC CAT CTT A	AGA GGA TTA GAT GTC TTG CTG T	1957, 1958
chr18	59855411	59855660	GAA GCA AGA GGA TCA GGC AAT	TAC TGC AGG CAA TTC AGG TAA	1959, 1960
chr18	59909054	59909303	AGT GTT TCA GAG GCT TGA AAG	GAA GAG GTC CAG TAA GTG AGG	1961, 1962
chr18	59909336	59909585	ATC CGG CAT CCT TTA AAC TCT	TTG TGA GTC CTT GTC TCC TTG	1963, 1964
chr18	59910140	59910389	AGG CTA GGA AGA AAT GGG AAA	GAC GAC TAA GAC ATT GCA TCA	1965, 1966
chr18	59910602	59910851	ACA CAT ATG CTC TGT CTC TCA	AGA AGT CTC TCT CCG TTG TTT	1967, 1968
chr18	59973803	59974052	AGT TAG TTA TCA CCT CGT CCC	CTT ATG TGC ATC AAC TGT GCT	1969, 1970
chr18	59996728	59996977	TGT GTA TTT CCC TCT AGT TGC A	AGT GTC TCT CAG AAT CAG GAC	1971, 1972
chr18	60010541	60010790	AGC CTC TTT CTA CAT CGT TCG	TTT ATT TCC CTA CGC AAA GCC	1973, 1974
chr18	60011381	60011630	TTA CCT GTG CAG AAG AGT GAC	AGC CTT TGA TGA CTG AGT TGA	1975, 1976
chr18	60240694	60240943	TCT TGT GTT CTA GCG TGT TTG	TTG GTT TCT ATT CTG CAC TGC	1977, 1978
chr18	60378353	60378602	TGT GGT TAG TCA GAA ATG TGG	TTA GAG CTT GCT AGT ATC GGG	1979, 1980
chr18	60384593	60384842	GGG TCC TGA TGA GTC TTT GTC	GAA ATC CCA AAC TGC CTG AAA	1981, 1982
chr18	60384979	60385228	TGG TGC CTT TGT TTA TTC AGC	ATC CTT CTT GTG AAC CTT CCT	1983, 1984

FIGURA 2 (Página 62 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	60389544	60389793	TGT TAT GTG CCA GGG TTT AAC	ACC AGA TGC ATG TGA TTA AAG G	1985, 1986
chr18	60401084	60401333	ATT GGT TCC AGA TAC AGT CGA	GTG TAC TCT AGG CTA CTG TCA	1987, 1988
chr18	60412199	60412448	GGA AGG AAG TAC AGC ATG GAT	GTC AGC AGC AAG TAA AGG TTC	1989, 1990
chr18	60420053	60420302	CCT TAT TGA AGC TGA CCA TGC	CAT CTA GTC AAG GGT TCC ACA	1991, 1992
chr18	60434561	60434810	CAG TGG GAA ATG TGC TTA CAT	CAA GTC ATG CTC CAA ACT GTT	1993, 1994
chr18	60449047	60449296	AAA GGG CCT ATA TTC ACC AGA	AGG ACT TAG GAC AAC AGA GAA	1995, 1996
chr18	60452471	60452720	AGA GCC ATT TAA GAC TCT CTG T	TGC CCA ACA CCA TCT CTA ATA	1997, 1998
chr18	60456757	60457006	TAC CTT GTT CTC TGC CTC AAT	GCC TTC ATC ACT CAG AAC TTC	1999, 2000
chr18	60467147	60467396	TTT AGA AGG ATG TGG ACA GGG	AGG GTA TCT ATT CTC CGG ACA	2001, 2002
chr18	60469757	60470006	AGC AGG ACA TGG ACT TCA AA	ATT TGC CCA AGT AAG TTC CAC	2003, 2004
chr18	60514168	60514417	GCG GCT CTT GTT TCT GAA ATC	TGG AAG TAC ATG GGA TGC ATT	2005, 2006
chr18	60537888	60538137	ACA GGT AGG AGT TCA GAG ACA	CTT GAA GAG TTC CAA TGC CAA	2007, 2008
chr18	60544380	60544629	TTT CCT ATT CTG CTC TTC TGC T	CGC TGC TGT TTA AAT CGA TCA	2009, 2010
chr18	60544742	60544991	AAA TGC TGC TCA GGG TTA GAG	GCT CTG CTT TGC TCA AAT TCT	2011, 2012
chr18	60545407	60545656	CAA CTT TAC TCT GCA CAG CTC	TGA GCT CCA GAA TTA GAT GTG T	2013, 2014
chr18	60611934	60612183	CAG TGC CAC TAC AAA GAA ATC A	AAC ACC TCC TTT CTC ACT ACA G	2015, 2016

FIGURA 2 (Página 63 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	60617081	60617330	AGA AGC AGA GGT TGG ATA TGG	ACA AAC TTC ATT CAC CGC AG	2017, 2018
chr18	60617641	60617890	CCA CAA TCC CAT AGT CAC CAT	AAC TAC GCC ACC CAA CTA AA	2019, 2020
chr18	60630438	60630687	GCT GGT TCT TGT TGC TGA TAA	GCT TCA GTG TAA CCA TGA CTC	2021, 2022
chr18	60630849	60631098	TCC CTC ACG ACT TAT GTT TGA	TGC ACA ATT AAG CTA CTT CTC C	2023, 2024
chr18	60639840	60640089	CTA CCT TCT CCA GTG CAC TAT	CAA CAC CAA ACT TGC CTG AAT	2025, 2026
chr18	60640300	60640549	GGA CCT CTC TTT GAA ATG GAC	TCC ACA ATT TCT ACA GCA ACC	2027, 2028
chr18	60776944	60777193	TGG GTT GTG TTT CTC TGA CTT	GTG TCA TTT GAT TGG TGC TCT	2029, 2030
chr18	60813738	60813987	TAC AAG CCT CCT TTA ACC CTT	GGG TGT TTC AGT AGG TTA GGA T	2031, 2032
chr18	60814585	60814834	AAA GGG TTT GAT ACA GTT GGG	TGG GAT TCT AAT GTC TGG TGC	2033, 2034
chr18	60938666	60938915	AGG TAT TGG AGA GCA AGA AAG A	AGA GGT GGT TGG TTG GTT	2035, 2036
chr18	60939202	60939451	GCA AAC TGG AGC TAA AGT CAT	GGG CAT CCT GTC TGA AAT ATG	2037, 2038
chr18	60950541	60950790	TTG GTT GCT AGC TCT CAA ATG	AAG AAG CGC AGA TAC AGT ACA	2039, 2040
chr18	60953225	60953474	TTC AAT GCC CTT ACT TCT CCT	CAC AGC AAG TTT GAA CCT AGT	2041, 2042
chr18	60958474	60958723	GCT TGA GGC GCA TAT GAT TG	AGT GCA AAT GAT GAC CTG TTG	2043, 2044
chr18	60960879	60961128	CAT ATG GTG CTT GTT CTG GG	GAA CTG TTG CAT GAG AGG TAC	2045, 2046
chr18	60965583	60965832	CAA ACT CAC CAC CCT TCA TTC	CTT TGT CCT TCT CTG TTG TGT	2047, 2048

FIGURA 2 (Página 64 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	60970051	60970300	CCT TAG CCC TGC AAA TAA CAC	TTT CTT CTA GAG TCC AGA GGT G	2049, 2050
chr18	60974839	60975088	TCA CAG ATA CGG ACA AGC TC	ATT CTC TTC TCT CTT CCA GCC	2051, 2052
chr18	60984378	60984627	GCC ACA GGT ATC AAT CAC TTC	TAT GGC TTT GCT ACC TTG TCA	2053, 2054
chr18	61055997	61056246	GCT TCT GTG GCA CTA ATC AAG	CTA TTT CTC TGG CTC TTG ACC	2055, 2056
chr18	61088669	61088918	GCC TTA TTG ACT TAC TGG ACT G	TTC TTA AAC CTC TGT GTG GCT	2057, 2058
chr18	61090462	61090711	GTC AGG GAT TAG AGG CAG AAC	TGG ACA AAC AAG AAC TGG GTA	2059, 2060
chr18	61100325	61100574	CAA TCA CTT GGT CAG ATA GTG T	CCA TGA TCA CTG AAA CCA ACA	2061, 2062
chr18	61154459	61154708	AGT GGA GAG GTT GAG TAT AGT G	CCA TAT GCC CTG CTC TTT AAG	2063, 2064
chr18	61162901	61163150	TGA GAA GGG AGG AAG AAT GTG	GGG TGG ACA AAG CAA TTC AAA	2065, 2066
chr18	61170629	61170878	AAG GTC AAA CTC TCC ATT CCA	CAG CAT TCA ATT CAT CCT TGT G	2067, 2068
chr18	61197492	61197741	GGA GAT GTC TTT GCC CTG ATT	AAG TAG AAG CAA GCC CTG AAT	2069, 2070
chr18	61213452	61213701	GGT CCT CGT TTG TCC TTA AGA	GTG TGG TAG GGA TGA GAA TTA T	2071, 2072
chr18	61213900	61214149	AGT ATT GCT TTG AGG GCT CTA	TCA GGT AAG CTT CCC TCC AC	2073, 2074
chr18	61216749	61216998	AGC TAT CAT GTA AGT CAC TCC C	ACT GGT TGT AGA AAG GAC CTC	2075, 2076
chr18	61232928	61233177	AGG AAA TTC AGT ACC TCA GCT	AGT AAG AGG CCA GAA GTC AGA	2077, 2078
chr18	61236079	61236328	CAA CCT TCT CAT TGT TGA AGC T	GCA GTG CAG GCC TAT ATA TAG	2079, 2080

FIGURA 2 (Página 65 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	61253277	61253526	GGT GAC TTT GCT TTC CCA AG	AAA TCT CTG AGT CGG CCA TAA	2081, 2082
chr18	61259478	61259727	GCT GAC AAA CGG AGG GAG AG	AGG CAT GGC AAA CTT ACT TG	2083, 2084
chr18	61264533	61264782	TGT TCT TCA TCA GGC ACA ATG	CAT TTC ACT TTC GAG GAT GGT	2085, 2086
chr18	61289440	61289689	ACC ATT TGT GTG ATC CAG AAC	GTC AGA CTA AAG TGA GGA CCA	2087, 2088
chr18	61368889	61369138	CTT GTC TTG AGT GCG GTA CA	CCA GCC CTA CCT AAA GTG AAT	2089, 2090
chr18	61370663	61370912	GCC TCT CAG TTT CCT CTT ATA G	CCC TTT CAC AAG ACT CTT CTC	2091, 2092
chr18	63685629	63685878	CCT AGA TCA GTG CAG AGA ATT TAG T		2093, 2094
chr18	63711583	63711832	CTT TAG TTT GGA GGC CTC ATT C	CCA AAT GTA GAA CAG GAT CAG C	2095, 2096
chr18	63721183	63721432	CTG ACA TCG ATG GAA TTC TGG	TAG CAG TAG GTG TGG CTT TC	2097, 2098
chr18	64379625	64379874	ACA CTG CAC GAA TGG AAG ATC	TTG GAT TCT CTT GGT TGT GAG	2099, 2100
chr18	64398368	64398617	ATA AAC TTG GTG CTC AGT GGT	CAA CGC TTT GGT ATA GTT TGT G	2101, 2102
chr18	64410092	64410341	ACA AGC ATT ACA GAA TTC GGC	CCA GGT GCC ATC GTT AAA GAA	2103, 2104
chr18	64412606	64412855	ACT GAC AGA TTC TCA CCT ATA TCA G		2105, 2106
chr18	64417267	64417516	GGA TCA AAG CCA CTC TAG ACT	GGA TAA GTC AAC TAC CAT GGT T	2107, 2108
chr18	64421562	64421811	TTG AGA TGG CAT CAA GTT CAA G	AAT GGA ATT ACT CAG CTG TGG	2109, 2110
chr18	64426871	64427120	ACT GGA TTC ATG CGT TAT CAA G	GGC AGA AAC TGA TAG AGA CTG	2111, 2112

FIGURA 2 (Página 66 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	64436287	64436536	TAT TCT TGT GTG GAC CCT GTG	ACC ATG TTC TGA GTA CCT CTT	2113, 2114
chr18	64593727	64593976	TGA TAT TGC ATG AAA GTC CCT G	AG TCC TGA ATC AAT GTC TAA CAC	2115, 2116
chr18	24962594	24962843	TCA CAC ATG AGG AGT AGA CA	TGG TCC CTG TGC TTT GAT AT	2117, 2118
chr18	24964748	24964997	CAC AGC AGG AGA CAT GAG AA	TGG CTT TTC TTT CCT CGG TA	2119, 2120
chr18	25003553	25003802	TTT CCT CCT GGC TTG ATC AC	CCA AGG CTG CTT TAA TTC CA	2121, 2122
chr18	25033345	25033594	CAA AGG AGA GAA GTG ACC CA	CAA ACT ATC GCT GAG GAC CT	2123, 2124
chr18	25037434	25037683	CTA CGA GTG AAA CAG AGT GC	GTC TGC TGC CAT TGA GTT AT	2125, 2126
chr18	25052992	25053241	AGA CTA AAA GCC TCC AAG CC	GCT CAC CCT CTC TTC TCT CT	2127, 2128
chr18	25080042	25080291	TAG AAT ATG TCA CCC AGC CC	ACC TGT TTC TCC CAG TTA CA	2129, 2130
chr18	25124915	25125164	ACA GAA TCA TCC CAT AGC CA	GCC CAT GAA AGA GAA ACC AG	2131, 2132
chr18	25128057	25128306	CGC CAT TCT GTG CTT AAT TTG	CTC CAT CAG TGC AGA AGT CC	2133, 2134
chr18	25140257	25140506	GTG AAG CAA GAG AAA GCA AGA	ACA GTC AGC AGC CCT AAA AT	2135, 2136
chr18	25140722	25140971	TGA TTC GGC TGC AGG TTA TT	GCC TCC TTC ACA TAA TGC AG	2137, 2138
chr18	25147759	25148008	CTG GCT TCA AAT GCA TCT GA	TTG TCA ACA GAG AGT CAG CT	2139, 2140
chr18	25157828	25158077	ACT GGG AAA TTG GAA TTC GC	CTG AAA TGG TCT GGG AGT CT	2141, 2142
chr18	25160244	25160493	GGT AAA ACT GCC TGG AAA CT	TCA AAG ACA GAG TGA GTG GA	2143, 2144

FIGURA 2 (Página 67 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	25166354	25166603	AGA CCA CGG GCT CTA TCT AT	TTT GGG GGT TAC ACT TCA TAG	2145, 2146
chr18	25172986	25173235	CAT CTT GCT TAT TGG CTT ACG A	AGC CAG CAG AAT AAT ACC AGG	2147, 2148
chr18	25174972	25175221	GAG GTA GAG GCA GTG TCT TG	ACC TCA TCT TTT GTC AGC CT	2149, 2150
chr18	25175640	25175889	TAG TCC TTG AAC TCC CTG GT	ACA GTT CCA TAG GCA GGT TT	2151, 2152
chr18	25182855	25183104	CCA GCT TAG CGT CTG TTT TT	GCA GTT CCA GAT CCA ATA TGC	2153, 2154
chr18	25198531	25198780	GAC CAC AAC TAT CAA GAG CAC	TTT GGG AAA GAT GGG AGA GC	2155, 2156
chr18	25201886	25202135	CCA AAG AAA GGT TGA AGC CC	TTG CAG GTA AGG TAC AGA AGA	2157, 2158
chr18	25209395	25209644	AAT AAT GTG CAC TGT GAT GGC	CTT CAG CTG CAT CTT GAG C	2159, 2160
chr18	25213880	25214129	TTT AAG GGT CTG ATG GTT GC	GGC ACT TCA AAA ACA AAC CC	2161, 2162
chr18	25216888	25217137	GAA AAT GCC CAT CGT CTC AA	AGG GTT TTA TGG TCT CCT GG	2163, 2164
chr18	25228617	25228866	ATT CCT TGT CTT TCC CCC TC	TCA ACA CGG AGA ACT GAA AAC	2165, 2166
chr18	25231535	25231784	TCA TTT CTC TAG CCC AAA GAT G	TCC GTG TAA ATG AAC AAA GCA C	2167, 2168
chr18	25245662	25245911	TTG GTT TGT TGA CTT CAG CC	TTC AGG GAA TGG TTT GCA TT	2169, 2170
chr18	25246300	25246549	GCT CAG TGA CAG TTG GGA TT	GAG ATG CCA TTC CCA AAA GG	2171, 2172
chr18	25254843	25255092	GTC TTG TCT CTC TTC TTC CAC T	CCC TAC CAT AGT GCC AGA TG	2173, 2174
chr18	25265476	25265725	TTT AGA GCA GGT GGA AAC GA	CAG CTT TCA GTG ACA GAG GA	2175, 2176

FIGURA 2 (Página 68 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	25278532	25278781	CTT GGG TTT TTA TCG GTT GCT	CCA AAG GCA GAT GAG TGT TT	2177, 2178
chr18	25279010	25279259	GTT GCC TGG ATT GCT CTA AA	GCC TGG GAT AGA AAT GGG AA	2179, 2180
chr18	25283817	25284066	AAA TCA CGA CGT AGG AAA CC	GGA AAG GAA AGG AAG CTG TG	2181, 2182
chr18	25292042	25292291	TCA CCT TGG AGC AGG TCA TA	TCA GAG AGG TCT TGC TGA AG	2183, 2184
chr18	25295429	25295678	CGA AGA AGG TCT GGG AGA TG	TCT CTC TGT TGC TTG TTT CCT	2185, 2186
chr18	25330345	25330594	CAC CAT TGT TTC ATC AGG ACT	CGC ATG TGG TAG ATC ATC AG	2187, 2188
chr18	25332963	25333212	TTG CAT CAT CAG CTC ACA TAC	TAT AAC ACC CTC ACC TCC CA	2189, 2190
chr18	25333284	25333533	AGA CCT GGA AAA TGA TGG GT	CAC CCA AAT CAC CTT GCT ATG	2191, 2192
chr18	25345252	25345501	CCT GGA AGT GTG TAA CAA GC	CAA CTA CCG TGG ATT CCG TT	2193, 2194
chr18	25384702	25384951	CTC CCT AGC AAA AAC TTC TCA	TCT ATC ATG AGT CGC TTC CA	2195, 2196
chr18	25510767	25511016	TGC CTT ATT CAC TGT GCA AC	TTT CTG TCA CTT TCT GGG CT	2197, 2198
chr18	25519108	25519357	TGA TGG CCT AGT GAG TTT CC	CGT GTG TTT CTA GTG CAT TGT	2199, 2200
chr18	25531724	25531973	TGC AAT GTA ACA AAA GCG TG	GGG CTC AGA GGG AAT ATC AG	2201, 2202
chr18	25543168	25543417	GCC ACA TTT GCT TTC ACA CA	CCG ACG AAT GGA TGA AAG AC	2203, 2204
chr18	25547425	25547674	ACG TCA TTG GGT TCA TGG C	ACC CAA ATT CCA TGC CTA CT	2205, 2206
chr18	25557343	25557592	ATT TTA CCC CCT TAG GCA CC	TGT ACA GCA GTC TCC AGA AA	2207, 2208

FIGURA 2 (Página 69 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	25564483	25564732	TCT TCT ACA CAG CCC TTC AG	GCC CTC TTA CCC TTT CTC AT	2209, 2210
chr18	25583087	25583336	ATT GGG ATC GTC AGC ATC AA	CAT TCA AAG ATC CAG ACC AGG	2211, 2212
chr18	25585083	25585332	TGA TTG TCT TGT CCA CTG GT	ATC TGT GAT TGC TGC CCT C	2213, 2214
chr18	25589902	25590151	ACA TCA CAC TTC ATG CCC TT	CTA GAA ACT CCC AGG ACA GA	2215, 2216
chr18	25601966	25602215	ATG AAG GCA TTA GGA GGG AG	CAT GTG TGG AAA GGA TTG GT	2217, 2218
chr18	25611986	25612235	AAA GTG GAG AAG TGG CAG AT	TAT GAA TGA ACC GTG GCT CA	2219, 2220
chr18	25617498	25617747	CCT TAG GAT TCT GAG AGG TGA G	AAG TTG AGT CGT TTG TCC CA	2221, 2222
chr18	25629105	25629354	AGG GCT TCT GAT TGA TTT GC	TAG TGT TTC AGG AGC GTG TT	2223, 2224
chr18	25631180	25631429	CAG GGT AGT CGG GAT TTC TC	CCA GGA CAA GCA GAC ATT TT	2225, 2226
chr18	25643639	25643888	CCC GGT AAT GAT CTA CAG CA	GCT GCT GGT GAT TTT TGA AGA	2227, 2228
chr18	25645371	25645620	AAC GGC ACT TGG TTC ACT A	CTC TGG GCA AAC AAG AAA CC	2229, 2230
chr18	25665025	25665274	ACT CTG AAC TCC TCC TCC TG	GTG TGT GTT TGT GGA AGT GT	2231, 2232
chr18	25666614	25666863	TTT GCT CAC ACA CAA GAC AC	AAA GCC CAA TCT CTC TGG TTA	2233, 2234
chr18	25667057	25667306	ACG ACT GCA TCC TTT TCA TG	TAG GCG GGC TTA TTG TGT TT	2235, 2236
chr18	25670741	25670990	CCA TCA TAG CCT ACA AAT ACC C	TCA ATG TAA ACT GCC CGG AG	2237, 2238
chr18	25673208	25673457	AGA GAG TTG AAA ATA TCC CCC A	ATG GGA GTC GAA TGG TGT AAA	2239, 2240

FIGURA 2 (Página 70 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	25681018	25681267	ACT TTC TTG AAC ACC CCA GT	TAA CAT TTG AGG GCA TGG GA	2241, 2242
chr18	25682079	25682328	TGC CTG TGT CCT ACT TTT CC	CAG AAT ACC CTC ACT GTG CT	2243, 2244
chr18	25689906	25690155	TGA CTG CCC AAG AAT GTA CA	GGA GAT AAC AGC AGA GGT CC	2245, 2246
chr18	25700540	25700789	CCG AAC ACG CTG TAT GTA TT	TGT GGG TGA TAT CTG TGT CT	2247, 2248
chr18	25703648	25703897	GGA AGG GAA TTG AAG CAC AG	GCC ATC CTG TAA CTG AAT GC	2249, 2250
chr18	25707188	25707437	TCA TCC TAT CCA CCA ACC TG	GTA TTT TCC CTT TGC CGC AG	2251, 2252
chr18	25716100	25716349	AAT GAA CTG GCC CTG ACT TA	ATT ACA GCA AAG AAC GTG GC	2253, 2254
chr18	25722951	25723200	TAA GAT ACC ATA CCG CAG CT	TCT GTG TGT TTT GCA TTG GT	2255, 2256
chr18	25725055	25725304	TCA GCG TTC ATG GTA CCA ATA	GTG ACA GTT TTC CAA GGC AT	2257, 2258
chr18	25748105	25748354	GTT TCC CAA CCA ACA AAC AAG	GCA TTA CTT TTT CGC ACA CT	2259, 2260
chr18	26214441	26214690	TCT ATC GGG ATG GAG AGT GA	GGG GAT TGT TTT AAG CAG GC	2261, 2262
chr18	26236788	26237037	GTT CAG ACA GGT GGA CTA GG	CCA TTG TTC TCA CCA ACT CT	2263, 2264
chr18	26261336	26261585	AAG CAA CCT GGG AAA TTG TG	CCT GAA ACA CAA GCA GCA G	2265, 2266
chr18	26265937	26266186	GGG TTA AGG TTG CTG GGT TA	AGC TGC CTA TTT GAT TGG TG	2267, 2268
chr18	26285286	26285535	GTG AAA TGT GGT TGT AGT GCA	CAG TAC AGT CAG CCT TCC TT	2269, 2270
chr18	26289006	26289255	GTG ACT GCC TTG CTT CAT TT	TGC ATT CAA ACT ACC CCA AG	2271, 2272

FIGURA 2 (Página 71 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	26308405	26308654	CAG TTC TGG AGC CTT CTA CT	CCG AAA AGA GGC AAG CAA TT	2273, 2274
chr18	26308962	26309211	TTA GGG CAG GAT GTA CAG AA	GTC ACC TCA ACC TAA CTC CA	2275, 2276
chr18	26312054	26312303	GCT GGT GAC CTT CAT TCA AG	GCA ACA GTC TAC CCG TCT AG	2277, 2278
chr18	26316149	26316398	TAA AAC CAT GTT CGG GGC A	ATC AAT GCT CTG ACC TCC TG	2279, 2280
chr18	47100905	47101154	CTA CCT GTC CGT TTC CCT TAC	ATA CAT CAG GCC TCC AGA ATT	2281, 2282
chr18	47130278	47130527	GAC AAA GAT GAC TGG AGG TGA	CAC ATC TTT AGA GCT CAG GTG A	2283, 2284
chr18	47366936	47367185	GGG TGG ATG GTG AGA TAT GTG	CCA TCA CTT CAC AAT CCA CAC	2285, 2286
chr18	47371131	47371380	CTT CAA ACC TGA TCC ATG TGC	AAT CCT GCA GTC ATC TTC CC	2287, 2288
chr18	47689868	47690117	GCA GAA ACA GCA TGA ATC TCC	CAA GTC TGG TTT GTG AGA AGC	2289, 2290
chr18	47690267	47690516	TGA CTT CAA ACA TCC CAT CCA	GGG AGC TTC TGT AGT CTT TGA	2291, 2292
chr18	47703689	47703938	GTG GGA TGA GTT CTA GAG GAA	TAA GGA GAG CAG GAC TTA CAG	2293, 2294
chr18	47708139	47708388	AGT CAC ACA CAT ACA CAC AGT	CCA ACG GTT CAT TTG TCG TAT	2295, 2296
chr18	47717445	47717694	ACG ACT TCC CTG TGT AAC TTA	CCT TGC TCT GTT AAT GGG TTT	2297, 2298
chr18	47738531	47738780	CCT TCT CTT GTC TCT AGT GCC	AAC AAT GCT TAA CGG GAA TCC	2299, 2300
chr18	47777438	47777687	CTG GAA ATA CAC ACA CAC CTG	GCA GAG TTC ATA GAA GGG TCA	2301, 2302
chr18	47794212	47794461	ATT TGT AAA CCA CCC ACT TCG	AAA CCG AGA CGA CCA CCT AAT	2303, 2304

FIGURA 2 (Página 72 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	47799400	47799649	TCA CTG TGC TGA CAA ATC CTA	GAG TGA TGA TGA GCC ATG ATG	2305, 2306
chr18	47802662	47802911	CCC ATC ATC ATC CCT TCA GAC	GGA TAT TGG AGA TAG CAG GCA	2307, 2308
chr18	39874986	39875235	TCA TCA CTT TAT CCT CCC AGT	GTT TGG CAC TGC AAC TAG ATA	2309, 2310
chr18	39891490	39891739	ATG GGC ACA GGT AAA GAG TTT	TGA AAT AAG GGA AGC CAC ACA	2311, 2312
chr18	42204240	42204489	TTT GTA AGC TGA GTG TGA GGT	TCC TTA GTG TGC CAA TTA GCC	2313, 2314
chr18	42313146	42313395	TTA CTG TTT GAA TGC CAG CTC	TTA ATG TGG AGA GAC AGG CC	2315, 2316
chr18	42313939	42314188	TCC CTT CTC CCA TCA CAA TTC	CAA TGC ATC TTA CTC ACC CTT	2317, 2318
chr18	42314302	42314551	GAA GAC TGC ATG TGT GTC CTA	AGT ATG GAA GTG GGA ATT GGA	2319, 2320
chr18	42349923	42350172	TTC TCA CTC TCA ACT GAA CCA	TTG CTT CCA CAG AAA CTC TTC	2321, 2322
chr18	42407165	42407414	TCA GGG AGC TTC TAA TTA AGG A	AAC CGA CCT ATT CCA AAG TCT	2323, 2324
chr18	42418033	42418282	AAG ATG ATC CCA GGC TTA AGG	TGT GAA GCG AAT ACA GCT CAA	2325, 2326
chr18	42449702	42449951	GTT GAG GTT TGC TGA TCT TGG	GTT CTA ACT ACA CCA GGC TCT	2327, 2328
chr18	42450400	42450649	CAA AGA TAG ATT CGC ACA CCA	GTA TGA GTG TAG GTG TGG AGG	2329, 2330
chr18	42461427	42461676	GAG CTG GAC AAA TTA AAT GGC	AAT CTG GAT CTA GCG AAG GAC	2331, 2332
chr18	42462834	42463083	CCA GTG CAT TTG GTT TGA CA	TAA TGA GAA GGC AGG ATG AGG	2333, 2334
chr18	42468595	42468844	TAT GTG AAT CCT CTG TGT GGC	AAG ACA ACT CTC TAG GCC TCA	2335, 2336

FIGURA 2 (Página 73 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	42468938	42469187	AGC TTC TCT CTC ATT CTG CTT	GTT TAT GGT TGT CCC TGG AGA	2337, 2338
chr18	42644003	42644252	GAC TCC CGA TTT CAT TTG CTG	TCC ACC TTC TGA TCA CAC AAT	2339, 2340
chr18	42644494	42644743	TCC CAA TCG TTG TGA AAC ATA C	AAG ATC AGG TAC CAA GGC ATT	2341, 2342
chr18	42645387	42645636	TCT TTA CAG GAA GTT GGG ACC	ATG ATG TGA AGT CCA TGG TGA	2343, 2344
chr18	42741059	42741308	TAA GTT CAG ATC AGG GAG CAG	TCC AAA TTG ACT TCC ATG AGC	2345, 2346
chr18	42745733	42745982	GTT GAA AGT CTT ACA GAA CGC T	GTG GTT TCA GGA ATT TGG AGG	2347, 2348
chr18	42746460	42746709	CAA CAT AGG CAC ATT GTC CTC	TAT TTG CTG CTT CAT TCT TCC C	2349, 2350
chr18	42746911	42747160	GTC AGG CCT CAT AAC TCT CTT	AAG TCA TTA CGT CCC ACA CTG	2351, 2352
chr18	42747473	42747722	GTT GTG TGG CTT TCC TTA TCA	AAA GTC ATC AGA AGG GTA GCA	2353, 2354
chr18	43796659	43796908	CCT GCA GCT CTG TGT AAA TTT	AAT GAT GCC GAA CAG TGA GTA	2355, 2356
chr18	43820471	43820720	CTT TGG CCA GTT CTT TCT CTC	AAT GTA AGA CAG GGA CAG AGA	2357, 2358
chr18	43841913	43842162	GTG GCC CAG CAT TAT TTG TT	TGA ATT CCA CAG TCC AGT CAA	2359, 2360
chr18	43842202	43842451	TCT TGG TGT GAC TTG CTA ACA	AAT GCC TTC AAA GAC AGT GAC	2361, 2362
chr18	43842647	43842896	TTT CTG GCT GAG ATA AGA CCC	CAC ACC TGC AAT TGA GAT GAA	2363, 2364
chr18	43845701	43845950	ACA ATT CCG TGG TAT ACA GCT	GTC ATG ATG ATG CAA CAG CTA	2365, 2366
chr18	43846353	43846602	TGA TTG TGC CCT AAC CAA ACT	TTT CAC GGT AAG AGG AGC AAA	2367, 2368

FIGURA 2 (Página 74 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	43917652	43917901	TGT CGT ATC CTG CTG TTT AGA	TTC TCT CTA GGC AGG TGA ACT	2369, 2370
chr18	43918519	43918768	TCA GGA GTA AAG TCA GGA CCT	ACC CTT TGA AAG AAC CAG GAA	2371, 2372
chr18	43918998	43919247	TGA GCT GAT TTA CTG TGA CAC	AAT GAG CCA CTG TTC TCT AGG	2373, 2374
chr18	43919544	43919793	TAG CAC CTT GAC TTC AGG ATT	ATT TGC ACA TTA GGG CCT CAA	2375, 2376
chr18	44086123	44086372	TGA GGT TGG AAA GGG TCA ATT	GAA CTT CCC TGC TTC CTT CT	2377, 2378
chr18	44094299	44094548	CAG CTT TCC TTC CTC TTC TCT	AAA TAC TTG GCT GTG ACC ATG	2379, 2380
chr18	44167214	44167463	ACA GTG AGA GGA AAG AAC AGC	AAG ACC CTT GAG AAC TTC CAA	2381, 2382
chr18	44167791	44168040	GGA AAT AAA TTG TGA GCT GGC	ATG TGT AAA GAC GTC CTG GAA	2383, 2384
chr18	44168296	44168545	AGA CAG CCC TTC AAT CCA TAC	TCT ATG TGG AGG GAT TTG ACA	2385, 2386
chr18	44173512	44173761	CCT ACA TCC CTT CCT CCT TTC	TTC CTG AAG TTT ATG GTG CAA C	2387, 2388
chr18	44174626	44174875	TCA CCC ATC TTC CAA TTA GCT	AAG GTT GAA TGA GGA TCA AGC	2389, 2390
chr18	44857765	44858014	TTT CTA AGC ACA AAC TGA CAC C	GAG GGA AGA ACA CAA CAC ATG	2391, 2392
chr18	45110525	45110774	GAT GTT TGC ACT GGA GGG ATA	CAG ACT AGC CTA CAA TCC TCC	2393, 2394
chr18	45197621	45197870	GAA GAC TAA ATG TTG GCC GAA	CAT TCA GGT TCT TAA GGG CTG	2395, 2396
chr18	45197871	45198120	GTA GAG AGA GGG AGG ATC ACA	GAA AGG CAG ACG ATG AAA GAG	2397, 2398
chr18	45198760	45199009	CTT GCC ATG AAG TTT GAC CAG	ATC TCC ATC AGC ACA GGA ATT	2399, 2400

FIGURA 2 (Página 75 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	45234886	45235135	AGG ATG AGC ATT TGT AAC CTG	GCA GTG TGA CAT CTG TGA ATG	2401, 2402
chr18	45235523	45235772	TGT CGC TTT CAA ATT ACC CAC	AGA CTT TCC TGT TCC TCT TCA	2403, 2404
chr18	45238370	45238619	CAT ACA AGT GCT CTG TTA GGC	TTT ACA ATG AAC TAG CCA GGC	2405, 2406
chr18	45335896	45336145	AGG ACT TGG AAC CAG AAA GAC	TAA CAT CTG CCT GAA AGC TTC	2407, 2408
chr18	45336353	45336602	AAA GAG GGC TGA TAT CGT CTG	CTC GTG TGT GCA ATT TGG AAT	2409, 2410
chr18	45357461	45357710	CTC ACT GCA AAC TAT GGA ACC	GGA GAG ATG GAG AAG ACC TTT	2411, 2412
chr18	45357745	45357994	TAT TCT GCC CAT CTT CTT CCT	AAT GTA TTA CTG TGC TCC CGT	2413, 2414
chr18	45358502	45358751	GGA GAC AGC CCA AAC ATA GA	ACC ACC TGC CAC TGT ATA AAT	2415, 2416
chr18	45362379	45362628	AGC AAT GGT GAA GTT CTG GAT	AAT TCT TCT TCT GGT GCA AGG	2417, 2418
chr18	45397588	45397837	CTG GTC AGT GAG AGA AGG GAA	TTG CCC TTT GAA CTG TTG ATC	2419, 2420
chr18	45864183	45864432	TTT CTC CAC TGG CAT GAA CT	AAG CAC ACT AAG GCC TGA TAA	2421, 2422
chr18	46464382	46464631	CAT GAT CAC AAT TCC AAG CCA	TCA GTA TCC ATT CAG CAT CCA	2423, 2424
chr18	46473428	46473677	ACC CAG TCA AGT TAC AGT CTT	TAA CCG AAG CCC ATA CTC TG	2425, 2426
chr18	46474545	46474794	TGT AAA GCA TAT CAA GGG AAC G	TCC TTA CTC CAG ATA CCC GAT	2427, 2428
chr18	46481797	46482046	TGC AGA GAT ATG TTC CCG TAT	TCT GGC TTC TTT CTT GGA GAG	2429, 2430
chr18	46483016	46483265	AGA AGA CAG TAC AAG GAA GGC	GCA ACA TTC ATT TCA TCC TGC	2431, 2432

FIGURA 2 (Página 76 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	46589014	46589263	TGT TTG CCA TTT GTT CTC CTC	CAT CAC GAC ATC CAT TTC CAC	2433, 2434
chr18	46599847	46600096	TTG AAG GCA AGA GAA GTT TGG	GTG GTT ATT ATC GGT GGG TGA	2435, 2436
chr18	46601866	46602115	GCC AAG GAA ATG TAG GGA AAG	CTG CCA TTC CTT GTT TCC AA	2437, 2438
chr18	46983278	46983527	AAC CTT CAC ACC TAG AGA CAG	ATT TGG ACT TGA AGC AGC CT	2439, 2440
chr18	47013103	47013352	GCA TAA CAG GGA AAG TCA CCT	CTG TAT TCT TTG TCC ACC ACC	2441, 2442
chr18	47016802	47017051	AGG ATG TTA GTG GTT TGG GTA	GAC AGG ACA CCT TGG ATT GAT	2443, 2444
chr18	286722	286971	TCT GAC ACT GAC CTT CAA CT	GAG TAA TTC CCC CGA TGC AG	2445, 2446
chr18	298393	298642	GAA ACA TTG CTT TCC CTC CA	TGA GAA TCA TTG AGC CAA ACC	2447, 2448
chr18	338127	338376	TTC CAC ACA TCT CTT CTC CG	AAT TGT GAG CGT TAG AGT GC	2449, 2450
chr18	340427	340676	GGG AGC CTT GAA AAC CTG AA	CCA GTG GGT CTT AAC ATT GAG	2451, 2452
chr18	387135	387384	ATT GGT AGC GTT GTC AGC A	AAA AGG CTA GTA GAG GGT GC	2453, 2454
chr18	391175	391424	TTC CTG CAT CTT GTA GAC CC	TCG CTG AAG AAC TGA GAC AC	2455, 2456
chr18	434440	434689	GGG CTA ATG TTT TGC TTC CA	GGG AAG TGA TTG GAG AGA GG	2457, 2458
chr18	457527	457776	TGT TGA TTA GAG CTT CCC CC	CCG CTT GGT ATA GAG TGC TG	2459, 2460
chr18	460384	460633	AGA GGT TTT CTT CCC CGT G	TTG AGG TTG TCA GGA AAG CT	2461, 2462
chr18	469281	469530	TAG TGC CCT CTA TTG TGC CT	TCT TGG GAA AGG GTC ATT CT	2463, 2464

FIGURA 2 (Página 77 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	572716	572965	ACT GCT GGA CTT TGA AAT GC	TCT CTT CCA TGC ACT CCA C	2465, 2466
chr18	598352	598601	CAA ACA GTG AGA TGT GGC TG	GAT CTG ACC CTC TGC TCA C	2467, 2468
chr18	615413	615662	TTG CTT CCT GAA AAC TGG TTC	CCT GAA AGA TGC ATG GTT GG	2469, 2470
chr18	618280	618529	ATT CCA ATC ACG TCT CTG CA	GCC ACA GAA CAA CCA GAT TC	2471, 2472
chr18	901111	901360	ACA ATC TCA CAG CCT GGA AA	TGG GGT TAA GAG CTC AAG AG	2473, 2474
chr18	939383	939632	TCA GAT GGG TGA GGT TCT TG	AGT GTG GAT GAC TTC TGC AA	2475, 2476
chr18	26321283	26321532	CTG CTC CTT CCC TCC AAT TA	GCC CCA TTA TCC TCC TTT GT	2477, 2478
chr18	26337865	26338114	AAA TGC CAG TCC TGT AAA GG	CAA ATC AGA CCC ACT AAG CAC	2479, 2480
chr18	26345717	26345966	TGT CCC ATT GCT TAG GAA GT	TGT TTT GGA CTG CTT CAC TC	2481, 2482
chr18	26365387	26365636	TGT GTG ATC CAG AGA CCC TA	ATT ATC ATG CTC ACT CCT CCA	2483, 2484
chr18	26367518	26367767	ACC AAT GTA GAC TTA GCG GG	GAC ATA GCA CGG GAG GAG TA	2485, 2486
chr18	26392500	26392749	ACT CTC ATA TTG CCC CAC TT	GCT AGT GGC GTT TTA GGA AA	2487, 2488
chr18	26406499	26406748	CCA GGG ATT GAT GTA CTG GT	TCG CTT GGA AGT CAT AGC C	2489, 2490
chr18	26711590	26711839	AAT TCT GGT CTA TCT GGC GT	CAG AGC TGC TTT GAA GAT AAT CC	2491, 2492
chr18	26729342	26729591	GCC AGC CCT TTT CAC ATA TT	GAA GCC TGA TAG ATG TGC CT	2493, 2494
chr18	26733981	26734230	AAC TAC ACC ATC CCC TGT TT	TAC CTC TGC CTC CAA TTG TC	2495, 2496

FIGURA 2 (Página 78 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	26739336	26739585	CCA TTT CAA ACA TGC TGG TC	CCC ATG TAG ACA AAG TGC TT	2497, 2498
chr18	26750685	26750934	AGA TTA TAA GAA GGC AGG GAA C	GGC AGG TTT GTC TTA CAG TT	2499, 2500
chr18	26752487	26752736	GTA GAG GGC TTA AAA CAT GTC C	TGT GAG ATT GCA TTC CCC TT	2501, 2502
chr18	26757573	26757822	ACA AGA ACA CAG TCG TTA AGC	CGG GTC AGA GAA AGA TCA GG	2503, 2504
chr18	27244230	27244479	TCT CTC CTT CAC TCC CTT CA	AAA CAT TTG TAA CCA CTC CCT G	2505, 2506
chr18	35076347	35076596	TGT CCA CCC CTC TTT GAT TG	CCT GTA ATA TGG GAC TCC TGG	2507, 2508
chr18	35147912	35148161	TTT AGC TTC TCC TGC CTT TG	CCA AAC CAC ACA CAC AAA CT	2509, 2510
chr18	35282655	35282904	AGA AGC AAT TCA CCA GGT CA	AGG AGA AGG ACA TTT CAC AGG	2511, 2512
chr18	35292141	35292390	TGG AGT CAG AAG TGT GTG TT	AGG CCG ATA AGA CAA GGT TC	2513, 2514
chr18	35304247	35304496	TCT GGT GTC AAA GCT TAG GG	GTT TCC CAT AGA GCC CTG G	2515, 2516
chr18	35311302	35311551	TGC CGA TGA TGT GTG TTT TG	CTC CAC TCT CTC CAA CCA AC	2517, 2518
chr18	36463709	36463958	TGT CCC TTC CTA ATC CCA AA	AAA CTG TGA AAG GAC GAG GA	2519, 2520
chr18	36473033	36473282	AGG ATG TTT AAG TTG CAG CA	TCC CTT GCT TTT GTA CCA GG	2521, 2522
chr18	36475403	36475652	TAT GCA GTT TTA CCC CCT CC	CAT GTG TGT ACT GTG CCT CA	2523, 2524
chr18	36479145	36479394	TTC TGT GTG GTC TCC TCT TG	TCT TTC ACT GTC ACT ATG GGG	2525, 2526
chr18	36482038	36482287	ATG GAG GGA CAA GTG AGA CA	AAA TGC AGC TTC CCA ACA TC	2527, 2528

FIGURA 2 (Página 79 de 80)

cromosoma	inicio	fin	cebador directo	cebador inverso	N.º de ID de SEC.
chr18	36483959	36484208	GGG GAA CAT GGA GCT GTA AA	GAG ACT TTC TGG AGG ACG AA	2529, 2530
chr18	36485761	36486010	GGA CCC CCT ACC ACA TTT AC	GAA ACG TAA TTT AGT GAC TGG C	2531, 2532
chr18	36487627	36487876	AGA TGG AGA AAT GTG CAG AGA	ATG TGT CTA TTG CTA CCT GTG A	2533, 2534
chr18	36489135	36489384	ATG ACT GCA TCC AAG AGC A	CTC CTT CAT TTT GCT GGT GG	2535, 2536
chr18	36531244	36531493	CAG AAT TTC CAG GCA GTT GT	GGT GAT CAT TTG TCT GCA CA	2537, 2538
chr18	36554006	36554255	GAA TCC AGA AGC TCA GTC CTT	TGA AGG GAT GAA GGC AGA AG	2539, 2540
chr18	36558050	36558299	AGC CCT GGA ATC TTG ACA TT	ATT GTG TTG TCC TTC CGT TT	2541, 2542
chr18	36569619	36569868	GTG CAT TAT ACG GAT GGC C	CTG AAG CAT CAC TGG CAT TG	2543, 2544
chr18	1017928	1018177	GGT AGA GGG TCC TGT GAT TC	AAG CTT GTA GTC TGG GTA GC	2545, 2546
chr18	241538	241787	GTA ACT GCT AGC CAC TGA GT	TCC CTC TGT ACT ATG TAG CAT G	2547, 2548
chr18	242831	243080	GCC TTT TTG GGA ATC CTA GT	TTC ATT TCC CTT TGT TGC CC	2549, 2550

FIGURA 2 (Página 80 de 80)

FIG 3

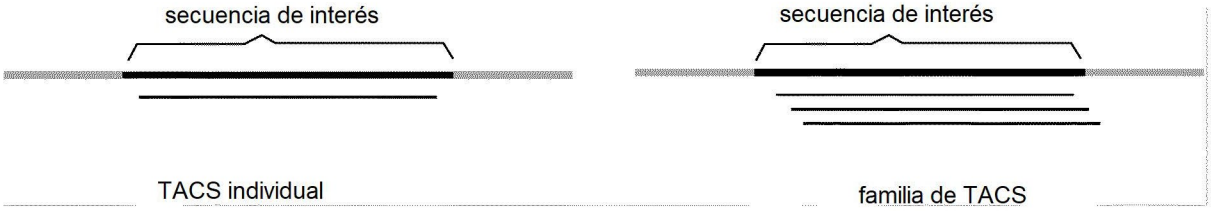

secuencia de interés
TACS individual
secuencia de interés
familia de TACS

FIG 4

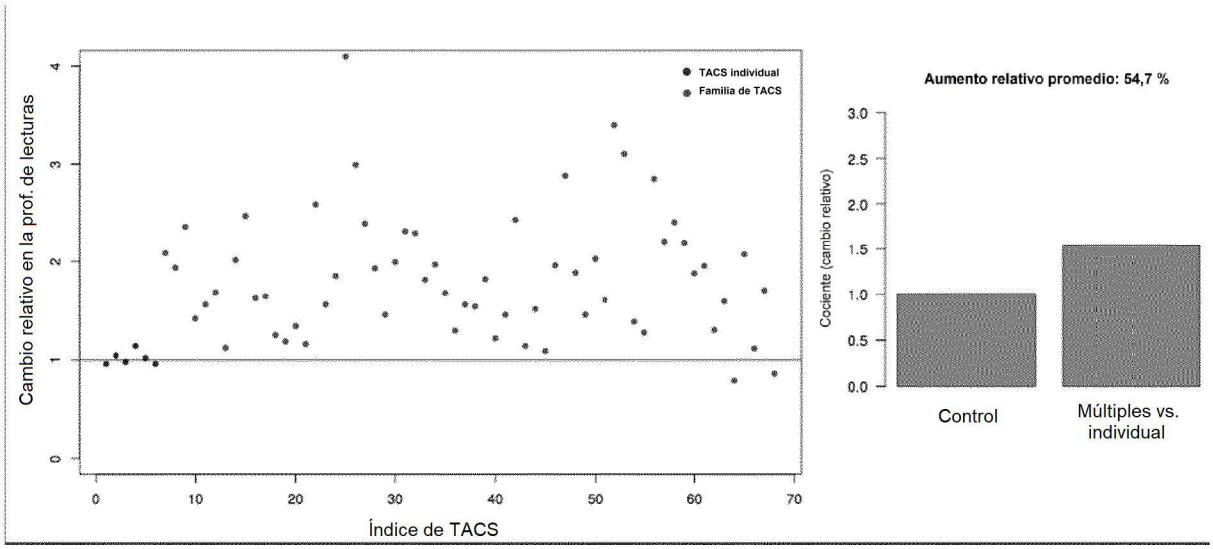

TACS individual
Familia de TACS
Cambio relativo en la prof. de lecturas
Índice de TACS
Aumento relativo promedio: 54,7 %
Cociente (cambio relativo)
Control
Múltiples vs. individual

FIG 5

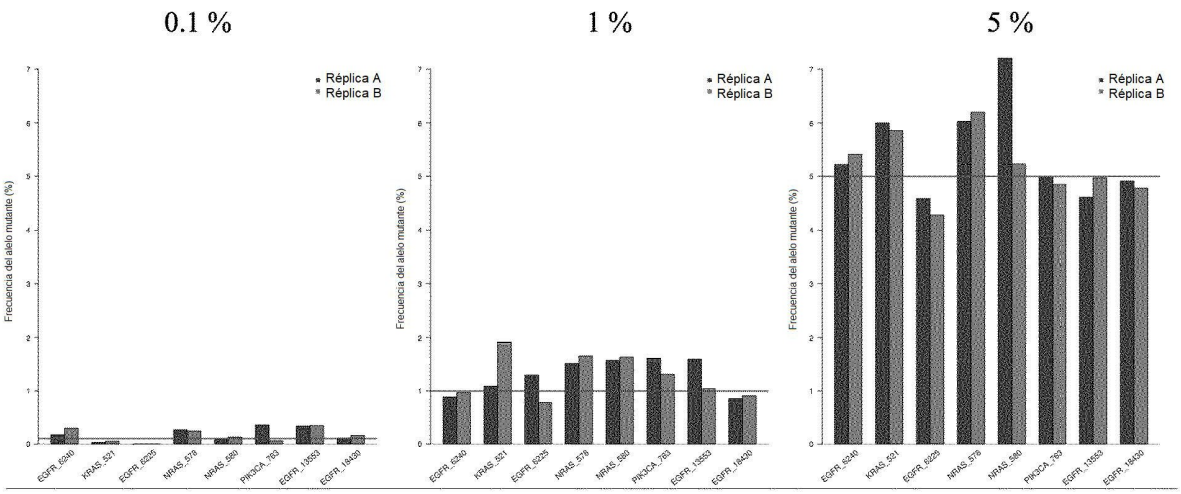

0.1 %
1 %
5 %
Réplica A
Réplica B
Frecuencia del alelo mutante (%)
EGFR_6240
KRAS_531
EGFR_6225
NRAS_578
NRAS_580
PIK3CA_763
EGFR_13553
EGFR_18430

FIG 6

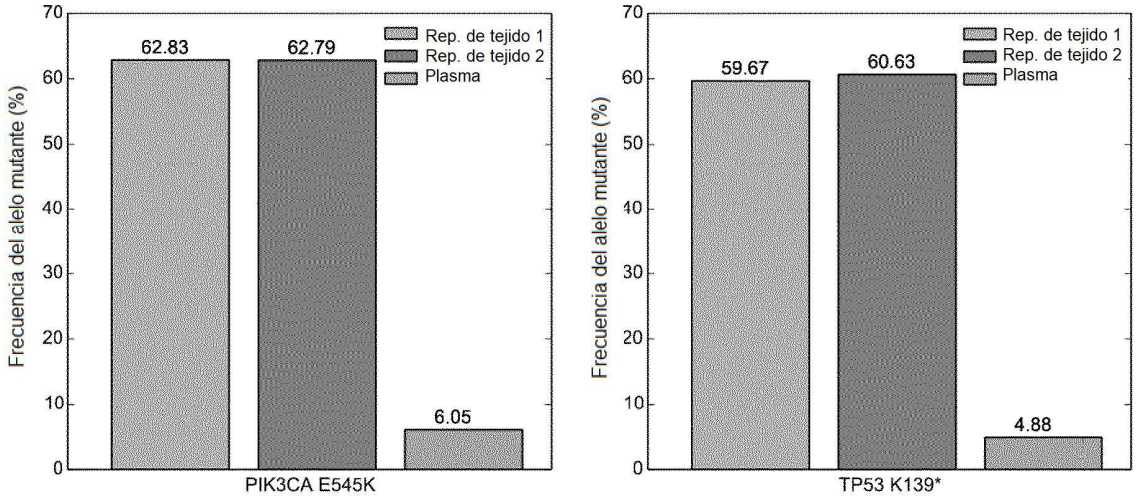

Frecuencia del alelo mutante (%)
62.83
62.79
6.05
Rep. de tejido 1
Rep. de tejido 2
Plasma
PIK3CA E545K
59.67
60.63
4.88
TP53 K139*

FIG 7

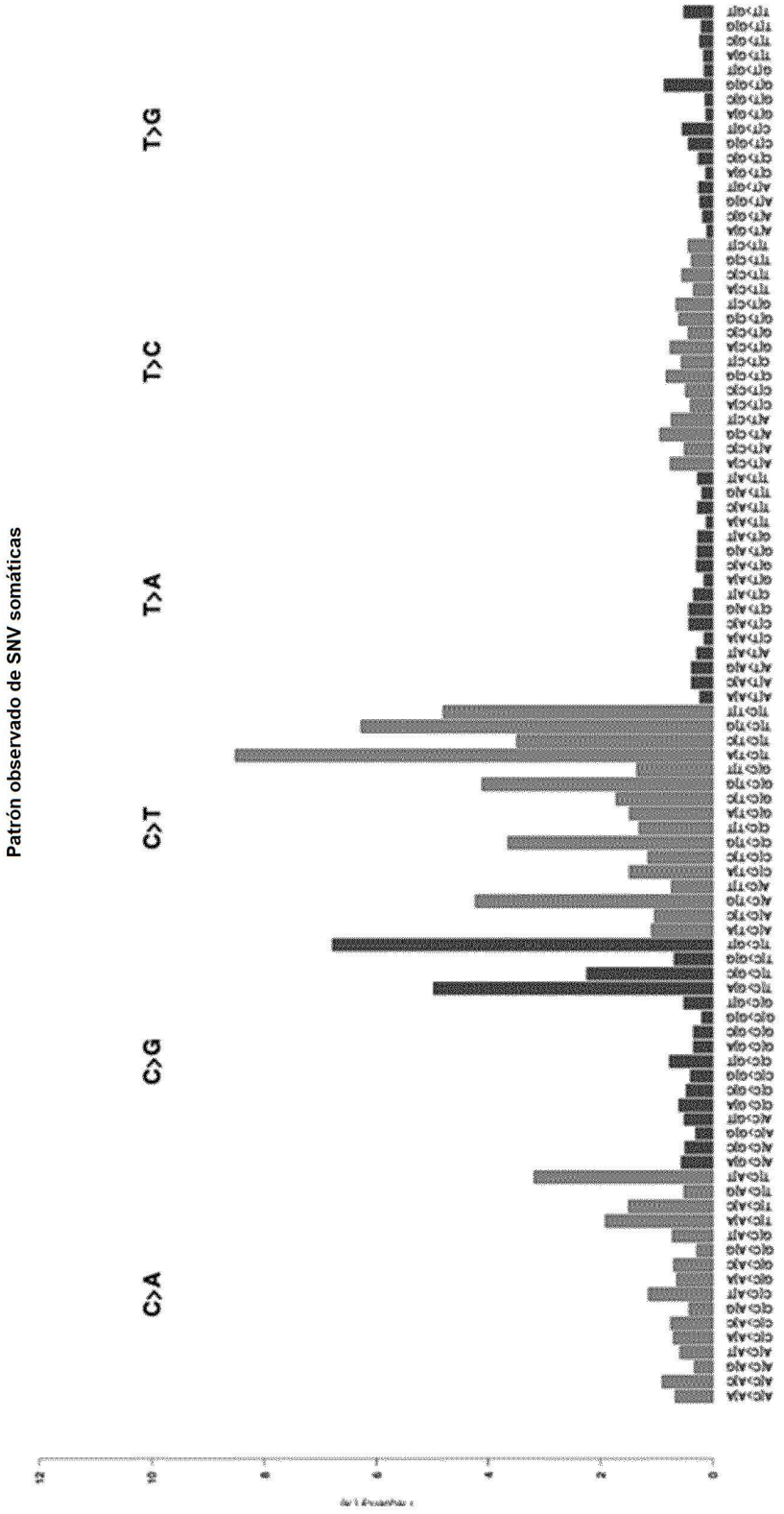


FIG 8

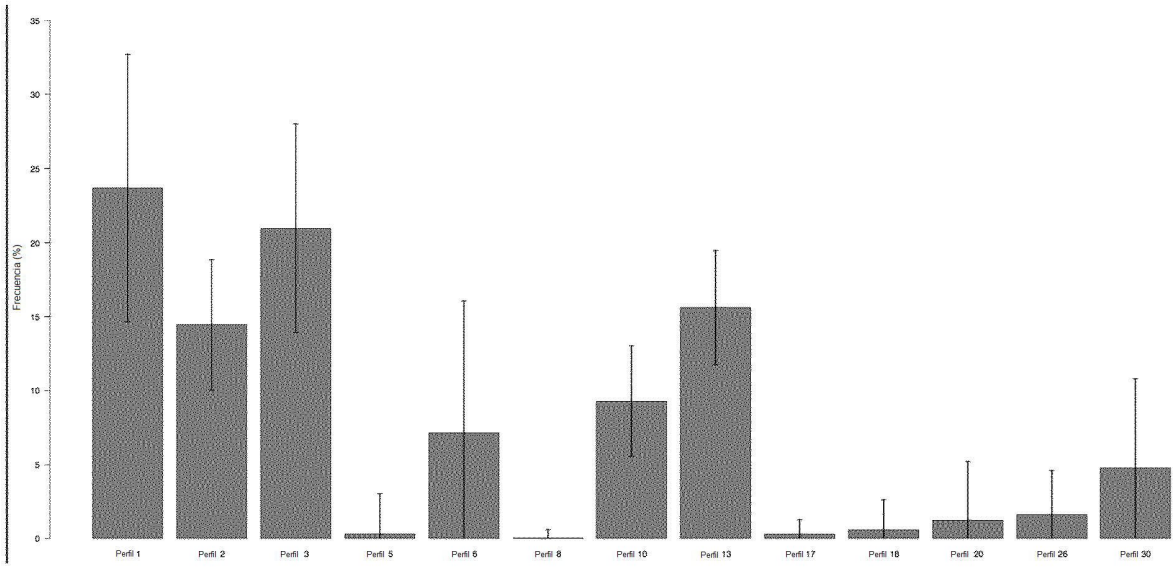

Frecuencia (%)
0
5
10
15
20
25
30
35
Perfil 1
Perfil 2
Perfil 3
Perfil 5
Perfil 6
Perfil 8
Perfil 10
Perfil 13
Perfil 17
Perfil 18
Perfil 20
Perfil 26
Perfil 30

FIG 9

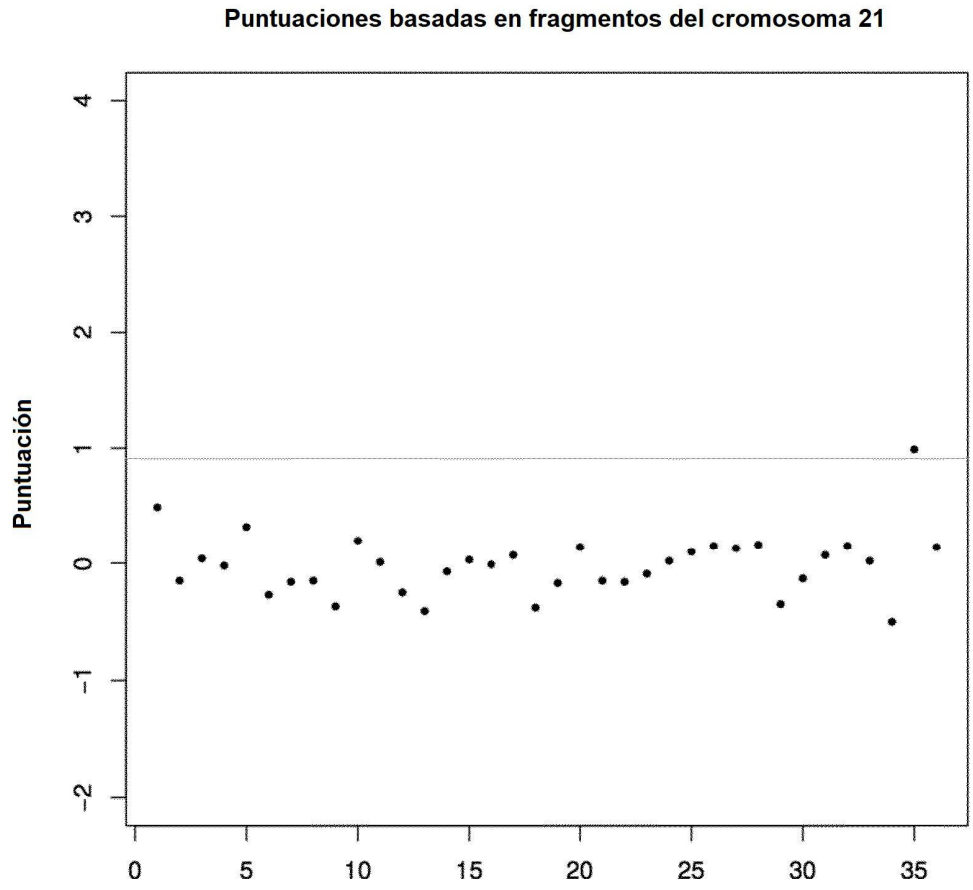

Puntuaciones basadas en fragmentos del cromosoma 21
Puntuación
4
3
2
1
0
−1
−2
0
5
10
15
20
25
30
35

FIG 10

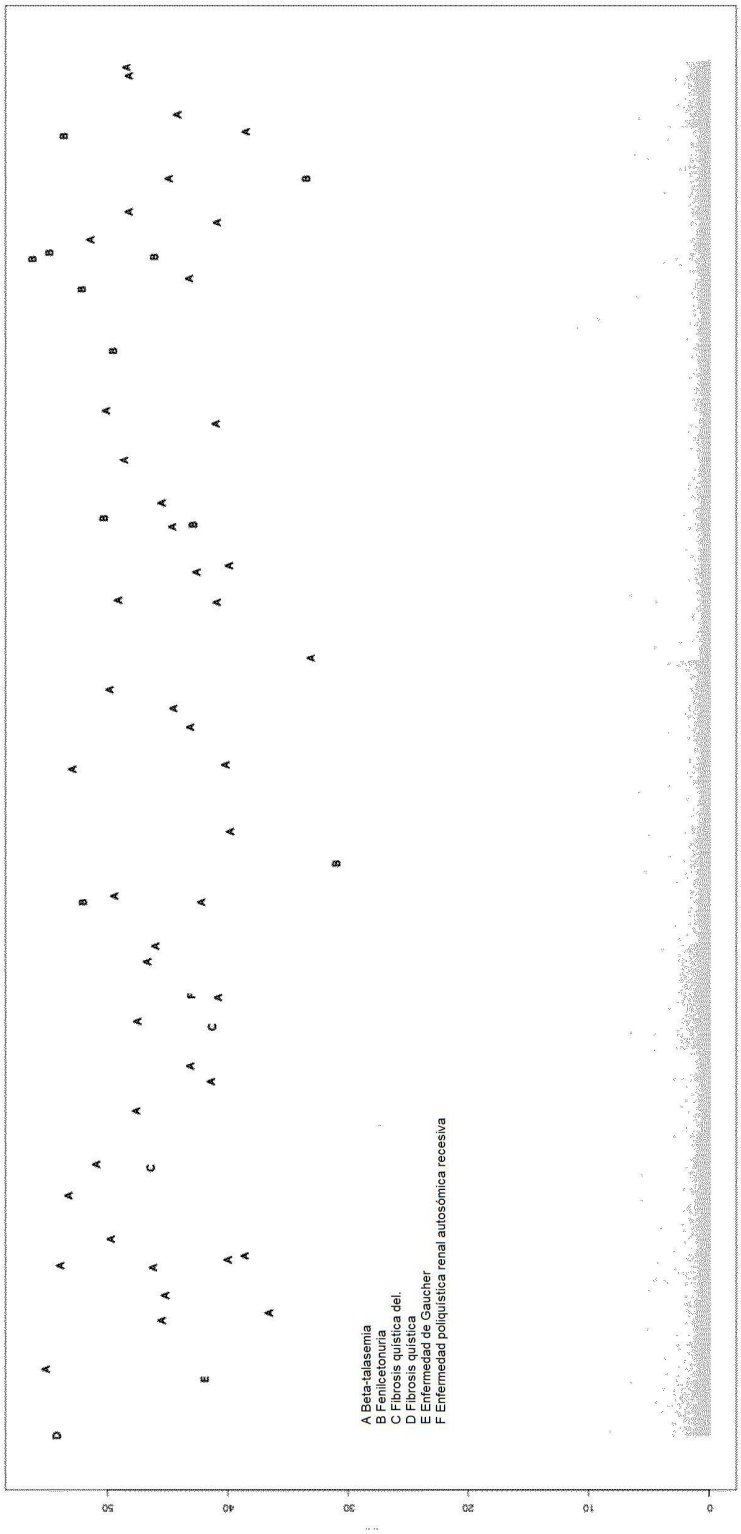

A Beta-talasemia
B Fenilcetonuria
C Fibrosis quística del.
D Fibrosis quística
E Enfermedad de Gaucher
F Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva
0
10
20
30
40
50

FIG 11

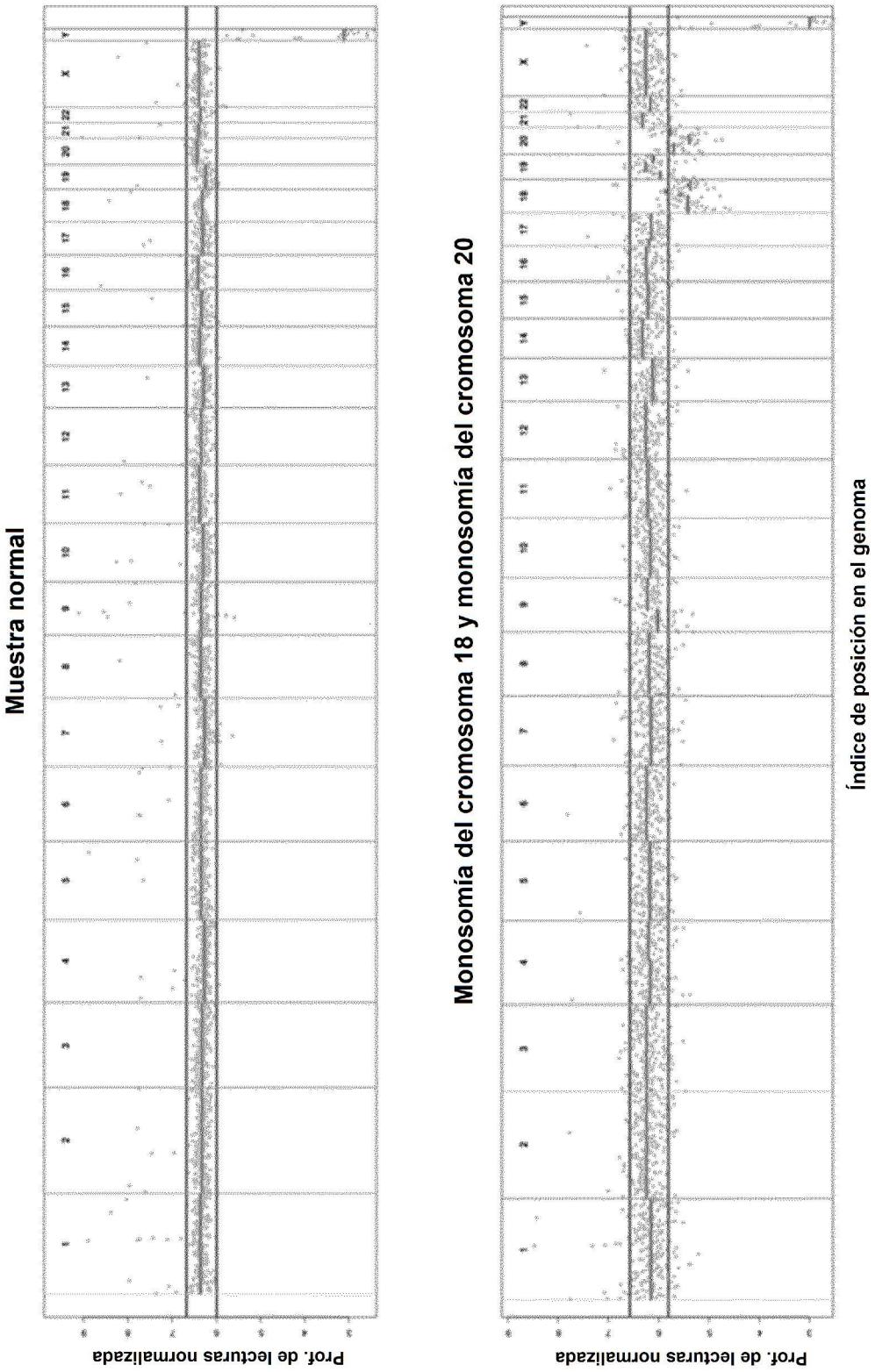

Muestra normal
Monosomía del cromosoma 18 y monosomía del cromosoma 20
Prof. de lecturas normalizada
Prof. de lecturas normalizada
Índice de posición en el genoma

FIG 12

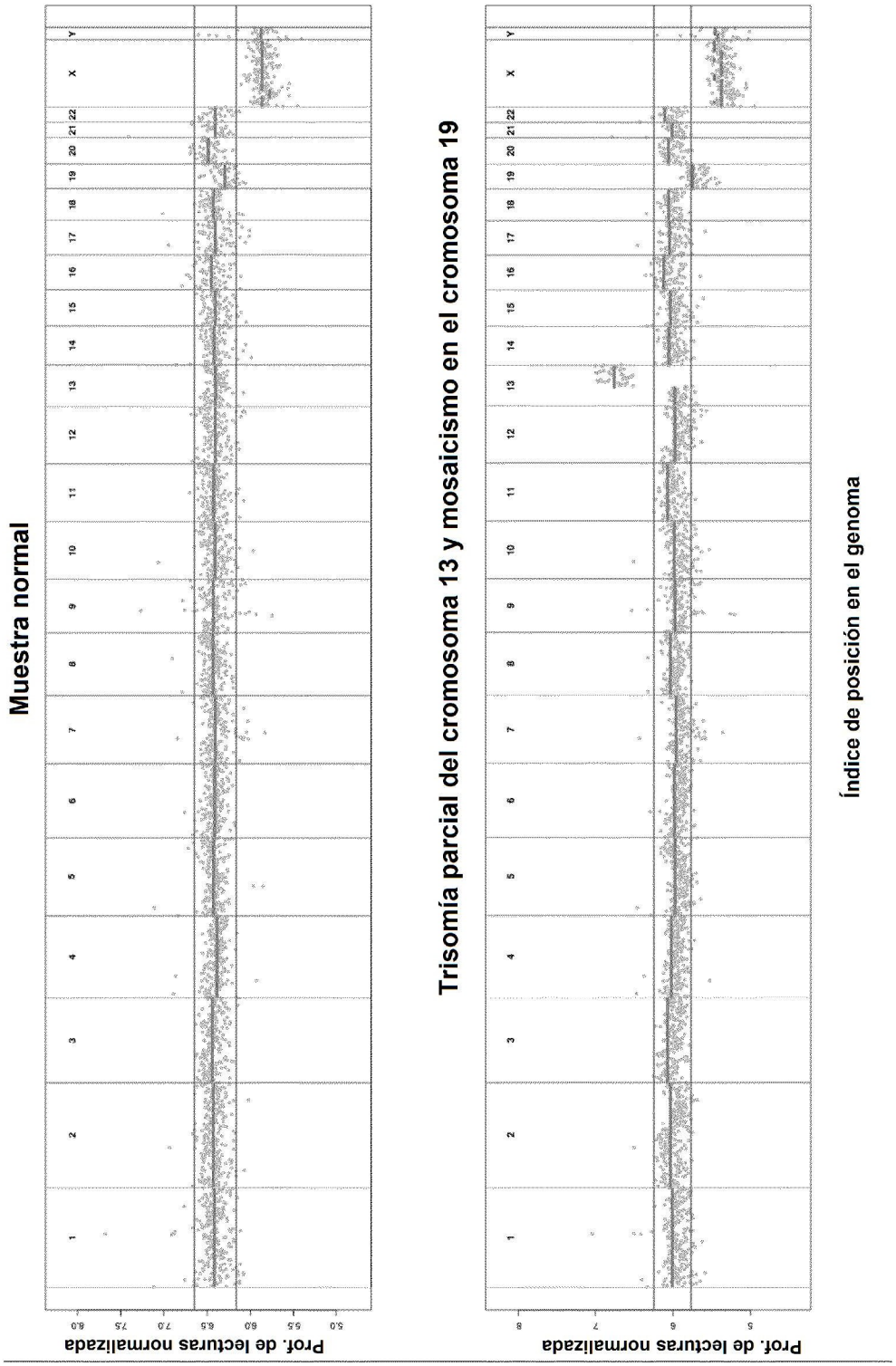

Muestra normal
Trisomía parcial del cromosoma 13 y mosaicismo en el cromosoma 19
Prof. de lecturas normalizada
Índice de posición en el genoma

FIG 13

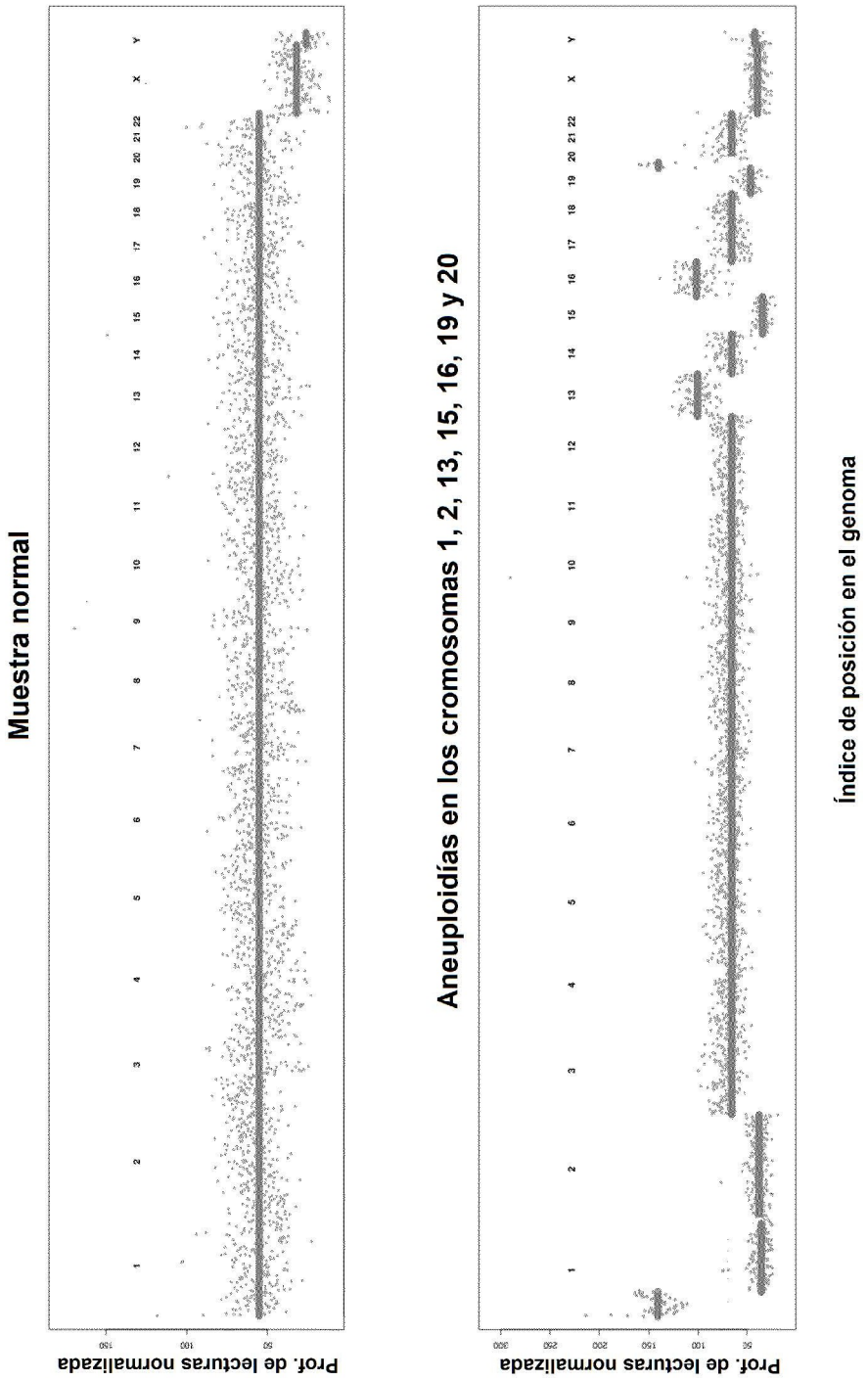

Muestra normal
Aneuploidías en los cromosomas 1, 2, 13, 15, 16, 19 y 20
Prof. de lecturas normalizada
Índice de posición en el genoma

FIG 14

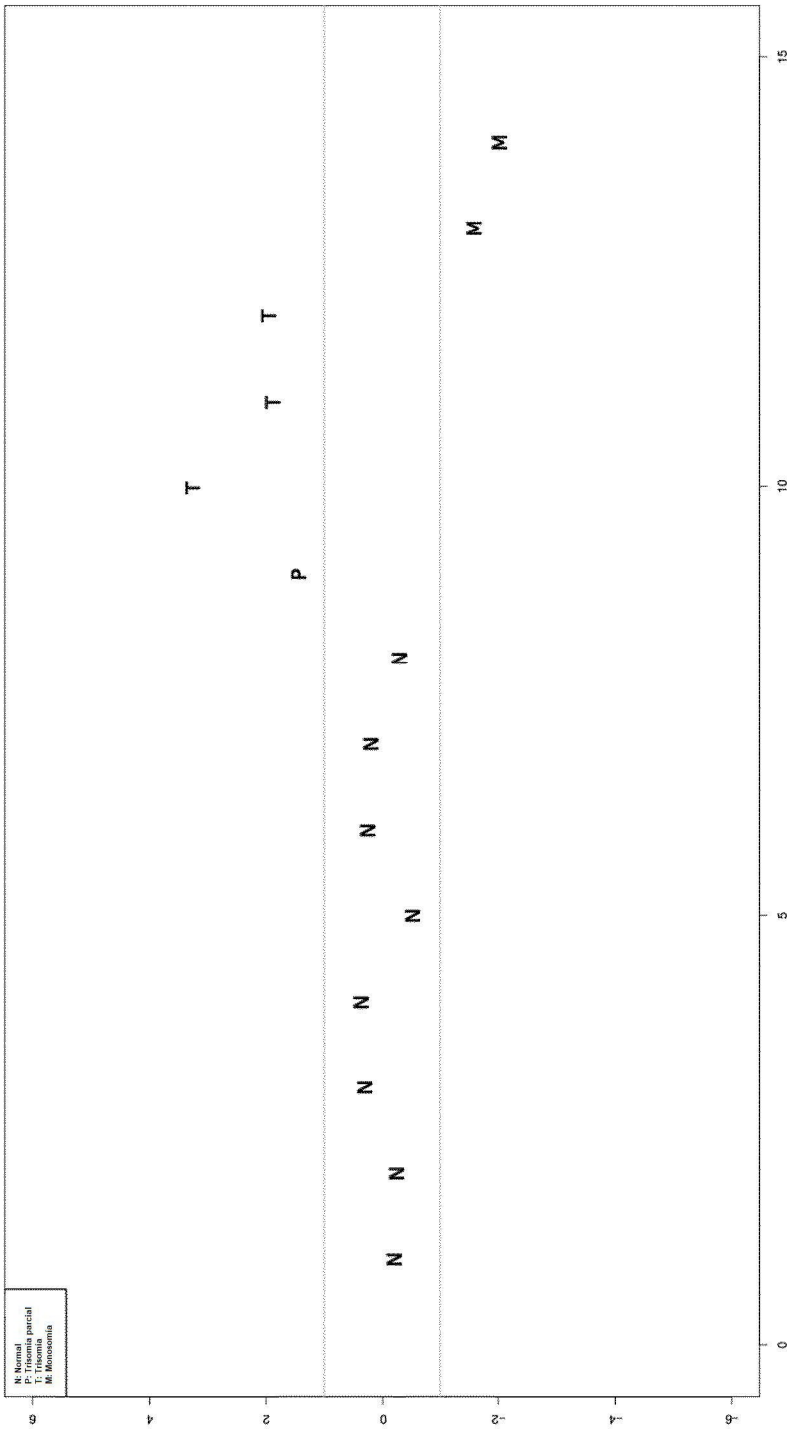

N: Normal
P: Trisomía parcial
T: Trisomía
M: Monosomía
6
4
2
0
-2
-4
-6
0
5
10
15

FIG 15

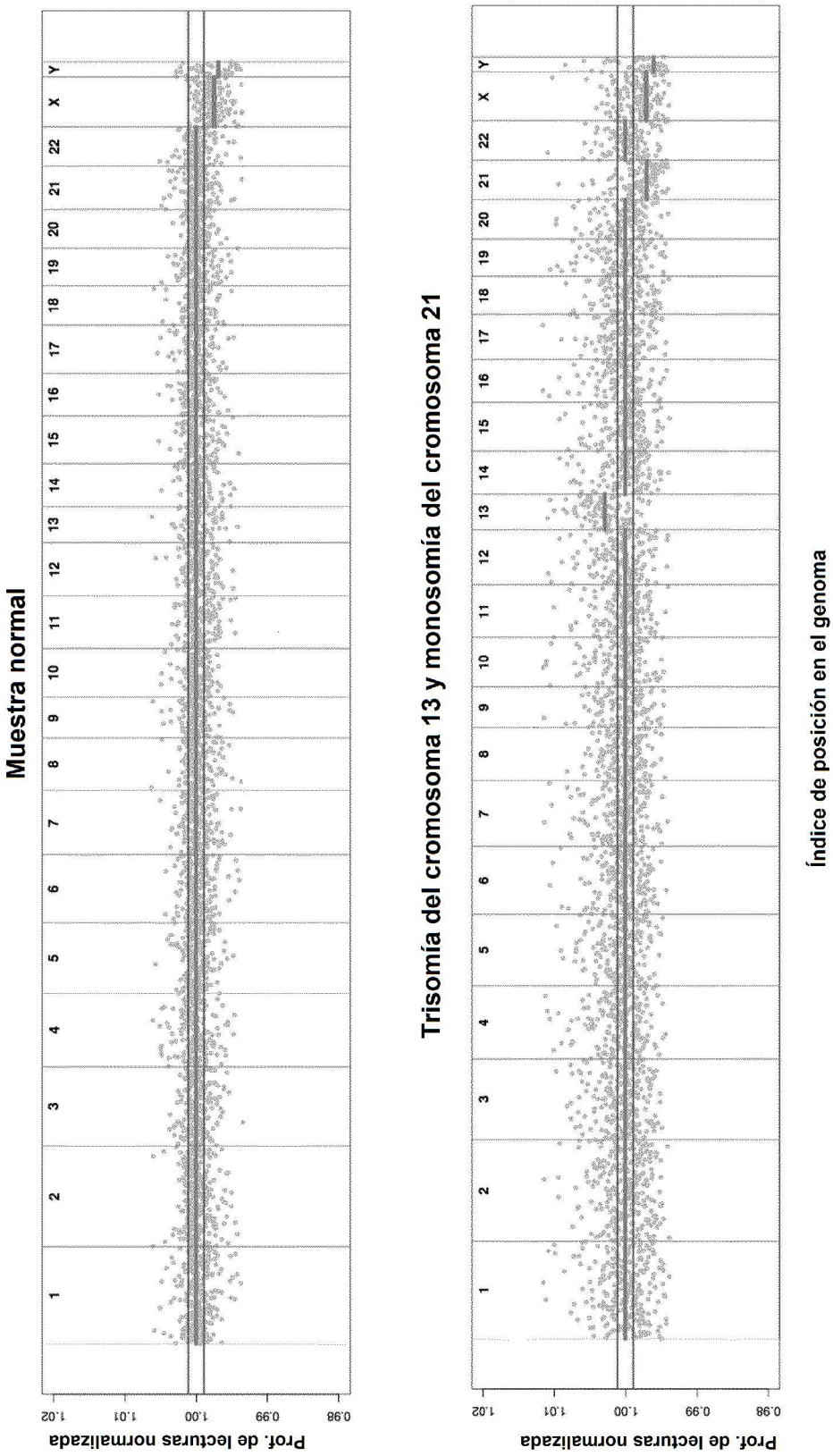

Muestra normal
Trisomía del cromosoma 13 y monosomía del cromosoma 21
Prof. de lecturas normalizada
0.98
0.99
1.00
1.01
1.02
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X
Y
Índice de posición en el genoma

FIG 16

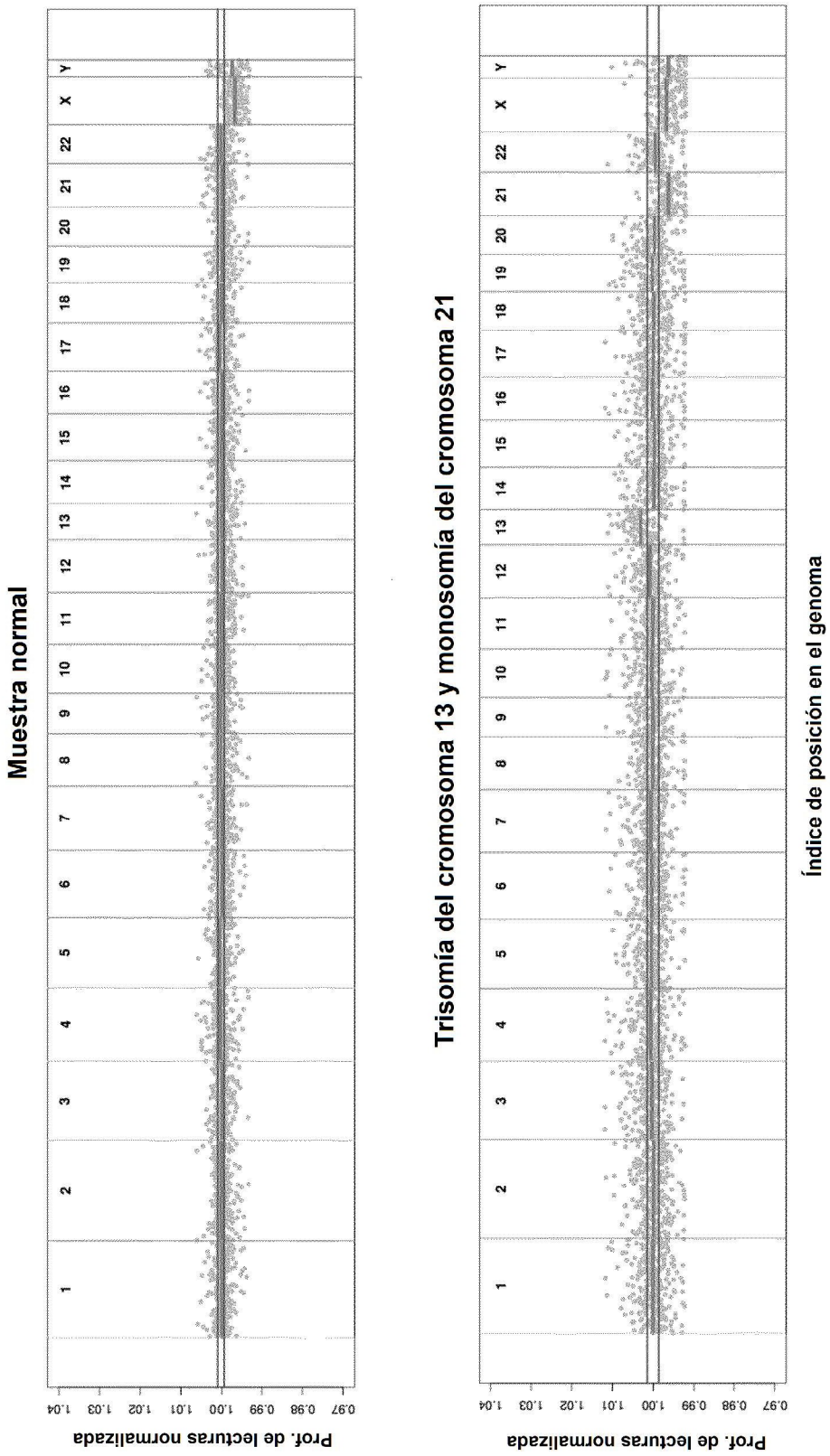

Muestra normal
Trisomía del cromosoma 13 y monosomía del cromosoma 21
Prof. de lecturas normalizada
Índice de posición en el genoma
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X
Y
0.97
0.98
0.99
1.00
1.01
1.02
1.03
1.04

FIG 17

cromosoma	inicio	fin	gen
chr1	115256347	115256588	NRAS
chr1	115256398	115256647	NRAS
chr1	115256410	115256649	NRAS
chr1	115256442	115256691	NRAS
chr1	115256467	115256726	NRAS
chr1	115256470	115256715	NRAS
chr1	115258538	115258778	NRAS
chr1	115258570	115258813	NRAS
chr1	115258607	115258846	NRAS
chr1	115258659	115258901	NRAS
chr3	178916725	178916970	PI3KCA
chr3	178916766	178917010	PI3KCA
chr3	178916782	178917028	PI3KCA
chr3	178916822	178917068	PI3KCA
chr3	178917417	178917566	PI3KCA
chr3	178917417	178917618	PI3KCA
chr3	178917420	178917590	PI3KCA
chr3	178917420	178917604	PI3KCA
chr3	178921331	178921578	PI3KCA
chr3	178921339	178921585	PI3KCA
chr3	178921347	178921596	PI3KCA
chr3	178921364	178921608	PI3KCA
chr3	178927888	178928114	PI3KCA
chr3	178927898	178928114	PI3KCA
chr3	178927974	178928182	PI3KCA
chr3	178935873	178936102	PI3KCA
chr3	178935930	178936133	PI3KCA

chr3	178935944	178936197	PIK3CA
chr3	178935995	178936197	PI3KCA
chr3	178936030	178936279	PI3KCA
chr3	178951914	178952159	PI3KCA
chr3	178951915	178952140	PI3KCA
chr3	178951921	178952140	PI3KCA
chr3	178951921	178952159	PI3KCA
chr3	178951948	178952109	PIK3CA
chr3	178952004	178952152	PIK3CA
chr3	178952010	178952109	PIK3CA
chr3	178952109	178952152	PIK3CA
chr7	55241468	55241710	EGFR
chr7	55241542	55241789	EGFR
chr7	55241576	55241746	EGFR
chr7	55242269	55242500	EGFR
chr7	55242272	55242520	EGFR
chr7	55242280	55242532	EGFR
chr7	55242319	55242558	EGFR
chr7	55242332	55242584	EGFR
chr7	55242505	55242271	EGFR
chr7	55248852	55249080	EGFR
chr7	55248896	55249120	EGFR
chr7	55248933	55249182	EGFR
chr7	55248937	55249187	EGFR
chr7	55248961	55249208	EGFR
chr7	55259335	55259571	EGFR
chr7	55259337	55259586	EGFR
chr7	55259356	55259602	EGFR
chr7	55259368	55259570	EGFR
chr7	55259391	55259640	EGFR

Fig. 17 cont.			
cromosoma	inicio	fin	gen
chr12	25378488	25378688	KRAS
chr12	25378503	25378751	KRAS
chr12	25378546	25378778	KRAS
chr12	25378554	25378783	KRAS
chr12	25380153	25380359	KRAS
chr12	25380166	25380337	KRAS
chr12	25380167	25380326	KRAS
chr12	25380167	25380359	KRAS
chr12	25398080	25398329	KRAS
chr12	25398145	25398394	KRAS
chr12	25398153	25398397	KRAS
chr12	25398159	25398408	KRAS
chr12	25398186	25398433	KRAS