



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 323 161**

(51) Int. Cl.:
C12Q 1/68 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01200042 .8**
(96) Fecha de presentación : **23.06.1995**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1091004**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **11.04.2001**

(54) Título: **Detección, identificación y diferenciación simultáneas de especies de Mycobacterium utilizando un ensayo de hibridación.**

(30) Prioridad: **24.06.1994 EP 94870106**
07.04.1995 EP 95870032

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.07.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.07.2009

(73) Titular/es: **Innogenetics N.V.**
Industriepark Zwijnaarde, 7 - Box 4
9052 Ghent, BE

(72) Inventor/es: **Jannes, Geert;**
Rossau, Rudi y
Van Heuverswyn, Hugo

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 323 161 T3

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

DESCRIPCIÓN

Detección, identificación y diferenciación simultáneas de especies de *Mycobacterium* utilizando un ensayo de hibridación.

La presente invención se refiere a sondas de ácido nucleico derivadas de la región espaciadora entre los genes 16S y 23S de ácido ribonucleico ribosómico (rRNA), a utilizar para la detección específica de especies de *mycobacterium* en una muestra biológica por un procedimiento de hibridación, así como a iniciadores de ácido nucleico a utilizar para la amplificación de dicha región espaciadora de organismos eubacterianos en una muestra biológica. La presente revelación se refiere también a nuevas secuencias de región espaciadora de las cuales pueden derivarse dichas sondas o dichos iniciadores.

Desde el advenimiento de la reacción en cadena de la polimerasa y algunas otras técnicas de amplificación de ácido nucleico, el impacto de la tecnología de sondas de DNA en el diagnóstico de micro-organismos en muestras biológicas de todo tipo está aumentando. Por ser a menudo más específico y potencialmente más sensible -si se utiliza un sistema adecuado de amplificación y/o detección- el enfoque de las sondas de DNA puede reemplazar con el tiempo las técnicas de identificación convencionales.

La fiabilidad de los ensayos basados en ácido nucleico depende esencialmente de la sensibilidad y especificidad de las sondas y/o iniciadores utilizados. Así, la piedra angular de este tipo de ensayo es la identificación de secuencias de ácido nucleico que sean exclusivas par el grupo de organismos de interés.

La mayoría de los ensayos basados en ácido nucleico descritos en la bibliografía y/o disponibles comercialmente apuntan a la detección de solamente un organismo particular en una muestra biológica. Dado que la mayoría de las muestras biológicas pueden contener usualmente una gran diversidad de micro-organismos clínicamente relevantes, tienen que realizarse una multitud de ensayos separados para detectar todos los organismos relevantes posiblemente presentes. Este enfoque sería muy costoso y laborioso, y consumiría mucho tiempo. Por consiguiente, el número de ensayos realizados actualmente en la mayoría de los laboratorios de diagnósticos rutinarios sobre una muestra particular se restringe a la detección de sólo un pequeño número de los organismos más relevantes. Por consiguiente sería extremadamente conveniente tener acceso a un sistema que permita la detección rápida, fácil y simultánea de una multitud de organismos diferentes. Cuanto mayor fuese el número de organismos que puedan escrutarse en el mismo ensayo, tanto más eficaz en costes sería el procedimiento.

Como se ha expuesto en documentos publicados anteriormente, la región espaciadora situada entre el gen 16S de rRNA y el gen 23S de rRNA, a la que se hace referencia también como el espaciador interno transcrito (ITS), es una región diana ventajosa para el desarrollo de sondas para detección de organismos patógenos de origen bacteriano (Solicitud Internacional WO 91/16454; Rossau *et al.*, 1992; documento EP-A 0 395 292).

Una de sus ventajas más apreciadas es que secuencias exclusivas de una gran diversidad de taxones bacterianos pueden encontrarse en un área muy limitada del genoma bacteriano. Esta característica permite un diseño ventajoso de "paneles-sonda" que permite la detección simultánea de una serie de organismos posiblemente presentes en un tipo particular de una muestra biológica. Además, al estar flanqueados por secuencias nucleotídicas conservadas cuasi-universalmente -localizadas más particularmente en la parte 3' del gen 16S de rRNA y la parte 5' del gen 23S de rRNA respectivamente- casi todos los espaciadores pueden amplificarse simultáneamente con una serie limitada de iniciadores de amplificación. Alternativamente, series específicas de iniciadores pueden derivarse de las secuencias espaciadoras propiamente dichas, permitiendo de este modo amplificaciones específicas de especie o grupo.

La región espaciadora 16S-23S de rRNA es un tramo relativamente corto (aproximadamente 200 a 1000 pares de bases) de DNA presente en una o múltiples copias en el genoma de casi todos los organismos eubacterianos. Si están presentes copias múltiples en el genoma de una sola bacteria, estas copias pueden ser idénticas (como sucede muy probablemente en algunas especies de *Neisseria*) o pueden diferir unas de otras (como sucede para *E. coli*). Esta diferencia puede estar limitada a un pequeño número de nucleótidos, pero también pueden estar presentes delecciones e inserciones de longitud considerable.

Hasta ahora, se han descrito y están disponibles públicamente sondas espaciadoras para un número limitado de organismos, muchos de los cuales se describieron en la Solicitud Internacional WO 91/16454. Como se ha descrito arriba, sería muy ventajoso poder detectar simultáneamente un panel de organismos patógenos; v.g. un panel de organismos patógenos presentes posiblemente en el mismo tipo de muestra biológica, o un panel de organismos patógenos causantes posiblemente del mismo tipo de síntomas de enfermedad, que son difíciles de diferenciar clínica y/o bioquímicamente, o un panel de organismos pertenecientes al mismo taxón. A fin de hacer los diferentes paneles lo más completos posible, se requieren sondas o series de sondas adicionales localizadas en la región espaciadora y que permitan la identificación de al menos los grupos o especies bacterianos siguientes:

- especies de *Mycobacterium*
- especies de *Listeria*
- especies de *Chlamydia*

- especies de *Acinetobacter*
- especies de *Mycoplasma*
- 5 - especies de *Streptococcus*
- especies de *Staphylococcus*
- especies de *Salmonella*
- 10 - especies de *Brucella*
- especies de *Yersinia*
- 15 - especies de *Pseudomonas*

Estas sondas espaciadoras adicionales precisan diseñarse meticulosamente a fin de poder ser utilizadas simultáneamente con al menos otra sonda, en las mismas condiciones de hibridación y lavado, permitiendo la detección de un panel de organismos particular.

Por consiguiente, la finalidad de la presente invención es seleccionar sondas o series de sondas que tienen como diana la región espaciadora 16S-23S de rRNA, y que permiten la detección e identificación de al menos una especie de *Mycobacterium*, y con preferencia más de uno, de los micro-organismos arriba mencionados. Las sondas o series de sondas se seleccionan de tal manera que puedan utilizarse en combinación con al menos otra sonda, preferiblemente procedente también de la región espaciadora 16S-23S de rRNA, en las mismas condiciones de hibridación y lavado, para permitir posiblemente la detección simultánea de varios micro-organismos en una muestra.

Es también un objetivo de la presente revelación proporcionar un método de selección para uso en la selección de dichas sondas espaciadoras o dichas series de sondas espaciadoras.

Es también un objetivo de la presente invención proporcionar un método de hibridación rápido y fiable para detección e identificación de al menos una especie de *Mycobacterium* en una muestra, o para la detección e identificación simultáneas de varios micro-organismos en una muestra.

Es más particularmente un objetivo de la presente invención proporcionar un método de hibridación que permite la detección e identificación simultáneas de una serie de micro-organismos incluyendo al menos una especie micobacteriana, que están posiblemente presentes en un tipo particular de muestra.

Es más particularmente un objetivo de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la posible detección simultánea de micro-organismos incluyendo al menos una especie micobacteriana en una muestra procedente del tracto respiratorio.

Es otro objetivo particular de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la posible detección simultánea de micro-organismos incluyendo al menos una especie micobacteriana en muestra procedente de fluido cerebroespinal.

Es otro objetivo particular adicional de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la posible detección simultánea de micro-organismos incluyendo al menos una especie micobacteriana en una muestra procedente del tracto urogenital.

Es todavía otro objetivo particular de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la posible detección simultánea de micro-organismos incluyendo al menos una especie micobacteriana en una muestra tomada del tracto gastro-intestinal de un paciente.

Es otro objetivo particular de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la posible detección simultánea de micro-organismos en una muestra procedente de alimentos o de muestras ambientales.

Es adicionalmente un objetivo de la presente revelación proporcionar un método para la detección e identificación de un taxón particular en una muestra, o una serie de taxones particulares, siendo dicho taxón o bien un género completo, o un subgrupo dentro de un género, una especie o incluso subtipos dentro de una especie (subespecies, serovars, secuevars, biovars, ...).

Es más particularmente un objetivo de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la detección de especies y subespecies de *Mycobacterium*, más particularmente para la detección de cepas complejas de *M. tuberculosis*, cepas de *Mycobacterium* procedentes del complejo MAIS, *M. avium* y *M. paratuberculosis*, *M. intracellulare* y análogas a *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. gordonae*, *M. ulcerans*, *M. genavense*, *M. xenopi*, *M. simiae*, *M. fortuitum*, *M. malmoense*, *M. celatum* y *M. haemophilum*.

ES 2 323 161 T3

Es también una finalidad de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la detección de cepas de *Mycoplasma*, más particularmente de *M. pneumoniae* y *M. genitalium*.

5 Es también un objetivo de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la detección de cepas de *Pseudomonas*, más particularmente *P. aeruginosa*.

Es también un objetivo de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la detección de especies de *Staphylococcus*, más particularmente *S. aureus* y *S. epidermidis*.

10 Es también un objetivo de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la detección de cepas de *Acinetobacter*, más particularmente *A. baumannii*.

15 Es también un objetivo de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la detección de cepas de *Listeria*, más particularmente *Listeria monocytogenes*.

Es también un objetivo de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la detección de cepas de *Brucella*.

20 Es también un objetivo de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la detección de cepas de *Salmonella*.

Es también un objetivo de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la detección de cepas de *Chlamydia*, más particularmente *C. trachomatis* y *C. psittaci*.

25 Es también un objetivo de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la detección de cepas de *Streptococcus*.

30 Es también un objetivo de la presente invención proporcionar sondas o series de sondas para la detección de cepas de *Yersinia enterocolitica*.

35 Es también un objetivo de la presente invención proporcionar iniciadores que permiten la amplificación específica de la región espaciadora 16S-23S de rRNA para ciertos organismos. Más particularmente, es un objetivo de la presente invención proporcionar iniciadores para la amplificación específica de la región espaciadora de cepas de *Mycobacterium*, *Chlamydia*, *Listeria*, *Brucella* y *Yersinia enterocolitica*.

Es también un objetivo de la presente invención proporcionar nuevas secuencias de regiones espaciadoras 16S-23S de rRNA, de las cuales pueden derivarse sondas espaciadoras o iniciadores útiles.

40 Es también un objetivo de la presente invención proporcionar kits para detección de al menos una especie de *Mycobacterium* en una muestra en los cuales se utilizan sondas y/o iniciadores.

Debe indicarse que para un pequeño número de los micro-organismos arriba mencionados se han publicado ya secuencias espaciadoras en la bibliografía o en bancos de datos accesibles al público.

45 Sin embargo, debe aclararse que las secuencias de región espaciadora expuestas (Figs. 1-103) son nuevas y, en el caso en que dichas secuencias proceden de las mismas especies que aquéllas de las cuales ha sido ya descrita una secuencia espaciadora en la técnica anterior, difieren en cierto grado de las secuencias ya descritas.

50 Además, es el objetivo principal de la presente invención seleccionar, a partir de la recopilación de datos de secuencias en regiones espaciadoras, sondas y series de sondas específicas que permiten la detección e identificación de un panel particular de micro-organismos siendo al menos uno de estos una especie de *Mycobacterium*, se trate de los micro-organismos pertenecientes a un taxón común, o de los micro-organismos posiblemente presentes en el mismo tipo de muestra.

55 El procedimiento de selección está constituido usualmente por una parte teórica y una parte experimental. Ante todo, las diferentes secuencias espaciadoras precisan ser alineadas con las de los "vecinos más próximos" o con las secuencias espaciadoras de otros micro-organismos posiblemente presentes en la misma muestra. Esto requiere por supuesto la determinación de la secuencia de la región espaciadora, como se describe en los ejemplos. A partir de la alineación, pueden definirse regiones de divergencia, a partir de las cuales se diseñan sondas con características de
60 hibridación deseadas, de acuerdo con directrices conocidas por los expertos en la técnica y especificadas con mayor detalle más adelante.

En segundo lugar, las sondas diseñadas precisan ser ensayadas experimentalmente y evaluadas en cuanto a su utilidad en condiciones de hibridación específicas y/o en combinación con otras sondas. El test experimental puede
65 hacerse de acuerdo con cualquier método de hibridación conocido en la técnica, pero un ensayo preferido para el test simultáneo de diferentes sondas en las mismas condiciones es el ensayo de hibridación inversa. Un formato específico para la hibridación inversa de diferentes sondas utilizadas simultáneamente en la presente invención es el LiPA (Line Probe Assay) que se describe más adelante.

En el test experimental, un comportamiento inesperado de hibridación puede indicar en qué momento las sondas se hibridan al ácido nucleico diana, y pueden requerirse adaptaciones específicas de sondas.

Además, la especificidad y sensibilidad de las sondas precisan ser ensayadas con una gran colección de cepas, tanto pertenecientes al taxón a detectar como pertenecientes a otros taxones. Debido a la heterogeneidad del genoma en la región espaciadora, o a la existencia de regiones espaciadoras múltiples con secuencias diferentes en el mismo organismo, es en muchos casos necesario secuenciar regiones espaciadoras de cepas adicionales, o secuenciar regiones espaciadoras adicionales en la misma cepa, y rediseñar las sondas de acuerdo con los nuevos datos de secuencia a fin de obtener una mejor sensibilidad y/o especificidad (véase v.g. el Ejemplo 3). En algunos casos puede ser necesario o preferible utilizar varias sondas para el mismo organismo (véase, v.g., los Ejemplos 2 y 7). Asimismo, después de la secuenciación de la región espaciadora, algunos organismos pueden exhibir una (falta de) interrelación inesperada, lo que puede conducir a una revisión de la clasificación de cepas contraria a los criterios taxonómicos clásicos (véanse, v.g., los Ejemplos 2 y 7).

En conclusión, la parte experimental del procedimiento de selección de sondas es indispensable y complementaria para la parte teórica. El diseño de sondas, especialmente en las condiciones fijadas de la hibridación inversa (las mismas condiciones para cada sonda) no es directo y las sondas tienen que evaluarse meticulosamente antes de poder ser utilizadas en un formato de hibridación inversa. Por ello, las sondas no siempre pueden derivarse simplemente sobre una base teórica a partir de una secuencia génica conocida.

Para el diseño de sondas con características deseadas pueden seguirse las líneas orientativas útiles siguientes.

Dado que la extensión y especificidad de reacciones de hibridación tales como las descritas en esta memoria están afectadas por numerosos factores, la manipulación de uno o más de dichos factores determinará la sensibilidad y especificidad exactas de una sonda particular, tanto si es perfectamente complementaria a su diana como si no lo es. La importancia y el efecto de diversas condiciones de ensayo, explicados adicionalmente en esta memoria, son conocidos por los expertos en la técnica.

En primer lugar, la estabilidad del híbrido de ácido nucleico [sonda: diana] debe seleccionarse de manera que sea compatible con las condiciones del test. Esto puede realizarse por evitación de secuencias largas ricas en A y T, por terminación de los híbridos con pares de bases G:C, y por diseño de la sonda con un valor T_m apropiado. Los puntos iniciales y finales de la sonda deben seleccionarse de tal modo que la longitud y el % de GC den como resultado un valor T_m de aproximadamente 2-10°C más alto que la temperatura a la cual se realizará el ensayo final. La composición básica de la sonda es importante dado que los pares de bases G-C exhiben mayor estabilidad térmica en comparación con los pares de bases A-T debido a enlaces de hidrógeno adicionales. Así pues, una hibridación que implique ácidos nucleicos complementarios de mayor contenido en G-C será estable a temperaturas más altas.

Condiciones tales como la concentración iónica y la temperatura de incubación en las cuales va a utilizarse una sonda deben tenerse también en cuenta en la construcción de una sonda. Es sabido que la hibridación aumentará a medida que aumenta la concentración iónica de la mezcla de reacción, y que la estabilidad térmica de los híbridos aumentará con la concentración iónica creciente. Por otra parte, los reactivos químicos, tales como formamida, urea, DMSO y alcoholes, que rompen los enlaces de hidrógeno, aumentarán la severidad de la hibridación. La desestabilización de los enlaces de hidrógeno por tales reactivos puede reducir notablemente el valor T_m . En general, la hibridación óptima para sondas de oligonucleótidos sintéticos de aproximadamente 10-50 bases de longitud tiene lugar aproximadamente a 5°C por debajo de la temperatura de fusión para un dúplex dado. La incubación a temperaturas inferiores a la óptima puede permitir que secuencias de bases no apareadas se hibriden y puede dar por consiguiente como resultado una especificidad reducida.

Es deseable disponer de sondas que se hibriden únicamente en condiciones de alta severidad. En condiciones de alta severidad, únicamente se formarán híbridos de ácido nucleico fuertemente complementarios; no se formarán híbridos sin un grado suficiente de complementariedad. De acuerdo con ello, la severidad de las condiciones de ensayo determina la cantidad de complementariedad necesaria entre dos cadenas de ácido nucleico que formen un híbrido. La severidad se selecciona de tal modo que maximice la diferencia de estabilidad entre el híbrido formado, diana y el ácido nucleico distinto de la diana. En algunos ejemplos de la presente invención, v.g., cuando es necesario diferenciar organismos altamente afines, puede ser preciso detectar cambios de un solo par de bases. En tales casos, se precisan condiciones de muy alta severidad.

En segundo lugar, deberían posicionarse las sondas de tal modo que minimicen la estabilidad del híbrido de ácido nucleico [sonda: no diana]. Esto puede realizarse minimizando la longitud de complementariedad perfecta a organismos no diana, evitando regiones ricas en GC de homología a secuencias no diana, y posicionando la sonda de modo que abarque tantos desapareamientos desestabilizadores como sea posible. Si una secuencia de sonda es útil para detectar únicamente un tipo específico de organismo, depende en gran parte de la diferencia de estabilidad térmica entre los híbridos [sonda: diana] y los híbridos [sonda: no diana]. En el diseño de sondas, las diferencias en estos valores T_m deben ser tan grandes como sea posible (v.g., al menos 2°C y preferiblemente 5°C).

La longitud de la secuencia de ácido nucleico diana y, de acuerdo con ello, la longitud de la secuencia de sonda pueden ser también importantes. En algunos casos, pueden existir varias secuencias procedentes de una región particular, que varían en localización y longitud, lo cual producirá sondas con las características de hibridación deseadas.

En otros casos, una secuencia puede ser significativamente mejor que otra que difiere simplemente en una sola base. Si bien es posible que los ácidos nucleicos que no son perfectamente complementarios se hibriden, el tramo más largo de secuencia de bases perfectamente complementaria determinará primariamente por regla general la estabilidad de los híbridos. Si bien pueden utilizarse sondas oligonucleotídicas de diferentes longitudes y composición de bases, las sondas oligonucleotídicas preferidas en esta invención están comprendidas entre aproximadamente 10 y 50 bases de longitud y son suficientemente homólogas al ácido nucleico diana.

En tercer lugar, las regiones en el DNA o RNA diana que se sabe forman estructuras internas fuertes inhibitoras de la concentración son menos preferidas. Análogamente, deberían evitarse sondas con auto-complementariedad extensa. Como se ha explicado anteriormente, la hibridación es la asociación de dos cadenas simples de ácidos nucleicos complementarios para formar una doble cadena unida por enlaces de hidrógeno. Es implícito que si una de las dos cadenas está implicada total o parcialmente en un híbrido, la misma será menos capaz de participar en la formación de un nuevo híbrido. Pueden existir híbridos intramoleculares e intermoleculares formados dentro de las moléculas de un tipo de sonda si existe una auto-complementariedad suficiente. Tales estructuras pueden evitarse por diseño cuidadoso de las sondas. Diseñando una sonda de tal modo que una porción sustancial de la secuencia de interés sea monocatenaria, pueden aumentarse notablemente la tasa y extensión de la hibridación. Están disponibles programas de ordenador para investigar este tipo de interacción. Sin embargo, en ciertos casos puede no ser posible evitar este tipo de interacción.

Las sondas de la presente invención están diseñadas para alcanzar una eficiencia óptima en las mismas condiciones de hibridación de tal modo que aquéllas puedan utilizarse en series de hibridación simultáneas; esto aumenta notablemente la validez de dichas sondas y da como resultado una ganancia importante en tiempo y mano de obra. Evidentemente, cuando deben preferirse otras condiciones de hibridación, todas las sondas deberían adaptarse de acuerdo con ello por adición o delección de cierto número de nucleótidos en sus extremos. Debe entenderse que estas adaptaciones concomitantes deberían dar lugar esencialmente al mismo resultado, es decir que las sondas respectivas se hibridarán todavía específicamente con la diana definida. Dichas adaptaciones podrían ser necesarias también si el material amplificado tuviera que ser de naturaleza RNA y no DNA como en el caso del sistema NASBA.

Las condiciones de hibridación pueden monitorizarse basándose en varios parámetros, tales como la naturaleza y concentración de los componentes del medio, y las temperaturas en las cuales se forman y se lavan los híbridos.

La temperatura de hibridación y de lavado está limitada en valor superior dependiendo de la secuencia de la sonda (su composición de ácidos nucleicos, clase y longitud). La temperatura máxima de hibridación o lavado de las sondas descritas en la presente invención está comprendida entre 40°C y 60°C, más preferiblemente entre 45°C y 55°C, en el medio de hibridación y lavado específico que se describe en la sección de ejemplos. Para temperaturas más altas, la formación de dúplex (= formación de los híbridos) compite con la disociación (o desnaturalización) del híbrido formado entre la sonda y la diana.

En un medio de hibridación de la invención preferido, que contenga 3 x SSC y formamida al 20%, las temperaturas de hibridación pueden variar desde 45°C a 55°C, con una temperatura de hibridación preferida de 50°C. Un medio de lavado preferido contiene 3 x SSC y formamida al 20%, y las temperaturas de lavado preferidas son las mismas que las temperaturas de hibridación preferidas, es decir comprendidas preferiblemente entre 45°C y 55°C, y muy preferiblemente 50°C.

Sin embargo, cuando se introducen modificaciones, sea en las sondas o en los medios, las temperaturas a las cuales pueden utilizarse las sondas para obtener la especificidad requerida deberían modificarse de acuerdo con relaciones conocidas, tales como las descritas en la referencia siguiente: Hames B y Higgins S (compiladores). Nucleic acid hybridization. A practical approach, IRL Press, Oxford, Reino Unido, 1985.

Las sondas de ácido nucleico seleccionadas derivadas de la región espaciadora 16S-23S de rRNA y descritas por la presente invención se enumeran en la Tabla 1a (SEQ ID NO 1 a 64, 175 a 191, 193 a 201, y 210 a 212) con tal que al menos una de las sondas se selecciona del grupo que comprende SEQ ID NO 1-33, 175-191, 260 y 261. Como se describe en la sección de ejemplos, algunas de estas sondas exhiben sensibilidad y/o especificidad mejores que otras, y las mejores sondas se utilizan por tanto preferiblemente en los métodos para detectar el organismo de interés en una muestra biológica. No obstante, es posible que para ciertas aplicaciones (v.g. epidemiología, tipificación de sustratos, ...) una serie de sondas que incluyen las sondas menos específicas y/o menos sensibles puedan ser muy informativas (véase v.g. el Ejemplo 7).

Las definiciones siguientes sirven para ilustrar los términos y expresiones utilizados en las diferentes realizaciones de la presente invención como se expone a continuación.

El término “espaciador” es un término abreviado que se refiere a la región espaciadora transcrita interna 16S-23S de rRNA.

El término “sonda” hace referencia a oligonucleótidos monocatenarios específicos de secuencia que tienen una secuencia que es suficientemente complementaria para hibridarse a la secuencia diana a detectar.

El término más específico “sonda espaciadora” hace referencia a una sonda como se ha definido arriba que tiene una secuencia que es suficientemente complementaria para hibridarse a una secuencia diana que está localizada en la o las regiones espaciadoras del organismo (o grupo de organismos) a detectar.

- 5 Preferiblemente, dichas sondas son homólogas en un 70%, 80%, 90%, o más de 95% al complemento exacto de la secuencia diana a detectar. Estas secuencias diana son o bien DNA genómico o RNA precursor, o versiones amplificadas de los mismos.

- 10 Preferiblemente, estas sondas tienen una longitud de aproximadamente 5 a 50 nucleótidos, de modo más preferible aproximadamente 10 a 25 nucleótidos. Los nucleótidos que se utilizan en la presente invención pueden ser ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos y nucleótidos modificados, tales como inosina o nucleótidos que contienen grupos modificados que no alteran esencialmente sus características de hibridación. Además, es evidente para los expertos en la técnica que cualquiera de las sondas especificadas más adelante pueden utilizarse como tales, o en su forma complementaria, o en su forma de RNA (en la cual T está reemplazado por U).

- 15 Las sondas de acuerdo con la invención pueden formarse por clonación de plásmidos recombinantes que contienen inserciones que incluyen las secuencias de nucleótidos correspondientes, en caso necesario por escisión de las últimas de los plásmidos clonados por utilización de las nucleasas adecuadas y recuperación de las mismas, v.g. por fraccionamiento de acuerdo con el peso molecular. Las sondas de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse también químicamente, por ejemplo por el método convencional del fosfo-triéster.

El término ácidos nucleicos “complementarios”, tal como se utiliza en esta memoria, significa que las secuencias de ácido nucleico pueden formar entre sí una doble hélice perfectamente apareada en bases.

- 25 El término “homólogo” tal como se utiliza en la presente solicitud es sinónimo de idéntico. Esto significa que los ácidos polinucleicos que se dice tienen una homología de v.g. 80% exhiben 80% de pares de bases idénticos en la misma posición cuando se alinean sus secuencias.

- 30 El término “ácido polinucleico” corresponde a cDNA o DNA genómico o RNA bicatenarios o monocatenarios, que contienen al menos 10, 20, 30, 40 ó 50 nucleótidos contiguos. Un ácido polinucleico que tiene una longitud menor que 100 nucleótidos se designa también frecuentemente como un oligonucleótido. Las secuencias de ácidos polinucleicos monocatenarios se representan siempre en la presente invención desde el extremo 5' al extremo 3'.

- 35 El término “vecino más próximo” significa el taxón que se sabe o se espera que es el más estrechamente relacionado en términos de homología de DNA y que tiene que diferenciarse del organismo de interés.

- 40 La expresión “características de hibridación deseadas” significa que la sonda se hibrida únicamente al DNA o RNA de organismos para los cuales ha sido diseñada, y no a DNA o RNA de otros organismos (vecinos u organismos más próximos que estén probablemente presentes en la misma muestra). En la práctica, esto significa que la intensidad de la señal de hibridación es al menos 2, 3, 4, 5, 10 o más veces más fuerte con el DNA o RNA diana de los organismos para los cuales se diseñaron las sondas, en comparación con secuencias no diana.

- 45 Estas características de invención deseadas corresponden a lo que se denomina más adelante en el texto “hibridación específica”.

La expresión “hibridación específica del taxón” o “sonda específica del taxón” significa que la sonda se hibrida únicamente al DNA o RNA del taxón para el cual fue diseñada y no al DNA o RNA de otros taxones.

- 50 El término taxón puede hacer referencia a un género completo o un subgrupo dentro de un género, una especie o incluso un subtipo dentro de una especie (subespecie, serovars, sequevars, biovars ...).

El término “amplificación específica” o “iniciadores específicos”, hace referencia al hecho de que dichos iniciadores amplifican sólo la región espaciadora de estos organismos para los cuales se diseñaron, y no de otros organismos.

- 55 El término “sensibilidad” hace referencia al número de resultados negativos falsos: es decir, si 1 de las 100 cepas a detectar se pasa por alto, el test exhibe una sensibilidad de $(100 - 1/100) \% = 99\%$.

- 60 El término “especificidad” hace referencia al número de resultados positivos falsos: es decir si en 100 cepas detectadas, dos parecen pertenecer a organismos para los cuales no está diseñado el test, la especificidad del test es $(100 - 2/100) \% = 98\%$.

Las notas seleccionadas como “preferentes” exhiben sensibilidad y especificidad mayores que 80%, preferiblemente mayores que 90% y muy preferiblemente mayores que 95%.

- 65 El término “iniciador” hace referencia a una secuencia oligonucleotídica de DNA monocatenario capaz de actuar como punto de iniciación para la síntesis de un producto de extensión del iniciador que es complementario a la cadena de ácido nucleico a copiar. La longitud y la secuencia del iniciador deben ser tales que las mismas permitan iniciar la síntesis de los productos de extensión. Preferiblemente, el iniciador tiene una longitud de aproximadamente 5-50 nu-

cleótidos. La longitud y secuencia específicas dependerán de la complejidad de las dianas de DNA o RNA requeridas, así como las condiciones de uso de iniciadores tales como la temperatura y la concentración iónica. El hecho de que los iniciadores de amplificación no tengan que coincidir exactamente con la secuencia modelo correspondiente para garantizar una amplificación apropiada está ampliamente documentado en la bibliografía (Kwok *et al.*, 1990).

El método de amplificación utilizado puede ser la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; Saiki *et al.*, 1988), la reacción en cadena de la ligasa (LCR); Landgren *et al.*, 1988; Wu & Wallace, 1989; Barany, 1991), amplificación basada en secuencias de ácido nucleico (NASBA; Guatelli *et al.*, 1990; Compton, 1991), sistema de amplificación basado en transcripción (TAS; Kwok *et al.*, 1989), amplificación por desplazamiento de cadenas (SDA; Duck, 1990; Walker *et al.*, 1992) o amplificación por medio de la replicasa Q β (Lizardi *et al.*, 1988; Lomeli *et al.*, 1989) o cualquier otro método adecuado para amplificar moléculas de ácido nucleico conocido en la técnica.

Los oligonucleótidos utilizados como iniciadores o sondas pueden comprender también análogos de nucleótidos tales como fosforotioatos (Matsukura *et al.*, 1987), alquilfosforotioatos (Miller *et al.*, 1979) o ácidos nucleicos peptídicos (Nielsen *et al.*, 1991; Nielsen *et al.*, 1993) o pueden contener agentes de intercalación (Asseline *et al.*, 1984).

Como la mayoría de las restantes variaciones o modificaciones introducidas en las secuencias de DNA originales de la invención, estas variaciones precisarán adaptaciones con respecto a las condiciones en las cuales debería utilizarse el oligonucleótido para obtener la especificidad y sensibilidad requeridas. Sin embargo, los resultados finales de la hibridación serán esencialmente los mismos que los obtenidos con los oligonucleótidos no modificados.

La introducción de estas modificaciones puede ser ventajosa a fin de influir positivamente en características tales como la cinética de hibridación, la reversibilidad de la formación de híbridos, la estabilidad biológica de las moléculas oligonucleotídicas, etc.

El término “soporte sólido” puede hacer referencia a cualquier sustrato al cual puede acoplarse una sonda oligonucleotídica, con tal que la misma conserve sus características de hibridación y con tal que el nivel de ruido de fondo de la hibridación se mantenga bajo. Usualmente, el sustrato sólido será una placa de microtitulación, una membrana (v.g. nylon o nitrocelulosa) o una microesfera (perla). Antes de la aplicación a la membrana o fijación, puede ser conveniente modificar la sonda de ácido nucleico a fin de facilitar la fijación o mejorar la eficiencia de hibridación. Tales modificaciones pueden abarcar aportación de colas de homopolímeros, acoplamiento con diferentes grupos reactivos tales como grupos alifáticos, grupos NH₂, grupos SH, grupos carboxílicos, o acoplamiento con biotina, haptenos o proteínas.

El término “marcado” hace referencia al uso de ácidos nucleicos marcados. La marcación puede llevarse a cabo por el uso de nucleótidos marcados incorporados durante el paso de polimerasa de la amplificación tal como se ilustra por Saiki *et al.* (1988) o Bej *et al.* (1990) o por el uso de iniciadores marcados, o por cualquier otro método conocido por las personas expertas en la técnica. La naturaleza del marcador puede ser isotópica (³²P, ³⁵S, etc.) o no isotópica (biotina, digoxigenina, etc.).

La “muestra” puede ser cualquier material biológico tomado directamente del humano (o animal) infectado, o después de cultivo (enriquecimiento), o una muestra tomada de alimento o pienso. El material biológico puede ser, v.g. expectoraciones de cualquier clase, lavados bronquiales, sangre, tejido de la piel, biopsias, material linfocítico de cultivo de sangre, colonias, etc. Dichas muestras pueden prepararse o extraerse de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos en la técnica.

El material “diana” en estas muestras puede ser DNA genómico o RNA precursor del organismo a detectar (= organismo diana), o versiones amplificadas del mismo como se ha expuesto anteriormente. De modo más específico, la secuencia de ácido nucleico del material diana está localizada en la región espaciadora del o de los organismos diana.

La detección e identificación del material diana puede realizarse por el uso de uno de los muchos métodos de electroforesis, métodos de hibridación o métodos de secuenciación descritos en la bibliografía y conocidos actualmente por las personas expertas en la técnica. Sin embargo, una técnica muy conveniente y ventajosa para la detección simultánea de ácidos nucleicos posiblemente presentes en muestras biológicas es la técnica Line Probe Assay. El Line Probe Assay (LiPA) es un formato de hibridación inversa (Saiki *et al.*, 1989) que utiliza tiras de membrana sobre las cuales pueden aplicarse convenientemente varias sondas oligonucleotídicas (con inclusión de oligonucleótidos de control negativos o positivos) convenientemente como líneas paralelas.

La técnica LiPA, como fue descrita por Stuyver *et al.* (1993) y en la solicitud internacional WO 94/12670, proporciona un ensayo de hibridación muy rápido y cómodo para el usuario. Los resultados pueden leerse al cabo de 4 horas después del comienzo de la amplificación. Después de la amplificación durante la cual se incorpora usualmente un marcador no isotópico en el producto amplificado, y desnaturalización alcalina, el producto amplificado se pone en contacto con las sondas sobre la membrana y la hibridación se lleva a cabo durante aproximadamente 1 a 1,5 horas. Por lo tanto, los híbridos formados se detectan por un procedimiento enzimático que da como resultado un precipitado púrpura-pardo apreciable a simple vista. El formato LiPA es completamente compatible con los dispositivos de escaneo disponibles comercialmente, haciendo con ello posible la interpretación automática de los resultados. Todas las ventajas expuestas hacen que el formato LiPA sea adecuado para uso en un escenario de rutina.

El formato LiPA es no sólo un instrumento ventajoso para identificación y detección de patógenos a nivel de especies, sino también a niveles taxonómicos superiores o inferiores. Por ejemplo, configuraciones sonda sobre tiras LiPA pueden seleccionarse de tal manera que las mismas puedan detectar un género completo (v.g. *Neisseria*, *Listeria*, etc.) o puedan identificar subgrupos dentro de un género (v.g. subgrupos en el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare-scrofulaceum*) o puedan incluso detectar en algunos casos subtipos (subespecies, serovars, sequevars, biovars, etc. que puedan ser clínicamente relevantes) dentro de una especie.

Debe subrayarse que la capacidad de generar simultáneamente resultados de hibridación con varias sondas es una ventaja extraordinaria de la tecnología LiPA. En muchos casos, la cantidad de información que puede obtenerse por una combinación particular de sondas excede notablemente en número de los datos obtenidos por utilización de ensayos con una sola sonda. Por esta razón, la selección de las sondas en la tira de membrana es de la máxima importancia, dado que una serie de sondas optimizada generará el máximo de información posible. Esto se ilustra de modo más particular más adelante en esta memoria.

El hecho de que diferentes sondas puedan combinarse en una sola tira ofrece también la posibilidad de hacer frente cómodamente a una falta de sensibilidad debida a la heterogeneidad de secuencias en la región diana del grupo de organismos a detectar. Debido a esta heterogeneidad, pueden requerirse dos o más sondas para identificar positivamente todos los organismos del grupo particular. Estas sondas pueden aplicarse a tiras de membrana en lugares diferentes y el resultado se interpreta como positivo si al menos una de estas sondas es positiva. Alternativamente, estas sondas pueden aplicarse como una mezcla en la misma localización, reduciendo con ello el número de líneas en una tira. Esta reducción puede ser conveniente a fin de hacer la tira más concisa o poder aumentar el número total de sondas en una tira. Otro enfoque alternativo, a la vista de sus ventajas prácticas, es la síntesis de oligonucleótidos que alojan las secuencias de dos (o más) sondas diferentes (= sondas degeneradas), las cuales pueden procesarse ulteriormente y aplicarse a la tira como una sola molécula de oligonucleótido. Este enfoque podría simplificar considerablemente los procedimientos de fabricación de las tiras LiPA. Por ejemplo, sondas con secuencias nucleotídicas A y B se requieren ambas para detectar todas las cepas del taxón X. En la última alternativa, puede sintetizarse una sonda que tenga la secuencia nucleotídica AB. Esta sonda tendrá las características combinadas de las sondas A y B.

En virtud de las propiedades arriba mencionadas, el sistema LiPA puede considerarse como un formato preferencial para un método de hibridación en el cual precisan ser detectados simultáneamente varios organismos en una muestra. Además, como se describe en la sección de ejemplos, el sistema LiPA es un formato preferido para un método de selección para la evaluación y selección experimentales de sondas diseñadas teóricamente.

Sin embargo, debe quedar claro que cualquier otro ensayo de hibridación, en el cual se utilicen diferentes sondas en las mismas condiciones de hibridación y lavado, puede emplearse para los métodos de detección y/o selección mencionados anteriormente. Por ejemplo, puede ser posible inmovilizar el ácido nucleico diana a un soporte sólido, y utilizar mezclas de estas sondas, todas ellas marcadas diferentemente, dando como resultado una señal de detección diferente para cada una de las sondas hibridadas a la diana.

Como ejemplo, se reseña a continuación el procedimiento a seguir para la detección de uno o más organismos en una muestra utilizando el formato LiPA:

- En primer lugar, se obtienen los ácidos nucleicos del o de los organismos a detectar en la muestra para amplificación y/o hibridación.
- En segundo lugar, los ácidos nucleicos, si están presentes, se amplifican con uno u otro sistema de amplificación, como se especifica más adelante. Usualmente, la amplificación es necesaria para aumentar la señal de hibridación subsiguiente. Sin embargo, para algunas muestras o algunos organismos podría no ser necesaria amplificación. Éste podría ser también el caso si, para la detección de los híbridos formados, se utilizan sistemas de amplificación de señal altamente sensibles.
- En tercer lugar, eventualmente después de un paso de desnaturalización, los ácidos nucleicos pueden tener la muestra o el producto amplificado resultante se ponen en contacto con tiras LiPA sobre las cuales están inmovilizadas una o más sondas de DNA, que permiten la detección de los organismos de interés, y se deja transcurrir la hibridación.
- Por último, eventualmente después de haber realizado un paso de lavado, se detectan los híbridos utilizando un sistema de detección conveniente y compatible. A partir de las señales o patrones de hibridación observados, puede deducirse la presencia o ausencia de uno o varios organismos escrutados en dicha muestra biológica particular.

El sistema de amplificación utilizado puede ser más o menos universal, dependiendo de la aplicación específica necesaria.

Utilizando iniciadores universales localizados en las regiones flanqueantes conservadas (gen 16S y 23S) del espaciador de rRNA, puede amplificarse la región espaciadora de la mayoría, si no de la totalidad, de los organismos de origen eubacteriano. Puede obtenerse el mismo resultado utilizando una combinación de series de iniciadores diferen-

tes con universalidad reducida (amplificación múltiple, es decir, un procedimiento de amplificación en el cual dos o más series de iniciadores se utilizan simultáneamente en una y la misma mezcla de reacción).

Para algunas aplicaciones puede ser apropiado amplificar no todos los organismos presentes de la muestra, sino más específicamente, taxones definidos de antemano. Esto puede conseguirse utilizando iniciadores específicos localizados sea en partes menos conservadas de los genes flanqueantes de los espaciadores (v.g. MYCP1-5 para amplificación de la región espaciadora de micobacterias) o localizados en los espaciadores propiamente dichos (v.g. LIS-P1-P7, BRU-P1-4, CHTR-P1-2 y YEC-P1-2 para amplificación específica de la o las regiones espaciadoras de especies de *Listeria*, especies de *Brucella*, *Chlamydia trachomatis*, y *Yersinia enterocolitica* respectivamente).

La presente revelación proporciona por tanto un método para detección e identificación de al menos un micro-organismo, o para la detección simultánea de varios micro-organismos base en una muestra, que comprende los pasos de:

- (i) si es necesario liberar, aislar y/o concentrar los ácidos polinucleicos a partir del o de los micro-organismos a detectar en la muestra;
- (ii) si es necesario, amplificar la región espaciadora 16S-23S de rRNA, o una parte de ella, a partir del o de los micro-organismos a detectar, con al menos un par de iniciadores adecuados;
- (iii) hibridar los ácidos polinucleicos del paso (i) o (ii) con una serie de sondas que comprenda al menos dos sondas, en las mismas condiciones de hibridación y lavado, seleccionándose dichas sondas de las secuencias de la Tabla 1a o equivalentes de las mismas y/o de sondas específicas de taxones derivadas de cualquiera de las secuencias espaciadoras representadas en las Figs. 1-103, seleccionándose dicha sonda específica del taxón de tal modo que la misma sea capaz de hibridarse en las mismas condiciones de hibridación y lavado que al menos una de las sondas de la Tabla 1a;
- (iv) detectar los híbridos formados en el paso (iii);
- (v) identificar el o los micro-organismos presentes en la muestra a partir de las diferentes señales de hibridación obtenidas en el paso (iv).

Las sondas que se mencionan en la Tabla 1a se seleccionan todas ellas de tal manera que las mismas exhiben las características de hibridación deseadas a una temperatura de hibridación y lavado de 50°C en un medio preferido de hibridación y lavado de 3X SSC y formamida al 20%.

El término “equivalentes” de una sonda, denominado también “variantes” o “homólogos” o “derivados obvios”, hace referencia a sondas que difieren en secuencia de cualquiera de las sondas especificadas en la Tabla 1 sea por adición a o eliminación de cualquiera de sus extremos respectivos de uno o mas nucleótidos, o por modificación de uno o más nucleótidos dentro de dichas secuencias, o una combinación de estas, con tal que dichos equivalentes se hibriden todavía con la misma diana de RNA o DNA que la secuencia de la sonda no modificada correspondiente. Dichos equivalentes comparten una homología de al menos 75%, preferiblemente más de 80%, y muy preferiblemente una homología de más de 85% con la secuencia de la sonda no modificada correspondiente. Debe indicarse que, cuando se utiliza un equivalente de una sonda, puede ser necesario modificar las condiciones de hibridación para obtener la misma especificidad que en el caso de la sonda no modificada correspondiente. Como consecuencia, dado que el objetivo de esta invención es utilizar una serie de sondas que funcionen en las mismas condiciones de hibridación y lavado, será necesario también modificar de acuerdo con ello la secuencia de las otras sondas, pertenecientes a la misma serie que la sonda sin modificar original. Estas modificaciones pueden hacerse de acuerdo con principios conocidos en la técnica, v.g. tales como los descritos en Hames B y Higgins S (compiladores): Nucleic acid hybridization. A practical approach. IRL Press, Oxford, Reino Unido, 1985.

La revelación además proporciona un método para seleccionar sondas específicas de taxón a partir de la o las secuencias de la región espaciadora de dicho taxón, seleccionándose dichas sondas de tal modo que las mismas exhiben sus características de hibridación deseadas en condiciones unificadas de hibridación y lavado.

El término condiciones “unificadas” significa que estas condiciones son las mismas para las diferentes sondas que permiten la detección de taxones diferentes.

Con preferencia, la presente invención proporciona un método como se ha descrito arriba en el cual se detectan simultáneamente al menos 2 micro-organismos, de los cuales al menos una cepa de *Mycobacterium* en una muestra.

En una realización preferida, la serie de sondas como se describe en el paso (iii) comprende al menos dos sondas que se seleccionan de las secuencias de la Tabla 1a, o equivalentes de la misma.

En otra realización, la serie de sondas que se describen en el paso (iii) comprende al menos una sonda que se selecciona de las secuencias de la Tabla 1a, o equivalentes de ellas, y al menos una sonda específica del taxón derivada de cualquiera de las secuencias espaciadoras que se representan en las Figs. 1-103.

ES 2 323 161 T3

En otra realización adicional, la serie de sondas que se describen en el paso (iii) comprende al menos dos sondas específicas del taxón derivadas de cualquiera de las secuencias espaciadoras que se representan en las Figs. 1-103.

La presente revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba, en el cual las sondas que se especifican en el paso (iii) se combinan con al menos otra sonda. Con preferencia también de la región espaciadora 16S-23S de rRNA, permitiendo la detección simultánea de diferentes bacterias patógenas que es probable estén presentes en la misma muestra.

Los organismos de relevancia clínica presentes en muestras biológicas pueden variar considerablemente dependiendo del origen de la muestra. Las materias patógenas más comunes que pueden encontrarse en muestras de esputo, o en muestras procedentes del tracto respiratorio, son:

- *Moraxella catarrhalis*

- *Streptococcus pneumoniae*

- *Haemophilus influenzae*

- *Pseudomonas aeruginosa*

- *Mycoplasma pneumoniae*

- especies de *Acinetobacter*

- especies de *Mycobacterium*

- *Staphylococcus aureus*

- *Legionella pneumophila*

Una tira de LiPA que aloje sondas espaciadoras que permitan la detección de la mayoría, si no la totalidad, de estos organismos sería extremadamente beneficiosa por las razones expuestas anteriormente.

Evidentemente, esto es aplicable también para otras muestras biológicas, tales como las siguientes: fluido cerebroespinal, muestras urogenitales, muestras gastrointestinales, sangre, orina, productos alimenticios, suelo, etc. Por ejemplo, un panel preferido para fluido cerebroespinal podría contener combinaciones de sondas que permitieran la detección y diferenciación de los organismos siguientes:

- *Neisseria meningitidis*

- *Streptococcus pneumoniae*

- *Streptococcus agalactiae*

- *Listeria monocytogenes*

- *Mycobacterium tuberculosis*

Para algunos de los organismos arriba mencionados, se han diseñado ya sondas espaciadoras en una solicitud de patente previa (documento WO 91/16454). A fin de poder detectar la mayoría de los organismos patógenos posiblemente presentes en una muestra en un solo ensayo, las sondas de la presente invención pueden combinarse con al menos una de las sondas del documento WO 91/16454, o sus derivados obvios como se especifica en el documento WO 91/16454. Para claridad, se enumeran a continuación estas sondas:

ES 2 323 161 T3

Neisseria gonorrhoeae: NGI1: CGATGCGTCGTTATTCTACTTCGC
 NGI2: TTCGTTTACCTACCCGTTGACTAAGTAAGCAAAC
 5 Neisseria meningitidis: NMI1: GGTCAAGTGTGACGTCGCCCTG
 NMI2: GTTCTTGGTCAAGTGTGACGTC
 NMI3: GCGTTCGTTATAGCTATCTACTGTGC
 10 NMI4: TCGGTTGATATTGCTATCTACTGTGCA
 NMI5: TTTTGTCTTGGTCAAGTGTGACGTCGCCCTGAA
 TGGATTCTGTTCCATT
 15 NMI6: TTTGCCTAACATTCCGTTGACTAGAACATCAGAC
Haemophilus ducreyi HDI1: TTATTATGCGCGAGGCATATTG
 20 Branhamella catarrhalis BC11: TTAAACATCTTACCAAAG
 BC12: TTGATGTTTAAACTTGCTTGGTGGA
Borderella pertussis BPI1: CCACACCCATCCTCTGGACAGGCTT
 25 Haemophilus influenzae HII1: ACGCATCAAATTGACCGCACTT
 HII2: ACTTTGAAGTGAAAACCTTAAAG
Streptococcus agalactiae SAI1: AATCGAAAGGTTCAAATTGTT
 30 SAI2: GGAAACCTGCCATTTGCGTCTT
 SAI3: TCCACGATCTAGAAATAGATTGTAGAA
 SAI4: TCTAGTTTTAAAGAACTAGGTT
 35 Streptococcus pneumoniae SPI1: GTGAGAGATCACCAAGTAATGCA
 SPI2: AGGAACTGCGCATTGGTCTT
 40 SPI3: GAGTTTATGACTGAAAGGTCAGAA

La revelación proporciona por tanto un método como se ha descrito arriba, en el cual dicha muestra procede del tracto respiratorio, y en el cual la serie de sondas que se definen en el paso (iii) comprende al menos una sonda seleccionada de las sondas espaciadoras siguientes:

50 MYC-ICG-1 : ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA (SEQ ID NO 1)
 MYC-ICG-22 : CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT (SEQ ID NO 2)
 MTB-ICG-1 : GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA (SEQ ID NO 3)
 55 MTB-ICG-2 : GACTTGTTCAGGTGTTGTCCAC (SEQ ID NO 4)
 MTB-ICG-3 : CGGCTAGCGGTGGCGTGTCT (SEQ ID NO 5)
 60 MAI-ICG-1 : CAACAGCAAATGATTGCCAGACACAC (SEQ ID NO 6)

ES 2 323 161 T3

(Continuación)

5	MIL-ICG-11 : GAGGGGTTCCTCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 7)
	MIL-ICG-22 : TGAGGGGTTCCTCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 8)
	MAC-ICG-1 : CACTCGGTCGATCCGTGTGGA	(SEQ ID NO 9)
10	MAV-ICG-1 : TCGGTCCGTCCGTGTGGAGTC	(SEQ ID NO 10)
	MAV-ICG-22 : GTGGCCGGCGTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 11)
	MIN-ICG-1 : GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT	(SEQ ID NO 12)
15	MIN-ICG-2 : GCTGATGCGTTCGTCGAAATGTGTA	(SEQ ID NO 13)
	MIN-ICG-22 : CTGATGCGTTCGTCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 14)
20	MIN-ICG-222 : TGATGCGTTCGTCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 15)
	MIN-ICG-2222 : GGCTGATGCGTTCGTCGAAATGTGTAA	(SEQ ID NO 16)
	MAL-ICG-1 : ACTAGATGAACGCGTAGTCCTTGT	(SEQ ID NO 17)
25	MHEF-ICG-1 : TGGACGAAAACCGGGTGCACAA	(SEQ ID NO 18)
	MAH-ICG-1 : GTGTAATTTCTTTTTTAACCTTGTGTGTAAGTAAGTG	(SEQ ID NO 19)
30	MCO-ICG-11 : TGGCCGGCGTGTTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 20)
	MTH-ICG-11 : GCACTTCAATTGGTGAAGTGCAGGCC	(SEQ ID NO 21)
35	MTH-ICG-2 : GCGTGGTCTTCATGGCCGG	(SEQ ID NO 22)
	MEF-ICG-11 : ACGCGTGGTCCTTCGTGG	(SEQ ID NO 23)
	MSC-ICG-1 : TCGGCTCGTTCTGAGTGGTGTC	(SEQ ID NO 24)
40	MKA-ICG-1 : GATGCGTTTGCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 25)
	MKA-ICG-2 : GATGCGTTGCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 26)
	MKA-ICG-3 : ATGCGTTGCCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 27)
45	MKA-ICG-4 : CGGGCTCTGTTGAGAGTTGTC	(SEQ ID NO 28)
	MKA-ICG-5 : CCCTCAGGGATTTTCTGGGTGTTG	(SEQ ID NO 182)
	MKA-ICG-6 : GGACTCGTCCAAGAGTGTGTGTC	(SEQ ID NO 183)
50	MKA-ICG-7 : TCGGGCTTGCCAGAGCTGTT	(SEQ ID NO 184)
	MKA-ICG-8 : GGGTGCGCAACAGCAAGCGA	(SEQ ID NO 185)
55	MKA-ICG-9 : GATGCGTTGCCCTACGGG	(SEQ ID NO 186)
	MKA-ICG-10 : CCCTACGGGTAGCGTGTCTTTTG	(SEQ ID NO 187)
	MCH-ICG-1 : GGTGTGGACTTTGACTTCTGAATAG	(SEQ ID NO 29)
60	MCH-ICG-2 : CGGCAAAACGTCGGACTGTCA	(SEQ ID NO 30)
	MCH-ICG-3 : GGTGTGGTCCTTGACTTATGGATAG	(SEQ ID NO 210)

65

ES 2 323 161 T3

(Continuación)

5	MGO-ICG-1 :	AACACCCTCGGGTGCTGTCC	(SEQ ID NO 31)
	MGO-ICG-2 :	GTATGCGTTGTCGTTCCGCGGC	(SEQ ID NO 32)
	MGO-ICG-5 :	CGTGAGGGGTCATCGTCTGTAG	(SEQ ID NO 33)
10	MUL-ICG-1 :	GGTTTCGGGATGTTGTCCCACC	(SEQ ID NO 175)
	MGV-ICG-1 :	CGACTGAGGTCGACGTGGTGT	(SEQ ID NO 176)
	MGV-ICG-2 :	GGTGTTTGAGCATTGAATAGTGGTTGC	(SEQ ID NO 177)
15	MGV-ICG-3 :	TCGGGCCGCGTGTTTCGTCAAA	(SEQ ID NO 211)
	MXE-ICG-1 :	GTTGGGCAGCAGGCA GTAACC	(SEQ ID NO 178)
	MSI-ICG-1 :	CCGGCAACGGTTACGTGTTC	(SEQ ID NO 179)
20	MFO-ICG-1 :	TCGTTGGA TGGCCTCGCACCT	(SEQ ID NO 180)
	MFO-ICG-2 :	ACTTGGCGTGGGATGCGGGAA	(SEQ ID NO 181)
	MML-ICG-1 :	CGGATCGATTGAGTCCTTGTC	(SEQ ID NO 188)
25	MML-ICG-2 :	TCTAAATGAACGCACTGCCGATGG	(SEQ ID NO 189)
	MCE-ICG-1 :	TGAGGGAGCCCGTGCCTGTA	(SEQ ID NO 190)
	MHP-ICG-1 :	CATGTTGGGCTTGATCGGGTGC	(SEQ ID NO 191)
30	PA-ICG 1 :	TGGTGTGCTGCGTGATCCGAT	(SEQ ID NO 34)
	PA-ICG 2 :	TGAATGTTCTGTGGATGAACATTGATT	(SEQ ID NO 35)
	PA-ICG 3 :	CACTGGTGATCATTCAAGTCAAG	(SEQ ID NO 36)
35	PA-ICG 4 :	TGAATGTTCTGT(G/A)(G/A)ATGAACATTGATTTCTGGTC	(SEQ ID NO 37)
	PA-ICG 5 :	CTCTTTCACTGGTGATCATTCAAGTCAAG	(SEQ ID NO 38)
40	MPN-ICG 1 :	ATCGGTGGTAAATTAAACCCAAATCCCTGT	(SEQ ID NO 49)
	MPN-ICG 2 :	CAGTTCTGAAAGAACATTTCCGCTTCTTTC	(SEQ ID NO 50)
	MGE-ICG 1 :	CACCCATTAATTTTTTCGGTGTTAAACCC	(SEQ ID NO 51)
45	Mycoplasma-ICG :	CAAAACTGAAAACGACAATCTTTCTAGTTCC	(SEQ ID NO 52)
	STAU-ICG 1 :	TACCAAGCAAAACCGAGTGAATAAAGAGTT	(SEQ ID NO 53)
	STAU-ICG 2 :	CAGAAGATGCGGAATAACGTGAC	(SEQ ID NO 54)
50	STAU-ICG 3 :	AACGAAGCCGTATGTGAGCATTTGAC	(SEQ ID NO 55)
	STAU-ICG 4 :	GAACGTAACTTCATGTTAACGTTTGACTTAT	(SEQ ID NO 56)
55	ACI-ICG 1 :	GCTTAAGTGACAGTGCTCTAAACTGA	(SEQ ID NO 57)
	ACI-ICG 2 :	CACGGTAATTAGTGTGATCTGACGAAG	(SEQ ID NO 58)

60

65

ES 2 323 161 T3

y más preferiblemente de las sondas espaciadoras siguientes:

(Continuación)

5	MYC-ICG-1 :	ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA	(SEQ ID NO 1)
	MYC-ICG-22 :	CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT	(SEQ ID NO 2)
10	MTB-ICG-1 :	GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA	(SEQ ID NO 3)
	MTB-ICG-2 :	GACTTGTTCCAGGTGTTGTCCAC	(SEQ ID NO 4)
	MTB-ICG-3 :	CGGCTAGCGGTGGCGTGTCT	(SEQ ID NO 5)
15	MAI-ICG-1 :	CAACAGCAAATGATTGCCAGACACAC	(SEQ ID NO 6)
	MIL-ICG-11 :	GAGGGGTTCCCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 7)
	MIL-ICG-22 :	TGAGGGGTTCTCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 8)
20	MAC-ICG-1 :	CACTCGGTTCGATCCGTGTGGA	(SEQ ID NO 9)
	MAV-ICG-1 :	TCGGTCCGTCCGTGTGGAGTC	(SEQ ID NO 10)
25	MAV-ICG-22 :	GTGGCCGGCGTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 11)
	MIN-ICG-1 :	GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT	(SEQ ID NO 12)
	MAL-ICG-1 :	ACTAGATGAACGCGTAGTCCTTGT	(SEQ ID NO 17)
30	MCO-ICG-11 :	TGGCCGGCGTGTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 20)
	MTH-ICG-11 :	GCACTTCAATTGGTGAAGTGCGAGCC	(SEQ ID NO 21)
	MTH-ICG-2 :	GCGTGGTCTTCATGGCCGG	(SEQ ID NO 22)
35	MEF-ICG-11 :	ACGCGTGGTTCCTTCGTGG	(SEQ ID NO 23)
	MSC-ICG-1 :	TCGGCTCGTTCTGAGTGGTGTC	(SEQ ID NO 24)
40	MKA-ICG-3 :	ATGCGTTGCCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 27)
	MKA-ICG-4 :	CGGGCTCTGTTTCGAGAGTTGTC	(SEQ ID NO 28)
	MKA-ICG-5 :	CCCTCAGGGATTTTCTGGGTGTTG	(SEQ ID NO 182)
45	MKA-ICG-6 :	GGACTCGTCCAAGAGTGTGTCC	(SEQ ID NO 183)
	MKA-ICG-7 :	TCGGGCTTGCCAGAGCTGTT	(SEQ ID NO 184)
	MKA-ICG-8 :	GGGTGCGCAACAGCAAGCGA	(SEQ ID NO 185)
50	MKA-ICG-9 :	GATGCGTTGCCCTACGGG	(SEQ ID NO 186)
	MKA-ICG-10 :	CCCTACGGGTAGCGTGTCTTTTG	(SEQ ID NO 187)
55	MCH-ICG-1 :	GGTGTGGACTTTGACTTCTGAATAG	(SEQ ID NO 29)
	MCH-ICG-2 :	CGGCAAAACGTCGGACTGTCA	(SEQ ID NO 30)
	MCH-ICG-3 :	GGTGTGGTCCCTGACTTATGGATAG	(SEQ ID NO 210)
60	MGO-ICG-5 :	CGTGAGGGGTCATCGTCTGTAG	(SEQ ID NO 33)
	MUL-ICG-1 :	GGTTTCGGGATGTTGTCCCACC	(SEQ ID NO 175)
65	MGV-ICG-1 :	CGACTGAGGTCGACGTGGTGT	(SEQ ID NO 176)

ES 2 323 161 T3

(Continuación)

	MGV-ICG-2 :	GGTGTGTTGAGCATTGAATAGTGGTTGC	(SEQ ID NO 177)
5	MGV-ICG-3 :	TCGGGCCCGCGTGTTCGTCAAA	(SEQ ID NO 211)
	MXE-ICG-1 :	GTTGGGCAGCAGGCAGTAACC	(SEQ ID NO 178)
10	MSI-ICG-1 :	CCGGCAACGGTTACGTGTTT	(SEQ ID NO 179)
	MFO-ICG-1 :	TCGTTGGATGGCCTCGCACCT	(SEQ ID NO 180)
	MFO-ICG-2 :	ACTTGGCGTGGGATGCGGGAA	(SEQ ID NO 181)
15	MML-ICG-1 :	CGGATCGATTGAGTGCTTGTCCC	(SEQ ID NO 188)
	MML-ICG-2 :	TCTAAATGAACGCACTGCCGATGG	(SEQ ID NO 189)
20	MCE-ICG-1 :	TGAGGGAGCCCGTGCCTGTA	(SEQ ID NO 190)
	MHP-ICG-1 :	CATGTTGGGCTTGATCGGGTGC	(SEQ ID NO 191)
25	PA-ICG 1 :	TGGTGTGCTGCGTGATCCGAT	(SEQ ID NO 34)
	PA-ICG 4 :	TGAATGTTCGT(G/A)(G/A)ATGAACATTGATTTCTGGTC	(SEQ ID NO 37)
30	PA-ICG 5 :	CTCTTTCACCTGGTGATCATTCAAGTCAAG	(SEQ ID NO 38)
	MPN-ICG 1 :	ATCGGTGGTAAATTAACCCAAATCCCTGT	(SEQ ID NO 49)
35	MPN-ICG 2 :	CAGTTCTGAAAGAACATTTCCGCTTCTTTC	(SEQ ID NO 50)
	MGE-ICG 1 :	CACCCATTAATTTTTTTCGGTGTTAAAACCC	(SEQ ID NO 51)
40	Mycoplasma-ICG :	CAAACTGAAAACGACAATCTTTCTAGTTCC	(SEQ ID NO 52)
	STAU-ICG 1 :	TACCAAGCAAAACCGAGTGAATAAAGAGTT	(SEQ ID NO 53)
	STAU-ICG 2 :	CAGAAGATGCGGAATAACGTGAC	(SEQ ID NO 54)
45	STAU-ICG 3 :	AACGAAGCCGTATGTGAGCATTTGAC	(SEQ ID NO 55)
	STAU-ICG 4 :	GAACGTAACCTTCATGTAAACGTTTGACTTAT	(SEQ ID NO 56)
50	ACI-ICG 1 :	GCTTAAGTGCACAGTGCTCTAAACTGA	(SEQ ID NO 57)
	ACI-ICG 2 :	CACGGTAATTAGTGTGATCTGACGAAG	(SEQ ID NO 58)

o equivalentes de dichas sondas,

y/o en el cual la serie de sondas comprende al menos una sonda específica de taxón derivada de la secuencia de la región espaciadora correspondiente a uno de los micro-organismos a detectar en dicha muestra, seleccionándose dicha secuencia de región espaciadora de cualquiera de las secuencias que se representan por SEQ ID NO 76 a 106, 157 a 174, 124, 125, 111 a 115, 139 a 144, ó 126 a 130, y utilizándose dichas sondas o equivalentes posiblemente en combinación con cualquier sonda que detecte al menos uno de los organismos siguientes: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Bordetella pertussis*.

Las sondas de la invención arriba mencionadas están diseñadas para la detección de especies de *Mycobacterium*, (SEQ ID NO 1 a 33 y 175 a 191, de *Pseudomonas aeruginosa* (SEQ ID NO 34 a 38), de especies de *Mycoplasma* (SEQ ID NO 49 a 52), de *Staphylococcus aureus* (SEQ ID NO 53 a 56) y de *Acinetobacter baumannii* (SEQ ID NO 57 y 58).

ES 2 323 161 T3

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más de dichas sondas.

La revelación se refiere también a un método como se ha descrito arriba, en el cual dicha muestra es una muestra tomada del fluido cerebroespinal, y en el cual la serie de sondas que se describen en el paso (iii) comprende al menos una sonda seleccionada de las sondas espaciadoras siguientes:

10	MYC-ICG-1 :	ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA	(SEQ ID NO 1)
	MYC-ICG-22 :	CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT	(SEQ ID NO 2)
	MTB-ICG-1 :	GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA	(SEQ ID NO 3)
15	MTB-ICG-2 :	GACTTGTTCCAGGTGTTGTCCAC	(SEQ ID NO 4)
	MTB-ICG-3 :	CGGCTAGCGGTGGCGTGTCT	(SEQ ID NO 5)
20	LIS-ICG 1 :	CAAGTAACCGAGAATCATCTGAAAGTGAATC	(SEQ ID NO 39)
	LMO-ICG 1 :	AAACAACCTTTACTTCGTAGAAGTAAATTGGTTAAG	(SEQ ID NO 40)
25	LMO-ICG 2 :	TGAGAGGTTAGTACTTCTCAGTATGTTTGTTTC	(SEQ ID NO 41)
	LMO-ICG 3 :	AGGCACTATGCTTGAAGCATCGC	(SEQ ID NO 42)
30	LISP-ICG 1:	CGTTTTTCATAAGCGATCGCACGTT	(SEQ ID NO 212)

y preferiblemente de las sondas espaciadoras siguientes:

	MYC-ICG-1 :	ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA	(SEQ ID NO 1)
40	MYC-ICG-22 :	CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT	(SEQ ID NO 2)
	MTB-ICG-1 :	GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA	(SEQ ID NO 3)
	MTB-ICG-2 :	GACTTGTTCCAGGTGTTGTCCAC	(SEQ ID NO 4)
45	MTB-ICG-3 :	CGGCTAGCGGTGGCGTGTCT	(SEQ ID NO 5)
50	LIS-ICG 1 :	CAAGTAACCGAGAATCATCTGAAAGTGAATC	(SEQ ID NO 39)
	LMO-ICG 3 :	AGGCACTATGCTTGAAGCATCGC	(SEQ ID NO 42)
55	LISP-ICG 1:	CGTTTTTCATAAGCGATCGCACGTT	(SEQ ID NO 212)

o equivalentes de dichas sondas,

y/o en el cual la serie de sondas comprende al menos una sonda específica de taxón derivada de la secuencia de región espaciadora correspondiente a uno de los micro-organismos a detectar en dicha muestra, seleccionándose dicha secuencia de región espaciadora de cualquiera de las secuencias que se representan por SEQ ID NO 116, 118-121, ó 213-215,

y utilizándose posiblemente dichas sondas o equivalentes en combinación con cualquier sonda que detecte al menos uno de los organismos siguientes: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*.

ES 2 323 161 T3

Las sondas de la invención arriba mencionadas están diseñadas para la detección de especies de *Mycobacterium*, y más particularmente *Mycobacterium tuberculosis* (SEQ ID NO 1 a 5), y de especies de *Listeria*, más particularmente *Listeria monocytogenes* (SEQ ID NO 39 a 42).

5 Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más de dichas sondas.

La revelación se refiere también a un método como se ha descrito arriba, en el cual dicha muestra es una muestra tomada del tracto urogenital, y en el cual la serie de sondas que se describen en el paso (iii) comprende al menos una
10 sonda seleccionada de las sondas espaciadoras siguientes:

CHTR-ICG 1 : GGAAGAAGCCTGAGAAGGTTTCTGAC (SEQ ID NO 45)

15 CHTR-ICG 2 : GCATTTATATGTAAGAGCAAGCATTCTATTTCA (SEQ ID NO 46)

CHTR-ICG 3 : GAGTAGCGTGGTGAGGACGAGA (SEQ ID NO 47)

20 CHTR-ICG 4 : GAGTAGCGCGGTGAGGACGAGA (SEQ ID NO 201)

CHPS-ICG 1 : GGATAACTGTCTTAGGACGGTTTGAC (SEQ ID NO 48)

25 MGE-ICG 1 : CACCCATTAATTTTTTCGGTGTTAAAACCC (SEQ ID NO 51)

Mycoplasma-ICG : CAAAACCTGAAAACGACAATCTTTCTAGTTCC (SEQ ID NO 52)

o equivalentes de dichas sondas,

30 y/o en el cual la serie de sondas comprende al menos una sonda específica de taxón derivada de la secuencia de región espaciadora correspondiente a uno de los micro-organismos a detectar en dicha muestra, seleccionándose dicha secuencia de región espaciadora de cualquiera de las secuencias que se representan por SEQ ID NO 122, 123, 197, 124 ó 125,

35 utilizándose posiblemente dichas sondas o equivalentes en combinación con cualquier sonda que detecte al menos uno de los organismos siguientes: *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus ducreyi* o *Streptococcus agalactiae*.

Las sondas de la invención arriba mencionadas están diseñadas para la detección de especies de *Chlamydia* (SEQ
40 ID NO 45 a 48 y 201) y de especies de *Mycoplasma* (SEQ ID NO 51 y 52).

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de dichas sondas.

45

50

55

60

65

ES 2 323 161 T3

La revelación se refiere también a un método como se ha descrito arriba, en el cual dicha muestra es una muestra tomada de alimento, y en el cual la serie de sondas que se definen en el paso (iii) comprende al menos una sonda seleccionada de las sondas espaciadoras siguientes:

5	LIS-ICG 1 :	CAAGTAACCGAGAATCATCTGAAAGTGAATC	(SEQ ID NO 39)
	LMO-ICG 1 :	AAACAACCTTTACTTTCGTAGAAGTAAATTGGTTAAG	(SEQ ID NO 40)
10	LMO-ICG 2 :	TGAGAGGTTAGTACTTCTCAGTATGTTTGTTT	(SEQ ID NO 41)
	LMO-ICG 3 :	AGGCACTATGCTTGAAGCATCGC	(SEQ ID NO 42)
15	LIV-ICG 1 :	GTTAGCATAAAATAGGTAAGTATTTATGACACAAGTAAC	(SEQ ID NO 43)
	LSE-ICG 1 :	AGTTAGCATAAGTAGTGTAAGTATTTATGACACAAG	(SEQ ID NO 44)
20	LISP-ICG 1 :	CGTTTTTCATAAGCGATCGCACGTT	(SEQ ID NO 212)
	STAU-ICG 1 :	TACCAAGCAAAACCGAGTGAATAAAGAGTT	(SEQ ID NO 53)
	STAU-ICG 2 :	CAGAAGATGCGGAATAACGTGAC	(SEQ ID NO 54)
25	STAU-ICG 3 :	AACGAAGCCGTATGTGAGCATTTGAC	(SEQ ID NO 55)
	STAU-ICG 4 :	GAACGTAAGTTCATGTTAAGTTCGACTTAT	(SEQ ID NO 56)
	BRU-ICG 1 :	CGTGCCCGCTTCGTTTCTCTTT	(SEQ ID NO 59)
30	BRU-ICG 2 :	TTCGCTTCGGGGTGGATCTGTG	(SEQ ID NO 60)
	BRU-ICG 3 :	GCGTAGTAGCGTTTGCGTCGG	(SEQ ID NO 193)
	BRU-ICG 4 :	CGCAAGAAGCTTGCTCAAGCC	(SEQ ID NO 194)
35	SALM-ICG 1 :	CAAACTGACTTACGAGTCACGTTTGAG	(SEQ ID NO 61)
	SALM-ICG 2 :	GATGTATGCTTCGTTATTCCACGCC	(SEQ ID NO 62)
40	STY-ICG 1 :	GGTCAAACCTCCAGGGACGCC	(SEQ ID NO 63)
	SED-ICG 1 :	GCGGTAATGTGTGAAAGCGTTGCC	(SEQ ID NO 64)
	YEC-ICG 1 :	GGAAAAGGTACTGCACGTGACTG	(SEQ ID NO 198)
45	YEC-ICG 2 :	GACAGCTGAACTTATCCCTCCG	(SEQ ID NO 199)
	YEC-ICG 3 :	GCTACCTGTTGATGTAATGAGTCAC	(SEQ ID NO 200)

50

55

60

65

ES 2 323 161 T3

y preferiblemente de las sondas espaciadoras siguientes:

LIS-ICG 1 : CAAGTAACCGAGAATCATCTGAAAGTGAATC (SEQ ID NO 39)
 LMO-ICG 3 : AGGCACTATGCTTGAAGCATCGC (SEQ ID NO 42)
 LISP-ICG 1 : CGTTTTTCATAAGCGATCGCACGTT (SEQ ID NO 212)
 STAU-ICG 1 : TACCAAGCAAAACCGAGTGAATAAAGAGTT (SEQ ID NO 53)
 STAU-ICG 2 : CAGAAGATGCGGAATAACGTGAC (SEQ ID NO 54)
 STAU-ICG 3 : AACGAAGCCGTATGTGAGCATTTGAC (SEQ ID NO 55)
 STAU-ICG 4 : GAACGTAACTTCATGTTAACGTTTGACTTAT (SEQ ID NO 56)
 BRU-ICG 2 : TTCGCTTCGGGGTGGATCTGTG (SEQ ID NO 60)
 BRU-ICG 3 : GCGTAGTAGCGTTTTCGTCGG (SEQ ID NO 193)
 BRU-ICG 4 : CGCAAGAAGCTTGCTCAAGCC (SEQ ID NO 194)
 SALM-ICG 1 : CAAAACTGACTTACGAGTCACGTTTGAG (SEQ ID NO 61)
 YEC-ICG 1 : GGAAAAGGTAAGTGCACGTGACTG (SEQ ID NO 198)
 YEC-ICG 2 : GACAGCTGAAACTTATCCCTCCG (SEQ ID NO 199)
 YEC-ICG 3 : GCTACCTGTTGATGTAATGAGTCAC (SEQ ID NO 200)

o equivalentes de dichas sondas,

y/o en el cual la serie de sondas comprende al menos una sonda específica de taxón derivada de la secuencia de región espaciadora correspondiente a uno de los micro-organismos a detectar en dicha muestra, seleccionándose dicha secuencia de región espaciadora de cualquiera de las secuencias que se representan por SEQ ID NO 116, 118-121, 213-215, 139-144, 131, 132, 154, 133-138, 195 ó 196, utilizándose posiblemente dichas sondas o equivalentes en combinación con cualquier sonda que detecte cepas de especies de *Campylobacter*.

Las sondas de la revelación arriba mencionadas están diseñadas para la detección de especies de *Listeria* (SEQ ID NO 39 a 44), de especies de *Staphylococcus* (SEQ ID NO 53 a 56), de especies de *Brucella* (SEQ ID NO 59, 60, 193 y 194), de especies de *Salmonella* (SEQ ID NO 61 a 64) y de *Yersinia enterocolitica* (SEQ ID NO 198 a 200).

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más de dichas sondas.

La revelación se refiere también a un método como se ha descrito arriba, en el cual dicha muestra es una muestra tomada del tracto gastrointestinal de un paciente, y en el cual la serie de sondas que se definen en el paso (iii) comprende al menos una sonda seleccionada de las sondas espaciadoras siguientes:

SALM-ICG 1 : CAAAACTGACTTACGAGTCACGTTTGAG (SEQ ID NO 61)
 SALM-ICG 2 : GATGTATGCTTCGTTATTCCACGCC (SEQ ID NO 62)
 STY-ICG 1 : GGTCAAACCTCCAGGGACGCC (SEQ ID NO 63)
 SED-ICG 1 : GCGGTAATGTGTGAAAGCGTTGCC (SEQ ID NO 64)
 YEC-ICG 1 : GGAAAAGGTAAGTGCACGTGACTG (SEQ ID NO 198)
 YEC-ICG 2 : GACAGCTGAAACTTATCCCTCCG (SEQ ID NO 199)
 YEC-ICG 3 : GCTACCTGTTGATGTAATGAGTCAC (SEQ ID NO 200)

ES 2 323 161 T3

y preferiblemente de las sondas espaciadoras siguientes:

5	SALM-ICG 1 :	CAAAACTGACTTACGAGTCACGTTTGAG	(SEQ ID NO 61)
	YEC-ICG 1 :	GGAAAAGGTACTGCACGTGACTG	(SEQ ID NO 198)
	YEC-ICG 2 :	GACAGCTGAAACTTATCCCTCCG	(SEQ ID NO 199)
10	YEC-ICG 3 :	GCTACCTGTTGATGTAATGAGTCAC	(SEQ ID NO 200)

o equivalentes de dichas sondas,

15 y/o en el cual la serie de sondas comprende al menos una sonda específica de taxón derivada de la secuencia de región espaciadora correspondiente a uno de los micro-organismos a detectar en dicha muestra, seleccionándose dicha secuencia de región espaciadora de cualquiera de las secuencias que se representan por SEQ ID NO 133-138 ó 195-196,

20 utilizándose posiblemente dichas sondas o equivalentes en combinación con cualquier sonda que detecte especies de *Campylobacter*.

Las sondas de la invención arriba mencionadas están diseñadas para detectar especies de *Salmonella* (SEQ ID NO 61 a 64) y *Yersinia enterocolitica* (SEQ ID NO 198 a 200).

25 Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete de dichas sondas.

La revelación se refiere también al uso de las sondas seleccionadas o sus equivalentes para la detección de taxones bacterianos específicos, siendo dichos taxones un género completo, o un subgrupo dentro de un género, una especie, 30 o incluso un subtipo dentro de una especie.

La revelación proporciona por tanto un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de especies y subespecies de *Mycobacterium* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende la hibridación a al menos dos de las sondas siguientes:

35	MYC-ICG-1 :	ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA	(SEQ ID NO 1)
	MYC-ICG-22 :	CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT	(SEQ ID NO 2)
40	MTB-ICG-1 :	GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA	(SEQ ID NO 3)
	MTB-ICG-2 :	GACTTGTTCCAGGTGTTGTCCAC	(SEQ ID NO 4)
45	MTB-ICG-3 :	CGGCTAGCGGTGGCGTGTTC	(SEQ ID NO 5)

50

55

60

65

ES 2 323 161 T3

(Continuación)

5	MAI-ICG-1 :	CAACAGCAAATGATTGCCAGACACAC	(SEQ ID NO 6)
	MIL-ICG-11 :	GAGGGGTTCCCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 7)
	MIL-ICG-22 :	TGAGGGGTTCTCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 8)
10	MAC-ICG-1 :	CACTCGGTCGATCCGTGTGGA	(SEQ ID NO 9)
	MAV-ICG-1 :	TCGGTCCGTCCGTGTGGAGTC	(SEQ ID NO 10)
	MAV-ICG-22 :	GTGGCCGGCGTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 11)
15	MIN-ICG-1 :	GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT	(SEQ ID NO 12)
	MIN-ICG-2 :	GCTGATGCGTTCGTCGAAATGTGTA	(SEQ ID NO 13)
	MIN-ICG-22 :	CTGATGCGTTCGTCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 14)
20	MIN-ICG-222 :	TGATGCGTTCGTCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 15)
	MIN-ICG-2222 :	GGCTGATGCGTTCGTCGAAATGTGTAA	(SEQ ID NO 16)
25	MAL-ICG-1 :	ACTAGATGAACGCGTAGTCCTTGT	(SEQ ID NO 17)
	MHEF-ICG-1 :	TGGACGAAAACCGGGTGCAAA	(SEQ ID NO 18)
	MAH-ICG-1 :	GTGTAATTTCTTTTTTAACCTTTGTGTGTAAGTAAGTG	(SEQ ID NO 19)
30			
	MCO-ICG-11 :	TGGCCGGCGTGTTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 20)
	MTH-ICG-11 :	GCACTTCAATTGGTGAAAGTGCGAGCC	(SEQ ID NO 21)
35	MTH-ICG-2 :	GCGTGGTCTTCATGGCCGG	(SEQ ID NO 22)
	MEF-ICG-11 :	ACGCGTGGTCTTCCTGCGG	(SEQ ID NO 23)
40	MSC-ICG-1 :	TCGGCTCGTTCTGAGTGGTGTC	(SEQ ID NO 24)
	MKA-ICG-1 :	GATGCGTTTGCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 25)
	MKA-ICG-2 :	GATGCGTTGCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 26)
45	MKA-ICG-3 :	ATGCGTTGCCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 27)
	MKA-ICG-4 :	CGGGCTCTGTTGAGAGTTGTC	(SEQ ID NO 28)
	MKA-ICG-5 :	CCCTCAGGGATTTCTGGGTGTTG	(SEQ ID NO 182)
50	MKA-ICG-6 :	GGACTCGTCCAAGAGTGTTGTCC	(SEQ ID NO 183)
	MKA-ICG-7 :	TCGGGCTTGCCAGAGCTGTT	(SEQ ID NO 184)
	MKA-ICG-8 :	GGGTGCGCAACAGCAAGCGA	(SEQ ID NO 185)
55	MKA-ICG-9 :	GATGCGTTGCCCTACGGG	(SEQ ID NO 186)
	MKA-ICG-10 :	CCCTACGGGTAGCGTGTTCTTTTG	(SEQ ID NO 187)
60	MCH-ICG-1 :	GGTGTGGACTTTGACTTCTGAATAG	(SEQ ID NO 29)
	MCH-ICG-2 :	CGGCAAAACGTGGACTGTCA	(SEQ ID NO 30)

65

ES 2 323 161 T3

(Continuación)

5	MGO-ICG-1 :	AACACCCTCGGGTGCTGTCC	(SEQ ID NO 31)
	MGO-ICG-2 :	GTATGCGTTGTCGTTCCGGGC	(SEQ ID NO 32)
	MGO-ICG-5 :	CGTGAGGGGTCATCGTCTGTAG	(SEQ ID NO 33)
10	MUL-ICG-1 :	GGTTTCGGGATGTTGTCCACC	(SEQ ID NO 175)
	MGV-ICG-1 :	CGACTGAGGTCGACGTGGTGT	(SEQ ID NO 176)
	MGV-ICG-2 :	GGTGTGTTGAGCATTGAATAGTGGTTGC	(SEQ ID NO 177)
15	MXE-ICG-1 :	GTTGGGCAGCAGGCAGTAACC	(SEQ ID NO 178)
	MSI-ICG-1 :	CCGGCAACGGTTACGTGTTC	(SEQ ID NO 179)
20	MFO-ICG-1 :	TCGTTGGATGGCCTCGCACCT	(SEQ ID NO 180)
	MFO-ICG-2 :	ACTTGGCGTGGGATGCGGGAA	(SEQ ID NO 181)
	MML-ICG-1 :	CGGATCGATTGAGTGCTTGTCCC	(SEQ ID NO 188)
25	MML-ICG-2 :	TCTAAATGAACGCACTGCCGATGG	(SEQ ID NO 189)
	MCE-ICG-1 :	TGAGGGAGCCCGTGCCTGTA	(SEQ ID NO 190)
30	MHP-ICG-1 :	CATGTTGGGCTTGATCGGGTGC	(SEQ ID NO 191)

y más preferiblemente a al menos una sonda del grupo restringido de sondas espaciadoras siguiente:

35	MYC-ICG-1 :	ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA	(SEQ ID NO 1)
	MYC-ICG-22 :	CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT	(SEQ ID NO 2)
40	MTB-ICG-1 :	GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA	(SEQ ID NO 3)
	MTB-ICG-2 :	GACTTGTTCCAGGTGTTGTCCAC	(SEQ ID NO 4)
	MTB-ICG-3 :	CGGCTAGCGGTGGCGTGTCT	(SEQ ID NO 5)
45	MAI-ICG-1 :	CAACAGCAAATGATTGCCAGACACAC	(SEQ ID NO 6)
	MIL-ICG-11 :	GAGGGGTTCCCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 7)
	MIL-ICG-22 :	TGAGGGGTTCTCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 8)
50	MAC-ICG-1 :	CACTCGGTCGATCCGTGTGGA	(SEQ ID NO 9)
	MAV-ICG-1 :	TCGGTCCGTCCGTGTGGAGTC	(SEQ ID NO 10)
55	MAV-ICG-22 :	GTGGCCGGCGTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 11)
	MIN-ICG-1 :	GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT	(SEQ ID NO 12)
	MAL-ICG-1 :	ACTAGATGAACGCGTAGTCCTTGT	(SEQ ID NO 17)
60	MCO-ICG-11 :	TGGCCGGCGTGTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 20)
	MTH-ICG-11 :	GCACTTCAATTGGTGAAGTGGGAGCC	(SEQ ID NO 21)
	MTH-ICG-2 :	GCGTGGTCTTCATGGCCGG	(SEQ ID NO 22)
65	MEF-ICG-11 :	ACGCGTGGTCCTTCGTGG	(SEQ ID NO 23)

ES 2 323 161 T3

(Continuación)

5	MSC-ICG-1 :	TCGGCTCGTTCTGAGTGGTGTC	(SEQ ID NO 24)
	MKA-ICG-3 :	ATGCGTTGCCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 27)
	MKA-ICG-4 :	CGGGCTCTGTTGAGAGTTGTC	(SEQ ID NO 28)
10	MKA-ICG-5 :	CCCTCAGGGATTTTCTGGGTGTTG	(SEQ ID NO 182)
	MKA-ICG-6 :	GGACTCGTCCAAGAGTGTTGTCC	(SEQ ID NO 183)
	MKA-ICG-7 :	TCGGGCTTGGCCAGAGCTGTT	(SEQ ID NO 184)
15	MKA-ICG-8 :	GGGTGCGCAACAGCAAGCGA	(SEQ ID NO 185)
	MKA-ICG-9 :	GATGCGTTGCCCCCTACGGG	(SEQ ID NO 186)
	MKA-ICG-10 :	CCCTACGGGTAGCGTGTTCTTTTG	(SEQ ID NO 187)
20	MCH-ICG-1 :	GGTGTGGACTTTGACTTCTGAATAG	(SEQ ID NO 29)
	MCH-ICG-2 :	CGGCAAAACGTCCGACTGTCA	(SEQ ID NO 30)
25	MCH-ICG-3 :	GGTGTGGTCCCTGACTTATGGATAG	(SEQ ID NO 210)
	MGO-ICG-5 :	CGTGAGGGGTCATCGTCTGTAG	(SEQ ID NO 33)
	MUL-ICG-1 :	GGTTTCGGGATGTTGTCCCACC	(SEQ ID NO 175)
30	MGV-ICG-1 :	CGACTGAGGTCGACGTGGTGT	(SEQ ID NO 176)
	MGV-ICG-2 :	GGTGTTTGAGCATTGAATAGTGGTTGC	(SEQ ID NO 177)
	MGV-ICG-3 :	TCGGGCCGCGTGTTTCGTCAAA	(SEQ ID NO 211)
35	MXE-ICG-1 :	GTTGGGCAGCAGGCAGTAACC	(SEQ ID NO 178)
	MSI-ICG-1 :	CCGGCAACGGTTACGTGTTT	(SEQ ID NO 179)
	MFO-ICG-1 :	TCGTTGGATGGCCTCGCACCT	(SEQ ID NO 180)
40	MFO-ICG-2 :	ACTTGGCGTGGGATGCGGGAA	(SEQ ID NO 181)
	MML-ICG-1 :	CGGATCGATTGAGTGCTTGTCCC	(SEQ ID NO 188)
	MML-ICG-2 :	TCTAAATGAACGCACTGCCGATGG	(SEQ ID NO 189)
45	MCE-ICG-1 :	TGAGGGAGCCCGTGCCTGTA	(SEQ ID NO 190)
	MHP-ICG-1 :	CATGTTGGGCTTGATCGGGTGC	(SEQ ID NO 191)

50 o a equivalentes de dichas sondas,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 76-110, ó 157-174, con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a una especie de *Mycobacterium*.

55 Las secuencias representadas por SEQ ID NO 76-110 y 157-174 son nuevas.

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más de dichas sondas.

60 Como se ha descrito arriba, la serie de sondas restringida preferida son aquellas sondas que exhiben una sensibilidad y especificidad mayores que 80%, preferiblemente mayores que 90%, y muy preferiblemente mayores que 95%, en las condiciones específicas de hibridación que se describen en la sección de ejemplos.

65

ES 2 323 161 T3

En una realización específica, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

- 5 **MTB-ICG-1 :** **GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA** (SEQ ID NO 3)
 MTB-ICG-2 : **GACTTGTTCCAGGTGTTGTCCAC** (SEQ ID NO 4)
 MTB-ICG-3 : **CGGCTAGCGGTGGCGTGTCT** (SEQ ID NO 5)

10 o a equivalentes de dichas sondas,

 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 76 con tal que dicha sonda se hibrida específicamente al complejo de *M. tuberculosis*. El complejo de *M. tuberculosis* comprende cepas de *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. africanum* y *M. microti*.

 La secuencia representada por SEQ ID NO 76 es nueva.

 Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, o tres de dichas sondas.

20 En otra realización específica, la revelación proporciona un método como se ha descrito anteriormente para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium* del complejo MAIS, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

- 25 **MAI-ICG-1 :** **CAACAGCAAATGATTGCCAGACACAC** (SEQ ID NO 6)
 MIL-ICG-11 : **GAGGGGTTCCCGTCTGTAGTG** (SEQ ID NO 7)
 MIL-ICG-22 : **TGAGGGGTTCTCGTCTGTAGTG** (SEQ ID NO 8)
 30 **MAC-ICG-1 :** **CACTCGGTCGATCCGTGTGGA** (SEQ ID NO 9)
 MAV-ICG-1 : **TCGGTCCGTCCGTGTGGAGTC** (SEQ ID NO 10)
 MAV-ICG-22 : **GTGGCCGGCGTTCATCGAAA** (SEQ ID NO 11)
 35 **MIN-ICG-1 :** **GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT** (SEQ ID NO 12)
 MIN-ICG-2 : **GCTGATGCGTTCGTGCGAAATGTGTA** (SEQ ID NO 13)
 40 **MIN-ICG-22 :** **CTGATGCGTTCGTGCGAAATGTGT** (SEQ ID NO 14)
 MIN-ICG-222 : **TGATGCGTTCGTGCGAAATGTGT** (SEQ ID NO 15)
 MIN-ICG-2222 : **GGCTGATGCGTTCGTGCGAAATGTGTAA** (SEQ ID NO 16)
 45 **MAL-ICG-1 :** **ACTAGATGAACGCGTAGTCCTTGT** (SEQ ID NO 17)
 MHEF-ICG-1 : **TGGACGAAAACCGGGTGCACAA** (SEQ ID NO 18)
 MAH-ICG-1 : **GTGTAATTTCTTTTTTAACTCTTGTGTGTAAGTAAGTG** (SEQ ID NO 19)
 50 **MCO-ICG-11 :** **TGGCCGGCGTGTTTCATCGAAA** (SEQ ID NO 20)
 MTH-ICG-11 : **GCACTTCAATTGGTGAAGTGCGAGCC** (SEQ ID NO 21)
 55 **MTH-ICG-2 :** **GCGTGGTCTTCATGGCCGG** (SEQ ID NO 22)
 MEF-ICG-11 : **ACGCGTGGTCTTCGTGG** (SEQ ID NO 23)
 60 **MSC-ICG-1 :** **TCGGCTCGTTCGTGAGTGGTGTC** (SEQ ID NO 24)

 o a equivalentes de dichas sondas,

 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 77-100 ó 108-110, con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a cepas del complejo MAIS. El complejo MAIS como se define en esta invención comprende todas las cepas de *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. scrofulaceum* y todas las cepas relacionadas estrechamente con las especies arriba mencionadas y que no pertenecen claramente a otra especie de *Mycobacterium* definida. El último grupo de cepas se definen en esta invención como "cepas MIC" (complejo de *M. intracellulare*).

ES 2 323 161 T3

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más de dichas sondas.

5 En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba, para detectar e identificar una o más cepas de *M. avium* y *M. paratuberculosis* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

MAV-ICG-1 : TCGGTCCGTCCTGTGGAGTC (SEQ ID NO 10)

10 **MAV-ICG-22 : GTGGCCGGCGTTCATCGAAA (SEQ ID NO 11)**

o a equivalentes de dichas sondas,

15 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 77 y 78 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. avium* o *M. paratuberculosis*.

Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 77 y 78 son nuevas.

20 Con preferencia, esta realización utiliza ambas sondas en combinación.

En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium intracellulare* y cepas MIC en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

25 **MAI-ICG-1 : CAACAGCAAATGATTGCCAGACACAC (SEQ ID NO 6)**

MIL-ICG-11 : GAGGGGTTCCCGTCTGTAGTG (SEQ ID NO 7)

30 **MIL-ICG-22 : TGAGGGGTTCTCGTCTGTAGTG (SEQ ID NO 8)**

MAC-ICG-1 : CACTCGGTCGATCCGTGTGGA (SEQ ID NO 9)

MIN-ICG-1 : GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT (SEQ ID NO 12)

35 **MIN-ICG-2 : GCTGATGCGTTCGTGCGAAATGTGTA (SEQ ID NO 13)**

MIN-ICG-22 : CTGATGCGTTCGTGCGAAATGTGT (SEQ ID NO 14)

MIN-ICG-222 : TGATGCGTTCGTGCGAAATGTGT (SEQ ID NO 15)

40 **MIN-ICG-2222 : GGCTGATGCGTTCGTGCGAAATGTGTAA (SEQ ID NO 16)**

MAL-ICG-1 : ACTAGATGAACGCGTAGTCCTTGT (SEQ ID NO 17)

45 **MHEF-ICG-1 : TGGACGAAAACCGGGTGCACAA (SEQ ID NO 18)**

MAH-ICG-1 : GTGTAATTCTTTTTTAACCTTGTGTGTAAGTAAGTG (SEQ ID NO 19)

50 **MCO-ICG-11 : TGGCCGGCGTGTTCATCGAAA (SEQ ID NO 20)**

MTH-ICG-11 : GCACTTCAATTGGTGAAGTGCGAGCC (SEQ ID NO 21)

MTH-ICG-2 : GCGTGGTCTTCATGGCCGG (SEQ ID NO 22)

55 **MEF-ICG-11 : ACGCGTGGTCCTTCGTGG (SEQ ID NO 23)**

o a equivalentes de dichas sondas,

60 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ó 99 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a cepas de *M. intracellulare* y cepas MIC.

Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 ó 99 son nuevas.

65 Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más de dichas sondas.

ES 2 323 161 T3

En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba, para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium intracellulare* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

5 MIN-ICG-1: GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT (SEQ ID NO 12)

o a equivalentes de dicha sonda,

10 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 89 con tal que dicha sonda se hibrida específicamente a cepas de *M. intracellulare*.

En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba, para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium scrofulaceum* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

15 MSC-ICG-1: TCGGCTCGTTCTGAGTGGTGTC (SEQ ID NO 24)

o a equivalentes de dichas sondas,

20 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 100 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. scrofulaceum*.

La secuencia que se representa en SEQ ID NO 100 es nueva.

25 En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium kansasii* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

30 MKA-ICG-1 : GATGCGTTTGCTACGGGTAGCGT (SEQ ID NO 25)

MKA-ICG-2 : GATGCGTTGCCTACGGGTAGCGT (SEQ ID NO 26)

MKA-ICG-3 : ATGCGTTGCCCTACGGGTAGCGT (SEQ ID NO 27)

35 MKA-ICG-4 : CGGGCTCTGTTCCGAGAGTTGTC (SEQ ID NO 28)

MKA-ICG-5 : CCCTCAGGGATTTTCTGGGTGTTG (SEQ ID NO 182)

MKA-ICG-6 : GGACTCGTCCAAGAGTGTGTCC (SEQ ID NO 183)

40 MKA-ICG-7 : TCGGGCTTGGCCAGAGCTGTT (SEQ ID NO 184)

MKA-ICG-8 : GGGTGCGCAACAGCAAGCGA (SEQ ID NO 185)

MKA-ICG-9 : GATGCGTTGCCCTACGGG (SEQ ID NO 186)

45 MKA-ICG-10 : CCCTACGGGTAGCGTGTCTTTTG (SEQ ID NO 187)

y más preferiblemente a:

50 MKA-ICG-3 : ATGCGTTGCCCTACGGGTAGCGT (SEQ ID NO 27)

MKA-ICG-4 : CGGGCTCTGTTCCGAGAGTTGTC (SEQ ID NO 28)

MKA-ICG-5 : CCCTCAGGGATTTTCTGGGTGTTG (SEQ ID NO 182)

55 MKA-ICG-6 : GGACTCGTCCAAGAGTGTGTCC (SEQ ID NO 183)

MKA-ICG-7 : TCGGGCTTGGCCAGAGCTGTT (SEQ ID NO 184)

MKA-ICG-8 : GGGTGCGCAACAGCAAGCGA (SEQ ID NO 185)

60 MKA-ICG-9 : GATGCGTTGCCCTACGGG (SEQ ID NO 186)

MKA-ICG-10 : CCCTACGGGTAGCGTGTCTTTTG (SEQ ID NO 187)

65 o a equivalentes de dichas sondas,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 101, 167, 168 ó 169 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. kansasii*.

ES 2 323 161 T3

Las secuencias representadas en SEQ ID NO 101, 167, 168 y 169 son nuevas.

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres o cuatro de dichas sondas.

- 5 En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium chelonae* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

10 MCH-ICG-1 : GGTGTGGACTTTGACTTCTGAATAG (SEQ ID NO 29)
MCH-ICG-2 : CGGCAAAACGTCGGACTGTCA (SEQ ID NO 30)
MCH-ICG-3 : GGTGTGGTCCTTGACTTATGGATAG (SEQ ID NO 210)

15 o a equivalentes de dichas sondas,

- 20 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 102, 103 ó 174 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. chelonae*. De acuerdo con otra realización preferente, estas tres sondas se utilizan en combinación.

Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 102, 103 y 174 son nuevas.

- 25 En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium gordonae* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

30 MGO-ICG-1 : AACACCCTCGGGTGCTGTCC (SEQ ID NO 31)
MGO-ICG-2 : GTATGCGTTGTCGTTCCGCGGC (SEQ ID NO 32)
35 MGO-ICG-5 : CGTGAGGGGTCATCGTCTGTAG (SEQ ID NO 33)

y más preferiblemente a:

40 MGO-ICG-5: CGTGAGGGGTCATCGTCTGTAG (SEQ ID NO 33)

o a equivalentes de dichas sondas,

- 45 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 104, 105 ó 106 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. gordonae*.

Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 104 a 106 son nuevas.

- 50 Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos o tres de dichas sondas.

- En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium ulcerans* o cepas de *Mycobacterium marinum* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

55 MUL-ICG-1: GGTTCGGGATGTTGTCCCACC (SEQ ID NO 175)

o a equivalentes de dicha sonda,

- 60 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 157 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. ulcerans* y *M. marinum*.

La secuencia que se representa en SEQ ID NO 157 es nueva.

65

ES 2 323 161 T3

En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium genavense* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

MGV-ICG-1 : CGACTGAGGTCGACGTGGTGT (SEQ ID NO 176)

MGV-ICG-2 : GGTGTTTGAGCATTGAATAGTGGTTGC (SEQ ID NO 177)

MGV-ICG-3 : TCGGGCCGCGTGTTTCGTCAA (SEQ ID NO 211)

o a equivalentes de dichas sondas,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 158, 159, 160, 161 ó 162 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. genavense*.

Las secuencias que se representan en SEO ID NO 158 a 162 son nuevas.

Como se describe en los ejemplos, *M. genavense* incluye cepas de *M. genavense* en sentido estricto y un grupo de cepas estrechamente relacionadas denominadas cepas semejantes a *M. simiae*. El primer grupo de cepas puede detectarse específicamente con la sonda MGV-ICG-1, mientras que el último grupo se hibrida específicamente con la sonda MGV-ICG-3. La sonda MGV-ICG-2 detecta ambos grupos.

En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium xenopi* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

MXE-ICG-1: GTTGGGCAGCAGGCAGTAACC (SEO ID NO 178)

o a equivalentes de dicha sonda,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 163 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. xenopi*.

La secuencia que se representa en SEQ ID NO 163 es nueva.

En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium simiae* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

MSI-ICG-1: CCGGCAACGGTTACGTGTTC (SEQ ID NO 179)

o a equivalentes de dicha sonda,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 164 ó 165 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. simiae*.

La secuencia que se representa en SEQ ID NO 164 ó 165 es nueva.

En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba, para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium fortuitum* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación al menos a una de las sondas siguientes:

MFO-ICG-1 : TCGTTGGATGGCCTCGCACCT (SEQ ID NO 180)

MFO-ICG-2 : ACTTGGCGTGGGATGCGGGAA (SEQ ID NO 181)

o a equivalentes de dichas sondas o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 166 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. fortuitum*.

La secuencia que se representa en SEQ ID NO 166 es nueva.

ES 2 323 161 T3

En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium celatum* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

5 MCE-ICG-1: TGAGGGAGCCCGTGCCTGTA (SEQ ID NO 190)

o a equivalentes de dicha sonda,

10 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 170 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. celatum*.

La secuencia que se representa en SEQ ID NO 170 es nueva.

15 En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium haemophilum* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

20 MHP-ICG-1: CATGTTGGGCTTGATCGGGTGC (SEQ ID NO 191)

o a equivalentes de dicha sonda,

25 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 171, 172 ó 173 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. haemophilum*.

Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 171 a 173 son nuevas.

30 En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium malmoeense* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

35 MML-ICG-1 : CGGATCGATTGAGTGCTTGTCCTC (SEQ ID NO 188)

MML-ICG-2 : TCTAAATGAACGCACTGCCGATGG (SEQ ID NO 189)

40 o a equivalentes de dichas sondas,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 107 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *M. malmoeense*.

45 La secuencia que se representa en SEQ ID NO 107 es nueva.

50 En otra realización específica adicional, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

MYC-ICG-1 : ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA (SEQ ID NO 1)

55 MYC-ICG-22 : CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT (SEQ ID NO 2)

o a equivalentes de dichas sondas.

60

De acuerdo con una realización preferida, ambas sondas se utilizan en combinación.

65

ES 2 323 161 T3

La revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycoplasma* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

5 MPN-ICG 1 : ATCGGTGGTAAATTAAACCCAAATCCCTGT (SEQ ID NO 49)
MPN-ICG 2 : CAGTTCTGAAAGAACATTTCCGCTTCTTTC (SEQ ID NO 50)
MGE-ICG 1 : CACCCATTAATTTTTTCGGTGTAAACCC (SEQ ID NO 51)
10 Mycoplasma-ICG : CAAAACGAAAACGACAATCTTTCTAGTTCC (SEQ ID NO 52)

o a equivalentes de dichas sondas.

15 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 124 ó 125 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente con especies de *Mycoplasma*.

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres o cuatro de dichas sondas.

20 Más particularmente, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycoplasma pneumoniae* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

25 MPN-ICG 1 : ATCGGTGGTAAATTAAACCCAAATCCCTGT (SEQ ID NO 49)
MPN-ICG 2 : CAGTTCTGAAAGAACATTTCCGCTTCTTTC (SEQ ID NO 50)

o a equivalentes de dichas sondas.

³⁰ y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 125 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *Mycoplasma pneumoniae*. De acuerdo con una realización preferida, estas dos sondas se utilizan en combinación.

La secuencia que se representa en SEQ ID NO 125 es nueva.

35 En otra realización particular, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Mycoplasma genitalium* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

40 MGE-ICG-1: CACCCATTAATTTTTTCGGTGTTAAAACCC (SEQ ID NO 51)

o a equivalentes de dichas sondas.

45 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 124, con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *Mycoplasma genitalium*.

La secuencia que se representa en SEQ ID NO 124 es nueva.

La revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Pseudomonas* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

55 PA-ICG 1 : TGGTGTGCTGCGTGATCCGAT (SEQ ID NO 34)
PA-ICG 2 : TGAATGTTTCGTGGATGAACATTGATT (SEQ ID NO 35)
PA-ICG 3 : CACTGGTGATCATTCAAGTCAAG (SEQ ID NO 36)
PA-ICG 4 : TGAATGTTTCGT(G/A)(G/A)ATGAACATTGATTTCTGGTC
60 (SEQ ID NO 37)
PA-ICG 5 : CTCTTTCACTGGTGATCATTCAAGTCAAG (SEQ ID NO 38)

o a equivalentes de dichas sondas,

65 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 111, 112, 113, 114 ó 115 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a cepas de *Pseudomonas*.

ES 2 323 161 T3

Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 111 a 115 son nuevas.

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, o cuatro de dichas sondas.

- 5 Más particularmente, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

10 PA-ICG 1 : TGGTGTGCTGCGTGATCCGAT (SEQ ID NO 34)
PA-ICG 2 : TGAATGTTTCGTGGATGAACATTGATT (SEQ ID NO 35)
PA-ICG 3 : CACTGGTGATCATTCAAGTCAAG (SEQ ID NO 36)
15 PA-ICG 4 : TGAATGTTTCGT(G/A)(G/A)ATGAACATTGATTTCTGGTC (SEQ ID NO 37)
PA-ICG 5 : CTCTTTCACTGGTGATCATTCAAGTCAAG (SEQ ID NO 38)
20

y muy preferiblemente a al menos una de las sondas siguientes:

25 PA-ICG 1 : TGGTGTGCTGCGTGATCCGAT (SEQ ID NO 34)
PA-ICG 4 : TGAATGTTTCGT(G/A)(G/A)ATGAACATTGATTTCTGGTC (SEQ ID NO 37)
30 PA-ICG 5 : CTCTTTCACTGGTGATCATTCAAGTCAAG (SEQ ID NO 38)

- 35 o a equivalentes de dichas sondas,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 111 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *Pseudomonas aeruginosa*.

- 40 La secuencia que se representa en SEQ ID NO 111 es nueva.

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, cuatro o cinco de dichas sondas.

- 45 La revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más especies de *Staphylococcus* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

50 STAU-ICG 1 : TACCAAGCAAAACCGAGTGAATAAAGAGTT (SEQ ID NO 53)
STAU-ICG 2 : CAGAAGATGCGGAATAACGTGAC (SEQ ID NO 54)
STAU-ICG 3 : AACGAAGCCGTATGTGAGCATTTGAC (SEQ ID NO 55)
55 STAU-ICG 4 : GAACGTAACTTCATGTTAACGTTTGACTTAT (SEQ ID NO 56)

o a equivalentes de dichas sondas,

- 60 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 139, 140, 141, 142, 143 ó 144 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a especies de *Staphylococcus*.

- 65 Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 139 a 144 son nuevas.

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, o cuatro de dichas sondas.

ES 2 323 161 T3

Más particularmente, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Staphylococcus aureus* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una, y preferiblemente las dos, de las sondas siguientes:

- 5 **STAU-ICG 3 : AACGAAGCCGTATGTGAGCATTTGAC (SEQ ID NO 55)**
 STAU-ICG 4 : GAACGTAAC TTCATGTTAACGTTTGACTTAT (SEQ ID NO 56)

o a equivalentes de dichas sondas,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 139, 140, 141, 142 ó 143 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a especies de *Staphylococcus aureus*. De acuerdo con una realización preferida, se utilizan en combinación las dos sondas citadas.

En otra realización específica, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Staphylococcus epidermidis* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 144 con tal que pueda hacerse que esta sonda se hibrida específicamente a *Staphylococcus epidermidis*.

La revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Acinetobacter* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

- 25 **ACI-ICG 1 : GCTTAAGTGCACAGTGCTCTAAACTGA (SEQ ID NO 57)**
 ACI-ICG 2 : CACGGTAATTAGTGTGATCTGACGAAG (SEQ ID NO 58)

o a equivalentes de dichas sondas,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 126, 127, 128, 129 ó 130, con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *Acinetobacter* sp. De acuerdo con una realización preferida, se utilizan en combinación las dos sondas citadas.

Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 126 a 130 son nuevas.

Más particularmente, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Acinetobacter baumannii* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

- 40 **ACI-ICG 1 : GCTTAAGTGCACAGTGCTCTAAACTGA (SEQ ID NO 57)**
 ACI-ICG 2 : CACGGTAATTAGTGTGATCTGACGAAG (SEQ ID NO 58)

o a equivalentes de dichas sondas,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 126 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *Acinetobacter baumannii*. De acuerdo con una realización preferida, las dos sondas citadas se utilizan en combinación.

La revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba, para detectar e identificar una o más cepas de *Listeria* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

- 55 **LIS-ICG 1 : CAAGTAACCGAGAATCATCTGAAAGTGAATC (SEQ ID NO 39)**
 LMO-ICG 1 : AAACAACCTTTACTTCGTAGAAGTAAATTGGTTAAG (SEQ ID NO 40)
 LMO-ICG 2 : TGAGAGGTTAGTACTTCTCAGTATGTTTGTTT (SEQ ID NO 41)
 LMO-ICG 3 : AGGCACTATGCTTGAAGCATCGC (SEQ ID NO 42)
 LIV-ICG 1 : GTTAGCATAAATAGGTAAC TATTTATGACACAAGTAAC (SEQ ID NO 43)
 LSE-ICG 1 : AGTTAGCATAAGTAGTGTAAC TATTTATGACACAAG (SEQ ID NO 44)
 LISP-ICG 1: CGTTTTTCATAAGCGATCGCACGTT (SEQ ID NO 212)

ES 2 323 161 T3

y muy preferiblemente a al menos una de las sondas siguientes:

LIS-ICG 1 : CAAGTAACCGAGAATCATCTGAAAAGTGAATC (SEQ ID NO 39)

LMO-ICG 3 : AGGCACTATGCTTGAAGCATCGC (SEQ ID NO 42)

LISP-ICG 1: CGTTTTTCATAAGCGATCGCACGTT (SEQ ID NO 212)

o a equivalentes de dichas sondas,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 116, 118, 119, 120, 121, 213, 214 ó 215 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a especies de *Listeria*.

Como se describe en la sección de ejemplos, las especies de *Listeria* abarcan especies de *Listeria* en el sentido estricto, y un grupo de organismos estrechamente relacionados a los que se hace referencia como “organismos semejantes a *Listeria*”. El último grupo puede ser reconocido específicamente por la sonda LISP-ICG-1.

Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 116, 118 a 121 y 213 a 215 son nuevas.

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, cuatro, cinco o seis de dichas sondas.

Más particularmente, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba, para detectar e identificar una o más cepas de *Listeria monocytogenes* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

LMO-ICG 1 :AAACAACCTTTACTTCGTAGAAGTAAATTGGTTAAG(SEQ ID NO 40)

LMO-ICG 2 : TGAGAGGTTAGTACTTCTCAGTATGTTTGTTT (SEQ ID NO 41)

LMO-ICG 3 : AGGCACTATGCTTGAAGCATCGC (SEQ ID NO 42)

y muy preferiblemente a la sonda siguiente:

LMO-ICG 3: AGGCACTATGCTTGAAGCATCGC (SEQ ID NO 42)

o a equivalentes de dichas sondas,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 120 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a especies de *Listeria monocytogenes*.

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos o tres de dichas sondas.

La revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Brucella* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

BRU-ICG 1 : CGTGCCCGCCTTCGTTTCTCTTT (SEQ ID NO 59)

BRU-ICG 2 : TTCGCTTCGGGGTGGATCTGTG (SEQ ID NO 60)

BRU-ICG 3 : GCGTAGTAGCGTTTGCCTCGG (SEQ ID NO 193)

BRU-ICG 4 : CGCAAGAAGCTTGCTCAAGCC (SEQ ID NO 194)

y muy preferiblemente a las sondas siguientes:

BRU-ICG 2 : TTCGCTTCGGGGTGGATCTGTG (SEQ ID NO 60)

BRU-ICG 3 : GCGTAGTAGCGTTTGCCTCGG (SEQ ID NO 193)

BRU-ICG 4 : CGCAAGAAGCTTGCTCAAGCC (SEQ ID NO 194)

o a equivalentes de dichas sondas,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 131, 132 ó 154 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a cepas de *Brucella*.

Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 131, 132 y 154 son nuevas.

ES 2 323 161 T3

La revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Salmonella* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

5 **SALM-ICG 1 : CAAAAGTACTTACGAGTCACGTTTGAG** (SEQ ID NO 61)
 SALM-ICG 2 : GATGTATGCTTCGTTATTCCACGCC (SEQ ID NO 62)
 10 **STY-ICG 1 : GGTCAAACCTCCAGGGACGCC** (SEQ ID NO 63)
 SED-ICG 1 : GCGGTAATGTGTGAAAGCGTTGCC (SEQ ID NO 64)

15 y muy preferiblemente a las sondas siguientes:

SALM-ICG 1: CAAAAGTACTTACGAGTCACGTTTGAG (SEQ ID NO 61)

 o a equivalentes de dichas sondas,

20 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 133, 134, 135, 136, 137 ó 138, con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a cepas de *Salmonella*.

 Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 133 a 138 son nuevas.

25 Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, o cuatro de dichas sondas.

 La revelación se refiere también a un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Chlamydia* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

30 **CHTR-ICG 1 : GGAAGAAGCCTGAGAAGGTTTCTGAC** (SEQ ID NO 45)
 CHTR-ICG 2 : GCATTTATATGTAAGAGCAAGCATTCTATTTC (SEQ ID NO 46)
 35 **CHTR-ICG 3 : GAGTAGCGTGGTGAGGACGAGA** (SEQ ID NO 47)
 CHTR-ICG 4 : GAGTAGCGCGGTGAGGACGAGA (SEQ ID NO 201)
 40 **CHPS-ICG 1 : GGATAACTGTCTTAGGACGGTTTGAC** (SEQ ID NO 48)

 o a equivalentes de dichas sondas,

45 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 122, 123 ó 197, con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a cepas de *Chlamydia*.

 Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres, cuatro o cinco de dichas sondas.

50 Más particularmente, la revelación se refiere a un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Chlamydia trachomatis* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

55 **CHTR-ICG 1 : GGAAGAAGCCTGAGAAGGTTTCTGAC** (SEQ ID NO 45)
 CHTR-ICG 2 : GCATTTATATGTAAGAGCAAGCATTCTATTTC (SEQ ID NO 46)
 CHTR-ICG 3 : GAGTAGCGTGGTGAGGACGAGA (SEQ ID NO 47)
 60 **CHTR-ICG 4 : GAGTAGCGCGGTGAGGACGAGA** (SEQ ID NO 201)

 o a equivalentes de dichas sondas,

65 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 123 ó 197 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *Chlamydia trachomatis*.

ES 2 323 161 T3

Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 123 y 197 son nuevas.

Con preferencia, se utilizan simultáneamente al menos dos, tres o cuatro de dichas sondas.

- 5 En otra realización particular, la revelación proporciona un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar una o más cepas de *Chlamydia psittaci* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos la sonda siguiente:

CHPS-ICG 1: GGATAACTGTCTTAGGACGGTTTGAC (SEQ ID NO 48)

- 10 o a equivalentes de dicha sonda,

y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 122, con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *Chlamydia psittaci*.

15

La secuencia que se representa en SEQ ID NO 122 es nueva.

- 20 La revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba, para detectar una o más cepas de *Streptococcus* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152 ó 153 con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a cepas de *Streptococcus*, o equivalentes de estas sondas.

- 25 Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152 ó 153 son nuevas.

- La revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba, para detectar una o más cepas de *Yersinia enterocolitica* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

30 YEC-ICG 1 : GGAAAAGGTACTGCACGTGACTG (SEQ ID NO 198)

YEC-ICG 2 : GACAGCTGAACTTATCCCTCCG (SEQ ID NO 199)

35 YEC-ICG 3 : GCTACCTGTTGATGTAATGAGTCAC (SEQ ID NO 200)

o a equivalentes de dichas sondas,

- 40 y/o a cualquier sonda derivada de SEQ ID NO 195 ó 196, con la condición de que dicha sonda se hibrida específicamente a *Yersinia enterocolitica*.

Las secuencias que se representan en SEQ ID NO 195 y 196 son nuevas.

- 45 En algunos casos puede ser ventajoso amplificar no todos los organismos presentes en una muestra, sino únicamente taxones más específicos, que se consideran relevantes. En estos casos, la invención proporciona iniciadores que permiten la amplificación específica de la región espaciadora para sólo dichos taxones definidos de antemano.

- 50 La revelación proporciona por tanto un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar específicamente *Chlamydia trachomatis* en una muestra, en el cual el paso (ii) comprende amplificación de la región espaciadora 16S-23S de rRNA o parte de la misma, utilizando al menos uno de los iniciadores siguientes:

55 CHTR-P1 : AAGGTTTCTGACTAGGTTGGGC (SEQ ID NO 69)

CHTR-P2 : GGTGAAGTGCTTGCATGGATCT (SEQ ID NO 70)

- 60 o equivalente de estos iniciadores, difiriendo dichos equivalentes en secuencia de los iniciadores mencionados anteriormente por cambio de uno o más nucleótidos, con la condición de que dichos equivalentes amplifican todavía específicamente la región espaciadora de *Chlamydia trachomatis* o parte de ella.

- 65 Preferiblemente se utilizan ambos iniciadores.

ES 2 323 161 T3

La revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar específicamente especies de *Listeria* en una muestra, en el cual el paso (ii) comprende amplificación de la región espaciadora 16S-23S de rRNA o una parte de la misma, utilizando al menos uno de los iniciadores siguientes:

5	LIS-P1 : ACCTGTGAGTTTTTCGTTCTTCTC	(SEQ ID NO 71)
	LIS-P2 : CTATTTGTTTCAGTTTTGAGAGGTT	(SEQ ID NO 72)
10	LIS-P3 : ATTTTCCGTATCAGCGATGATAC	(SEQ ID NO 73)
	LIS-P4 : ACGAAGTAAAGGTTGTTTTTCT	(SEQ ID NO 74)
	LIS-P5 : GAGAGGTTACTCTCTTTTATGTCAG	(SEQ ID NO 75)
15	LIS-P6 : CTTTTATGTCAGATAAAGTATGCAA	(SEQ ID NO 202)
	LIS-P7 : CGTAAAAGGGTATGATTATTTG	(SEQ ID NO 203)

o equivalentes de estos iniciadores, difiriendo dichos equivalentes en secuencia de los iniciadores mencionados anteriormente por cambio de uno o más nucleótidos, con la condición de que dichos equivalentes amplificarán todavía específicamente la región espaciadora de especies de *Listeria* o parte de ella.

La revelación se refiere también a un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar específicamente especies de *Mycobacterium* en una muestra, en el cual el paso (ii) comprende amplificación de la región espaciadora 16S-23S de rRNA o una parte de ella, utilizando al menos uno de los iniciadores siguientes:

30	MYC-P1: TCCCTTGTGGCCTGTGTG	(SEQ ID NO 65)
	MYC-P2: TCCTTCATCGGCTCTCGA	(SEQ ID NO 66)
35	MYC-P3: GATGCCAAGGCATCCACC	(SEQ ID NO 67)
	MYC-P4: CCTCCCACGTCCTTCATCG	(SEQ ID NO 68)
40	MYC-P5: CCTGGGTTTGACATGCACAG	(SEQ ID NO 192)

o equivalentes de estos iniciadores, difiriendo dichos equivalentes en secuencia de los iniciadores arriba mencionados por cambio de uno o más nucleótidos, con la condición de que dichos equivalentes amplificarán todavía específicamente la región espaciadora de especies de *Mycobacterium* o parte de ella.

La revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar específicamente especies de *Brucella* en una muestra, en el cual el paso (ii) comprende amplificación de la región espaciadora 16S-23S de rRNA o parte de ella, utilizando al menos uno de los iniciadores siguientes:

55	BRU-P1 : TCGAGAATTGGAAAGAGGTC	(SEQ ID NO 204)
	BRU-P2 : AAGAGGTCGGATTTATCCG	(SEQ ID NO 205)
	BRU-P3 : TTCGACTGCAAATGCTCG	(SEQ ID NO 206)
60	BRU-P4 : TCTTAAAGCCGCATTATGC	(SEQ ID NO 207)

o equivalentes de estos iniciadores, difiriendo dichos equivalentes en secuencia de los iniciadores arriba mencionados por cambio de uno o más nucleótidos, con la condición de que dichos equivalentes amplifican todavía específicamente la región espaciadora o parte de ella de especies de *Brucella*.

La revelación proporciona también un método como se ha descrito arriba para detectar e identificar específicamente especies de *Yersinia enterocolitica* en una muestra, en el cual el paso (ii) comprende amplificación de la región espaciadora 16S-23S de rRNA o parte de ella, utilizando al menos uno de los iniciadores siguientes:

YEC-P1 : CCTAATGATATTGATTCGCG (SEQ ID NO 208)

YEC-P2 : ATGACAGGTTAATCCTTACCCC (SEQ ID NO 209)

o equivalentes de estos iniciadores, difiriendo dichos equivalentes en secuencia de los iniciadores arriba mencionados por cambio de uno o más nucleótidos, con la condición de que dichos equivalentes amplifiquen todavía específicamente la región espaciadora de especies de *Yersinia enterocolitica* o parte de ella.

La revelación proporciona también una composición que comprende al menos una de las sondas y/o iniciadores que se han definido arriba.

Dicha composición puede comprender cualquier vehículo, soporte, marcador o diluyente conocido en la técnica para sondas o iniciadores, más particularmente cualquiera de los marcadores o soportes detallados en la sección de definiciones.

La invención se refiere más particularmente a sondas e iniciadores aislados que se especifican en la Tabla 1a o cualquiera de los iniciadores que se especifican en la Tabla 1b.

De acuerdo con otra realización, la presente revelación se refiere también a nuevas secuencias de región espaciadora como se han definido arriba y como se indican en las Figuras 1-103 (SEQ ID NO 76 a 154, SEQ ID NO 157 a 174, SEQ ID NO 195 a 197 y SEQ ID NO 213 a 215).

En otra realización, la invención proporciona un método de hibridación inversa que comprende cualquiera de las sondas que se han definido arriba, en el cual dichas sondas se inmovilizan en una localización conocida sobre un soporte sólido, más preferiblemente sobre una tira de membrana.

En otra realización adicional, la invención proporciona un kit para la detección e identificación de al menos una especie de *Mycobacterium*, o la detección e identificación simultáneas de varios micro-organismos en una muestra, que comprende los componentes siguientes:

- (i) en caso apropiado, al menos un par de iniciadores adecuado que permite la amplificación de la región espaciadora intercistronica 16S-23S de rRNA, o una parte de ella,
- (ii) al menos dos de las sondas que se han definido en la reivindicación 25;
- (iii) un tampón, o componentes necesarios para producir el tampón, que permiten una reacción de hibridación entre dichas sondas y los ácidos polinucleicos presentes en la muestra, o los productos amplificados de los mismos;
- (iv) una solución, o componentes necesarios para producir la solución, que permite lavado de los híbridos formados en las condiciones de lavado apropiadas;
- (v) en caso apropiado, un medio para detección de los híbridos resultantes de la hibridación que antecede.

Leyendas de las figuras

Fig 1: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H37RV ATCC 27294 (SEQ ID NO 76).

Fig 2: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de *Mycobacterium avium* ATCC 151.769 (ITG 4991) (SEQ ID NO 77).

Fig 3: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de las cepas de *Mycobacterium paratuberculosis* 316F y 2E (SEQ ID NO 78).

Fig 4: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 5513 (SEQ ID NO 79).

ES 2 323 161 T3

Fig 5: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 8695 (SEQ ID NO 80).

Fig 6: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 8708 (SEQ ID NO 81).

Fig 7: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 8715 (SEQ ID NO 82).

Fig 8: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 8054 (SEQ ID NO 83).

Fig 9: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 8737 (SEQ ID NO 84).

Fig 10: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 8743 (SEQ ID NO 85).

Fig 11: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 8745 (SEQ ID NO 86).

Fig 12: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 8748 (SEQ ID NO 87).

Fig 13: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 8752 (SEQ ID NO 88).

Fig 14: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de *Mycobacterium intracellulare* serovar 12 ITG 5915 (SEQ ID NO 89).

Fig 15: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de *Mycobacterium lufu* ITG 4755 (SEQ ID NO 90).

Fig 16: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 5922 (SEQ ID NO 91).

Fig 17: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 1329 (SEQ ID NO 92).

Fig 18: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 1812 (SEQ ID NO 93).

Fig 19: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 5280 (SEQ ID NO 94).

Fig 20: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 5620 (SEQ ID NO 95).

Fig 21: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de la cepa de *Mycobacterium* ITG 5765 (SEQ ID NO 96).

Fig 22: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de *Mycobacterium* ITG 7395 (SEQ ID NO 97).

Fig 23: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de *Mycobacterium* ITG 8738 (SEQ ID NO 98).

Fig 24: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de *Mycobacterium* ITG 926 (SEQ ID NO 99).

Fig 25: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium scrofulaceum* ITG 4988 (SEQ ID NO 100).

Fig 26: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium kansasii* ATCC 22478 (= ITG 4987) (SEQ ID NO 101).

Fig 27: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium chelonae* abscessus ITG 4975 (SEQ ID NO 102).

ES 2 323 161 T3

Fig 28: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium chelonae chelonae* ITG 9855 (SEQ ID NO 103).

Fig 29: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium gordonae* ITG 7703 (SEQ ID NO 104).

Fig 30: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium gordonae* ITG 7836 (SEQ ID NO 105).

Fig 31: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium gordonae* ITG 8059 (SEQ ID NO 106).

Fig 32: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium malmoeense* ITG 4842 e ITG 4832 (SEQ ID NO 107).

Fig 33: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de la cepa de *Mycobacterium* 8757 (SEQ ID NO 108).

Fig 34: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium* ITG 8723 (SEQ ID NO 109).

Fig 35: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium* ITG 8724 (SEQ ID NO 110).

Fig 36: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Pseudomonas aeruginosa* UZG 5669 (SEQ ID NO 111).

Fig 37: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Pseudomonas pseudoalcaligenes* LMG 1225 (SEQ ID NO 112).

Fig 38: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Pseudomonas stutzeri* LMG 2333 (SEQ ID NO 113).

Fig 39: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Pseudomonas alcaligenes* LMG 1224 (SEQ ID NO 114).

Fig 40: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Pseudomonas putida* LMG 2232 (SEQ ID NO 115).

Fig 41: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora pequeña 16S-23S de *Listeria ivanovii* CIP 7842 (SEQ ID NO 116).

Fig 42: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora pequeña 16S-23S de *Listeria monocitogenes* (SEQ ID NO 117).

Fig 43: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora pequeña 16S-23S de *Listeria seeligeri* serovar 4A nr. 4268 (SEQ ID NO 118).

Fig 44: representa la secuencia parcial de DNA de la región espaciadora grande 16S-23S de la secuencia parcial de la región espaciadora larga de *Listeria ivanovii* CIP 7842 (SEQ ID NO 119).

Fig 45: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora grande 16S-23S de *Listeria monocitogenes* IHE serovar 4B (SEQ ID NO 120).

Fig 46: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora grande 16S-23S de *Listeria seeligeri* serovar 4A nr. 4268 (SEQ ID NO 121).

Fig 47: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Chlamydia psittaci* 6BC (SEQ ID NO 122).

Fig 48: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Chlamydia trachomatis* (SEQ ID NO 123).

Fig 49: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycoplasma genitalium* (U. Gobel) (SEQ ID NO 124).

Fig 50: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Micoplasma pneumoniae* ATCC 29432 (SEQ ID NO 125).

ES 2 323 161 T3

Fig 51: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Acinetobacter baumannii* LMG 1041 (SEQ SD NO 126).

Fig 52: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Acinetobacter calcoaceticus* LMG 1046 (SEQ ID NO 127).

Fig 53: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Acinetobacter haemolyticus* LMG 996 (SEQ ID NO 128).

Fig 54: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Acinetobacter johnsonii* LMG 999 (SEQ ID NO 129).

Fig 55: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Acinetobacter junii* LMG 998 (SEQ ID NO 130).

Fig 56: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Brucella melitensis* NIDO Biovar 1 (SEQ ID NO 131).

Fig 57: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Brucella suis* NIDO Biovar 1 (SEQ ID NO 132).

Fig 58: representa la secuencia de DNA de una de las regiones espaciadoras 16S-23S de *Salmonella dublin* (SEQ ID NO 133).

Fig 59: representa la secuencia de DNA de una de las regiones espaciadoras 16S-23S de *Salmonella dublin* (SEQ ID NO 134).

Fig 60: representa la secuencia de DNA de una de las regiones espaciadoras 16S-23S de *Salmonella enteritidis* (SEQ ID NO 135).

Fig 61: representa la secuencia de DNA de una de las regiones espaciadoras 16S-23S de *Salmonella enteritidis* (SEQ ID NO 136).

Fig 62: representa la secuencia de DNA de una de las regiones espaciadoras 16S-23S de *Salmonella typhimurium* (SEQ ID NO 137).

Fig 63: representa la secuencia de DNA de una de las regiones espaciadoras 16S-23S de *Salmonella typhimurium* (SEQ ID NO 138).

Fig 64: representa la secuencia de DNA de una de las regiones espaciadoras 16S-23S de la cepa de *Staphylococcus aureus* UZG 5728 (SEQ ID NO 139).

Fig 65: representa la secuencia de DNA de una de las regiones espaciadoras 16S-23S de la cepa de *Staphylococcus aureus* UZG 6289 (SEQ ID NO 140).

Fig 66: representa la secuencia de DNA de una de las regiones espaciadoras 16S-23S de la cepa de *Staphylococcus aureus* strain UZG 6289 (SEQ ID NO 141).

Fig 67: representa la secuencia de DNA de una de las regiones espaciadoras 16S-23S de la cepa de *Staphylococcus aureus* UZG 6289 (SEQ ID NO 142).

Fig 68: representa la secuencia de DNA de una de las regiones espaciadoras 16S-23S de la cepa de *Staphylococcus aureus* UZG 6289 (SEQ ID NO 143).

Fig 69: representa la secuencia de DNA de una de las regiones espaciadoras 16S-23S de la cepa de *Staphylococcus epidermidis* UZG CNS41 (SEQ ID NO 144).

Fig 70: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Streptococcus mitis* UZG 2465 (SEQ ID NO 145).

Fig 71: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Streptococcus pyogenes* UZG 3671 (SEQ ID NO 146).

Fig 72: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Streptococcus sanguis* UZG 1042 (SEQ ID NO 147).

Fig 73: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Streptococcus saprophyticus* UZG CNS46 (SEQ ID NO 148).

ES 2 323 161 T3

Fig 74: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Streptococcus species* UZG 536 (84) (SEQ ID NO 149).

Fig 75: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Streptococcus species* UZG 4341 (SEQ ID NO 150).

Fig 76: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Streptococcus species* UZG 457 (44B) (SEQ ID NO 151).

Fig 77: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Streptococcus species* UZG 97A (SEQ ID NO 152).

Fig 78: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Streptococcus species* UZG 483 (76) (SEQ ID NO 153).

Fig 79: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Brucella abortus* NIDO Tulya biovar 3 (SEQ ID NO 154).

Fig 80: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium ulcerans* ITG 1837 y *Mycobacterium marinum* ITG 7732 (SEQ ID NO 157).

Fig 81: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium genavense* ITG 8777 (SEQ ID NO 158).

Fig 82: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium genavense* ITG 92-742 (SEQ ID NO 159).

Fig 83: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium genavense* ITG 9500 (SEQ ID NO 160).

Fig 84: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de ITG 7379 semejante a *Mycobacterium simiae* (SEQ ID NO 161).

Fig 85: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de ITG 9745 semejante a *Mycobacterium simiae* (SEQ ID NO 162).

Fig 86: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium xenopi* ITG 4986 (SEQ ID NO 163).

Fig 87: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium simiae* A ITG 4485 (SEQ ID NO 164).

Fig 88: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium simiae* B ITG 4484 (SEQ ID NO 165).

Fig 89: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium fortuitum* ITG 4304 (SEQ ID NO 166).

Fig 90: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium kansasii* ITG 6328 (SEQ ID NO 167).

Fig 91: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium kansasii* ITG 8698 (SEQ ID NO 168).

Fig 92: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium kansasii* ITG 8973 (SEQ ID NO 169).

Fig 93: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium celatum* ITG 94-123 (SEQ ID NO 170).

Fig 94: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium haemophilum* ITG 776 (SEQ ID NO 171).

Fig 95: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium haemophilum* ITG 778 (SEQ ID NO 172).

Fig 96: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium haemophilum* ITG 3071 (SEQ ID NO 173).

ES 2 323 161 T3

Fig 97: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de *Mycobacterium chelonae* ITG 94-330 e ITG 94-379 (SEQ ID NO 174).

Fig 98: representa la secuencia de DNA de una región espaciadora 16S-23S de la cepa P95 de *Yersinia enterocolitica* (SEQ ID NO 195).

Fig 99: representa la secuencia de DNA de una región espaciadora 16S-23S de la cepa P95 de *Yersinia enterocolitica* (SEQ ID NO 196).

Fig 100: representa la secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de la cepa SSDZ 94 M 1961 de *Chlamydia trachomatis* (SEQ ID NO 197).

Fig 101: representa la secuencia de DNA de una región espaciadora 16S-23S del material aislado MB 405 semejante a *Listeria* (SEQ ID NO 213).

Fig 102: representa la secuencia de DNA de una región espaciadora 16S-23S del material aislado MB 405 semejante a *Listeria* (SEQ ID NO 214)3.

Fig 103: representa la secuencia de DNA de una región espaciadora 16S-23S del material aislado MB 405 semejante a *Listeria* (SEQ ID NO 215).

Leyendas de las tablas

- Tabla 1a: Lista de todas las nuevas sondas procedentes de la región espaciadora 16S-23S de rRNA.
- Tabla 1b: Lista de los posibles iniciadores a utilizar para amplificación específica del taxón de la región espaciadora o parte de ella.
- Tabla 2: Resultados de hibridación para *Pseudomonas*.
- Tabla 3: Diferentes patrones de sonda obtenidos para tipos de cepas micobacterianas.
- Tabla 4: Cepas de micobacterias ensayadas en LiPA.
- Tabla 5: Resultados de hibridación para *Listeria* (Sondas LMO1, 2, LSE1, LIV1, LIS1).
- Tabla 6: Resultados de hibridación para *Listeria* (sondas LMO3, LIS1).
- Tabla 7: Resultados de hibridación para *Chlamydia*.
- Tabla 8: Nuevas sondas micobacterianas y resultados de hibridación.
- Tabla 9: Resultados de hibridación para *Brucella*.
- Tabla 10: Resultados de hibridación para *Staphylococcus*.

ES 2 323 161 T3

TABLA 1a

	<u>SONDA</u>	<u>SECUENCIA</u>	<u>SEQ ID NO</u>
5	MYC-ICG-1	: ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA	1
10	MYC-ICG-22	: CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT	2
	MTB-ICG-1	: GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA	3
	MTB-ICG-2	: GACTTGTTCCAGGTGTTGTCCAC	4
15	MTB-ICG-3	: CGGCTAGCGGTGGCGTGTCT	5
	MAI-ICG-1	: CAACAGCAAATGATTGCCAGACACAC	6
	MIL-ICG-11	: GAGGGGTTCCCGTCTGTAGTG	7
20	MIL-ICG-22	: TGAGGGGTTCTCGTCTGTAGTG	8
	MAC-ICG-1	: CACTCGGTCGATCCGTGTGGA	9
	MAV-ICG-1	: TCGGTCCGTCCGTGTGGAGTC	10
25	MAV-ICG-22	: GTGGCCGGCGTTCATCGAAA	11
	MIN-ICG-1	: GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT	12
	MIN-ICG-2	: GCTGATGCGTTCGTCGAAATGTGTA	13
30	MIN-ICG-22	: CTGATGCGTTCGTCGAAATGTGT	14
	MIN-ICG-222	: TGATGCGTTCGTCGAAATGTGT	15
	MIN-ICG-2222	: GGCTGATGCGTTCGTCGAAATGTGTAA	16
35	MAL-ICG-1	: ACTAGATGAACGCGTAGTCCTTGT	17
	MHEF-ICG-1	: TGGACGAAAACCGGGTGCACAA	18
	MAH-ICG-1	: GTGTAATTTCTTTTTTAACCTTGTGTGTAAGTAAGTG	19
40	MCO-ICG-11	: TGGCCGGCGTTCATCGAAA	20
	MTH-ICG-11	: GCACTTCAATTGGTGAAGTGCAGCC	21
	MTH-ICG-2	: GCGTGGTCTTCATGGCCGG	22
45	MEF-ICG-11	: ACGCGTGGTCCTTCGTGG	23
	MSC-ICG-1	: TCGGCTCGTTCTGAGTGGTGTC	24
	MKA-ICG-1	: GATGCGTTTGCTACGGGTAGCGT	25
50	MKA-ICG-2	: GATGCGTTGCCTACGGGTAGCGT	26
	MKA-ICG-3	: ATGCGTTGCCCTACGGGTAGCGT	27
	MKA-ICG-4	: CGGGCTCTGTTGAGAGTTGTC	28
55	MCH-ICG-1	: GGTGTGGACTTTGACTTCTGAATAG	29
	MCH-ICG-2	: CGGCAAAACGTCCGACTGTCA	30
60			
65			

ES 2 323 161 T3

TABLA 1a (continuación)

	<u>SONDA</u>	<u>SECUENCIA</u>	<u>SEQ ID NO</u>
5	MCH-ICG-3	: GGTGTGGTCCTTGACTTATGGATAG	210
	MGO-ICG-1	: AACACCCTCGGGTGCTGTCC	31
10	MGO-ICG-2	: GTATGCGTTGTCTTCGCGGC	32
	MGO-ICG-5	: CGTGAGGGGTCATCGTCTGTAG	33
	MUL-ICG-1	: GGTTTCGGGATGTTGTCCCACC	175
15	MGV-ICG-1	: CGACTGAGGTCGACGTGGTGT	176
	MGV-ICG-2	: GGTGTTTGAGCATTGAATAGTGGTTGC	177
	MGV-ICG-3	: TCGGGCCGCGTGTTCGTCAAA	211
20	MXE-ICG-1	: GTTGGGCAGCAGGCAGTAACC	178
	MSI-ICG-1	: CCGGCAACGGTTACGTGTTC	179
	MFO-ICG-1	: TCGTTGGATGGCCTCGCACCT	180
25	MFO-ICG-2	: ACTTGGCGTGGGATGCGGGAA	181
	MKA-ICG-5	: CCCTCAGGGATTTTCTGGGTGTTG	182
	MKA-ICG-6	: GGACTCGTCCAAGAGTGTGTCC	183
30	MKA-ICG-7	: TCGGGCTTGGCCAGAGCTGTT	184
	MKA-ICG-8	: GGGTGCGCAACAGCAAGCGA	185
	MKA-ICG-9	: GATGCGTTGCCCTACGGG	186
35	MKA-ICG-10	: CCCTACGGGTAGCGTGTCTTTTG	187
	MML-ICG-1	: CGGATCGATTGAGTGCTTGTCCC	188
	MML-ICG-2	: TCTAAATGAACGCACTGCCGATGG	189
40	MCE-ICG-1	: TGAGGGAGCCCGTGCCTGTA	190
	MHP-ICG-1	: CATGTTGGGCTTGATCGGGTGC	191
	PA-ICG 1	: TGGTGTGCTGCGTGATCCGAT	34
45	PA-ICG 2	: TGAATGTTTCGTGGATGAACATTGATT	35
	PA-ICG 3	: CACTGGTGATCATTCAAGTCAAG	36
	PA-ICG 4	: TGAATGTTTCGT(G/A)(G/A)ATGAACATTGATTTCTGGTC	37
50	PA-ICG 5	: CTCTTTCACCTGGTGATCATTCAAGTCAAG	38
	LIS-ICG 1	: CAAGTAACCGAGAATCATCTGAAAGTGAATC	39
	LMO-ICG 1	: AAACAACCTTTACTTCGTAGAAAGTAAATTGGTTAAG	40
55	LMO-ICG 2	: TGAGAGGTTAGTACTTCTCAGTATGTTTGTTT	41
	LMO-ICG 3	: AGGCACTATGCTTGAAGCATCGC	42
60	LIV-ICG 1	: GTTAGCATAAATAGGTAAGTATTTATGACACAAGTAAC	43

65

ES 2 323 161 T3

TABLA 1a (continuación)

	<u>SONDA</u>	<u>SECUENCIA</u>	<u>SEQ ID NO</u>
5	LSE-ICG 1	: AGTTAGCATAAGTAGTGTAACCTATTTATGACACAAG	44
	LISP-ICG 1	: CGTTTTTCATAAGCGATCGCACGTT	212
10	CHTR-ICG 1	: GGAAGAAGCCTGAGAAGGTTTCTGAC	45
	CHTR-ICG 2	: GCATTTATATGTAAGAGCAAGCATTCTATTTCA	46
	CHTR-ICG 3	: GAGTAGCGTGGTGAGGACGAGA	47
15	CHPS-ICG 1	: GGATAACTGTCTTAGGACGGTTTGAC	48
	MPN-ICG 1	: ATCGGTGGTAAATTAACCCAAATCCCTGT	49
	MPN-ICG 2	: CAGTTCTGAAAGAACATTTCCGCTTCTTTC	50
20	MGE-ICG 1	: CACCCATTAATTTTTTCGGTGTTAAAACCC	51
	Mycoplasma-ICG	: CAAAACTGAAAACGACAATCTTTCTAGTTCC	52
	STAU-ICG 1	: TACCAAGCAAAACCGAGTGAATAAAGAGTT	53
25	STAU-ICG 2	: CAGAAGATGCGGAATAACGTGAC	54
	STAU-ICG 3	: AACGAAGCCGTATGTGAGCATTTGAC	55
	STAU-ICG 4	: GAACGTAACCTTCATGTAAACGTTTGACTTAT	56
30	ACI-ICG 1	: GCTTAAGTGACAGTGCTCTAACTGA	57
	ACI-ICG 2	: CACGGTAATTAGTGTGATCTGACGAAG	58
	BRU-ICG 1	: CGTGCCGCCTTCGTTTCTCTTT	59
35	BRU-ICG 2	: TTCGCTTCGGGGTGGATCTGTG	60
	BRU-ICG 3	: GCGTAGTAGCGTTTGCGTCGG	193
	BRU-ICG 4	: CGCAAGAAGCTTGCTCAAGCC	194
40	SALM-ICG 1	: CAAAACTGACTTACGAGTCACGTTTGAG	61
	SALM-ICG 2	: GATGTATGCTTCGTTATTCCACGCC	62
	STY-ICG 1	: GGTCAAACCTCCAGGGACGCC	63
45	SED-ICG 1	: GCGGTAATGTGTGAAAGCGTTGCC	64
	YEC-ICG 1	: GGAAAAGGTAAGTGCACGTGACTG	198
	YEC-ICG 2	: GACAGCTGAAACTTATCCCTCCG	199
50	YEC-ICG 3	: GCTACCTGTTGATGTAATGAGTCAC	200
	CHTR-ICG 4	: GAGTAGCGCGGTGAGGACGAGA	201

55

60

65

TABLA 1b

	<u>INICIADORES</u>	<u>SECUENCIA</u>	<u>SEQ ID NO</u>
5			
	MYC-P1	: TCCCTTGTGGCCTGTGTG	65
10	MYC-P2	: TCCTTCATCGGCTCTCGA	66
	MYC-P3	: GATGCCAAGGCATCCACC	67
	MYC-P4	: CCTCCCACGTCCTTCATCG	68
15	MYC-P5	: CCTGGGTTTGACATGCACAG	192
20	CHTR-P1	: AAGGTTTCTGACTAGGTTGGGC	69
	CHTR-P2	: GGTGAAGTGCTTGCATGGATCT	70
25	LIS-P1	: ACCTGTGAGTTTTCGTTCTTCTC	71
	LIS-P2	: CTATTTGTTCAGTTTTGAGAGGTT	72
	LIS-P3	: ATTTTCCGTATCAGCGATGATAC	73
30	LIS-P4	: ACGAAGTAAAGGTTGTTTTTCT	74
	LIS-P5	: GAGAGGTTACTCTCTTTTATGTCAG	75
35	LIS-P6	: CTTTTATGTCAGATAAAGTATGCAA	202
	LIS-P7	: CGTAAAAGGGTATGATTATTTG	203
40	BRU-P1	: TCGAGAATTGGAAAGAGGTC	204
	BRU-P2	: AAGAGGTCCGATTTATCCG	205
	BRU-P3	: TTCGACTGCAAATGCTCG	206
45	BRU-P4	: TCTTAAAGCCGCATTATGC	207
50	YEC-P1	: CCTAATGATATTGATTCCGG	208
	YEC-P2	: ATGACAGGTTAATCCTTACCCC	209

55 Ejemplo 1

Pseudomonas aeruginosa

60 *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno humano importante, usualmente en el contexto de una enfermedad grave subyacente. Es también una causa principal de infecciones hospitalarias, que son característicamente propensas a la resistencia a agentes antimicrobianos. Este bastoncillo gram-negativo no fermentante puede ser responsable de diferentes manifestaciones clínicas, como infecciones de heridas, bacteremia, infecciones de los tractos respiratorio y urinario, y es también una causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes con fibrosis quística.

65 Las especies de *Pseudomonas* se diferencian actualmente sobre la base de las características de crecimiento y diversas características bioquímicas que implican un protocolo de tiempos de 24 h a 72 h para obtener una identificación correcta del patógeno.

El desarrollo de anticuerpos monoclonales o policlonales ha mejorado ya significativamente la identificación de las especies de *Pseudomonas*. Sin embargo, en fecha reciente se ha demostrado que es posible detectar organismos directamente en muestras clínicas de un modo muy sensible y específico utilizando sondas de DNA con o sin una amplificación previa del DNA diana.

Sondas de DNA para estudiar *Pseudomonas aeruginosa* han sido ya descritas y se utilizan principalmente para tipificación epidemiológica (Ogle *et al.*, 1987; Samadpour *et al.*, 1988; McIntosh *et al.*, 1992). Sin embargo, ninguna de estas sondas se ha derivado del espaciador 16S-23S.

La región espaciadora génica 16S-23S de rRNA y una parte del gen 23S de rRNA se amplificó con iniciadores conservados (iniciador superior: TGGGGTGAAGTCGTAACAAGGTA, SEQ ID NO 155; iniciador inferior: CCTTTCCTCACGGTACTGGT, SEQ ID NO 156) utilizando la reacción en cadena de la polimerasa para las especies siguientes:

- *Pseudomonas aeruginosa* 5669

- *Pseudomonas alcaligenes* LMG 1224^T

- *Pseudomonas fluorescens* LMG 5167

- *Pseudomonas putida* LMG 2232

- *Pseudomonas stutzeri* LMG 2333^T

- *Pseudomonas pseudoalcaligenes* LMG 1225^T

Para facilitar la clonación de los amplicones obtenidos, se añadió un sitio de reconocimiento *NotI* al iniciador inferior. Después de purificación y digestión del fragmento con *NotI*, el amplicón se clonó en un vector plasmídico pBluescript SK⁺ digerido con *EcoRV/NotI*.

La secuenciación de la región espaciadora del gen 16S-23S de rRNA se realizó de acuerdo con la química de terminación de cadenas didesoxi utilizando DNA plasmídico bicatenario combinado con iniciadores localizados en el vector de plásmido o directamente en los productos PCR después de purificación combinada con iniciadores PCR internos.

Las Fig. 36 a 40 representan la secuencia de nucleótidos de las regiones espaciadoras del gen 16S-23S de rRNA de las diferentes especies de *Pseudomonas* arriba descritas. Para *P. fluorescens* únicamente se obtuvo información parcial de la secuencia.

A partir de la secuencia de ácido nucleico del espaciador de la cepa 5669 de *P. Aeruginosa*, se seleccionaron cinco sondas oligonucleotídicas y se sintetizaron químicamente. Las secuencias de los oligonucleótidos son las siguientes:

PA1 = PA-ICG 1 : TGGTGTGCTGCGTGATCCGATA

PA2 = PA-ICG 2 : TGAATGTTCTGGATGAACATTGATT

PA3 = PA-ICG 3 : CACTGGTGATCATTCAAGTCAAG

Se llevaron a cabo tests de especificidad y sensibilidad de las sondas oligonucleotídicas utilizando un ensayo de hibridación inversa. El DNA genómico de las diferentes bacterias ensayadas se amplificó utilizando iniciadores biotinilados (los mismos iniciadores que para el procedimiento de clonación, véase arriba). El amplicón obtenido, que abarcaba la región espaciadora del gen 16S-23S de rRNA, se desnaturalizó y se hibridó a una tira de membrana sobre la cual se inmovilizaron las diferentes sondas oligonucleotídicas en línea (LiPA). La hibridación se llevó a cabo en una mezcla de 3xSSC (1xSSC = NaCl 0,15 M, citrato de sodio 0,015 M, pH 7,0) y formamida (FA) al 20% a una temperatura de 50°C durante una hora. El lavado se realizó en la misma mezcla y a la misma temperatura durante 15 min.

Los híbridos se detectaron utilizando un conjugado de estreptavidina acoplado a fosfatasa alcalina y se visualizaron las sondas por una reacción de precipitación utilizando NBT (nitrozultetrazolio) y BCIP (bromo-cloro-fosfato de indolilo).

ES 2 323 161 T3

Los resultados de hibridación obtenidos con las sondas PA1, PA2 y PA3 se dan en la Tabla 4 y muestran que las sondas PA1 y PA3 eran 100% específicas para *Pseudomonas aeruginosa* y se hibridaban a todas las cepas ensayadas. La señal de hibridación con la sonda PA3 a 50°C no era óptima, por lo que la sonda oligonucleotídica se mejoró por adición de algunos nucleótidos adicionales a la sonda específica. Esta sonda de nuevo diseño es PA5.

PA5 = PA-ICG5: CTCTTTCACTGGTGATCATTCAAGTCAAG

Los experimentos de hibridación realizados con la sonda PA5 demostraron que esta sonda exhibe también especificidad 100% y sensibilidad 100% para *P. aeruginosa*.

La sonda oligonucleotídica PA2 se hibrida sólo a 5 de 17 cepas de *P. aeruginosa* ensayadas.

La secuenciación directa de la región espaciadora del gen 16S-23S de rRNA de las cepas que no se hibridaban a estas sondas, mostró cierta heterogeneidad entre las diferentes cepas. Se observaron dos desapareamientos en comparación con la primera sonda PA2 desarrollada. Para resolver esta heterogeneidad entre las diferentes cepas en la región de la sonda PA2, se diseñó una nueva sonda PA4. Esta sonda está degenerada en la posición de los desapareamientos y se añadieron varios nucleótidos adicionales para mejorar la señal de hibridación a 50°C.

PA4 = PA-ICG4: TGAATGTTCGT(G/A)(G/A)ATGAACATTGATTTCTGGTC

Se obtuvo 100% de especificidad y 100% de sensibilidad con esta sonda degenerada como se muestra por los resultados de hibridación.

TABLA 2

Resultados de hibridación para *Pseudomonas*

(n/m: número de cepas positivas/número de cepas ensayadas)

Taxones ensayados	PA1	PA2	PA3	PA4	PA5
<u><i>Pseudomonas aeruginosa</i></u>	17/17	5/17	17/17	17/17	17/17
<u><i>Pseudomonas alcaligenes</i></u>	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
<u><i>Pseudomonas fluorescens</i></u>	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
<u><i>Pseudomonas putida</i></u>	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
<u><i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i></u>	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
<u><i>Pseudomonas stutzeri</i></u>	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
<u><i>Pseudomonas cepacia</i></u>	0/1	0/1	0/1	ND	ND
<u><i>Neisseria gonorrhoeae</i></u>	0/1	0/1	0/1	ND	ND
<u><i>Escherichia coli</i></u>	0/1	0/1	0/1	ND	ND
<u><i>Bordetella pertussis</i></u>	0/1	0/1	0/1	ND	ND
<u><i>Bordetella parapertussis</i></u>	0/1	0/1	0/1	ND	ND
<u><i>Bordetella bronchiseptica</i></u>	0/1	0/1	0/1	ND	ND
<u><i>Mycobacterium tuberculosis</i></u>	0/1	0/1	0/1	ND	ND
<u><i>Mycobacterium avium</i></u>	0/1	0/1	0/1	ND	ND
<u><i>Moraxella catarrhalis</i></u>	0/4	0/4	0/4	ND	ND
<u><i>Haemophilus influenzae</i></u>	0/2	0/2	0/2	ND	ND
<u><i>Streptococcus pneumoniae</i></u>	0/3	0/3	0/3	ND	ND
<u><i>Acinetobacter calcoaceticus</i></u>	0/1	0/1	0/1	ND	ND
<u><i>Staphylococcus aureus</i></u>	0/2	0/2	0/2	ND	ND

(ND: no realizado)

Ejemplo 2

Mycobacterium

5 Una diversidad de especies micobacterianas pueden estar implicadas en enfermedad infecciosa humana grave. Ejemplos notables son *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*. Recientemente se han encontrado con mayor frecuencia otras especies tales como *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. kansasii* como patógenos humanos, especialmente en hospedadores inmunodeficientes.

10 Por consiguiente, el diagnóstico en laboratorio de infecciones micobacterianas no debería restringirse al complejo de *M. tuberculosis* sino que debería incluir idealmente la mayoría de las restantes especies de micobacterias clínicamente relevantes.

15 La identificación y diferenciación de micobacterias patógenas al nivel de especies por técnicas convencionales de laboratorio es, por lo general, difícil y consume mucho tiempo.

Para resolver estos problemas se implementaron técnicas de DNA. Las técnicas descritas se han extendido desde el sondeo de DNA directo al análisis automático de secuencias. Recientemente se han consignado varios métodos (Jonas *et al.*, 1993; Frothingham y Wilson, 1993; Tomioka *et al.*, 1993; Saito *et al.*, 1989; Vaneechoutte *et al.*, 1993; Telenti *et al.*, 1993; Böddinghaus *et al.*, 1990).

25 Sin embargo, todos estos métodos tienen sus desventajas particulares, y la mayoría de ellos están basados todavía en cultivo. Además, y lo que es más importante, ninguna de estas técnicas permite una detección simultánea de las diferentes especies micobacterianas clínicamente importantes en una sola ejecución del test. Además, la diferenciación de grupos particulares dentro del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* es problemática y a menudo incluso imposible.

30 Para resolver las desventajas arriba mencionadas, se desarrolló un test LiPA que permite la detección y diferenciación simultánea y fiable de varias especies y grupos de *Mycobacterium*. Las series de sondas utilizadas para alcanzar estas metas se derivaban todas ellas de la región espaciadora 16S-23S de rRNA. Los métodos utilizados son análogos a los mencionados en el Ejemplo 1.

35 La región espaciadora 16S-23S de rRNA, y parte de los genes flanqueantes 16S y 23S de rRNA, se amplificó por PCR con iniciadores conservados para el género *Mycobacterium*. Como iniciadores superiores se utilizó al menos uno de los iniciadores siguientes localizado en el gen 16S:

MYC-P1: TCCCTTGTGGCCTGTGTG (SEQ ID NO 65)

40 **MYC-P5: CCTGGGTTTGACATGCACAG (SEQ ID NO 192)**

45 Como iniciadores inferiores para la amplificación se utilizaron al menos uno de los siguientes iniciadores, localizados en el gen 23S:

MYC-P2: TCCTTCATCGGCTCTCGA (SEQ ID NO 66)

50 **MYC-P3: GATGCCAAGGCATCCACC (SEQ ID NO 67)**

MYC-P4: CCTCCCACGTCCTTCATCG (SEQ ID NO 68)

55 Todos los iniciadores arriba mencionados amplificaban la región espaciadora de todas las cepas de *Mycobacterium* ensayadas, excepto el iniciador MYC-P2 que no era funcional para *M. chelonae*. A fin de mejorar la sensibilidad de la detección, se realizó en ocasiones una PCR anidada, utilizando P5 y P4 como iniciadores externos y P1 y P3 como iniciadores internos.

60 Para poder diseñar y seleccionar las sondas y combinaciones de sondas que se adaptaran al propósito de los autores de la invención, se secuenció la región espaciadora 16S-23S de rRNA de varias cepas micobacterianas. Las secuencias obtenidas se compararon unas con otras y con las ya conocidas por la bibliografía (v.g. Frothingham *et al.*, 1993, 1994; Kempell *et al.*, 1992; Suzuki *et al.*, 1988; documento EP-A-0395292; Van der Giessen *et al.*, 1994); o de bancos de datos públicamente accesibles. Las secuencias correspondientes se representan en Fig. 1 a 35 (SEQ ID NO 76 a SEQ ID NO 110).

Las sondas derivadas de estos datos se ajustaron todas ellas de tal modo que se obtuvo el comportamiento de hibridación deseado utilizando condiciones unificadas de hibridación y lavado (a saber 3 x SSC, formamida desionizada al 20%, 50°C). La serie de sondas ajustadas utilizadas para la hibridación a cepas micobacterianas diferentes se representa en la Tabla 1a, SEQ ID NO 1-33. Téngase en cuenta que la nomenclatura de las sondas utilizada en este ejemplo es una versión abreviada de la utilizada en la Tabla 1a: a saber, las letras “ICG” se han omitido en todos los casos. De acuerdo con el patrón específico de hibridación obtenido, las cepas ensayadas pudieron asignarse a una de las especies o grupos de especies siguientes: complejo de *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare* o complejo de *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. chelonae* y *M. gordonae*. Las cepas ensayadas que pertenecen a cada grupo se resumen en la Tabla 4. Todas las cepas se obtuvieron del Institute of Tropical Medicine, Amberes, Bélgica. Los diferentes patrones de sonda obtenidos para cada grupo se ilustran en la Tabla 3, y se exponen con mayor detalle a continuación.

Complejo de *M. tuberculosis*

El complejo de *M. tuberculosis* aloja todas las cepas pertenecientes a *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*. Las sondas *Mtb1*, *Mtb2* y *Mtb3* se hibridan con DNA procedente de todas las cepas del complejo de *M. tuberculosis* ensayadas. Ninguna de las otras cepas ensayadas se hibridaba con estas sondas en las condiciones utilizadas.

Adicionalmente, las cepas del complejo de *M. tuberculosis*, como sucede con todas las restantes cepas micobacterianas ensayadas, se hibridan con la sonda *myc1* o la sonda *myc22* o con ambas. Las dos últimas sondas están diseñadas como sondas generales de *Mycobacterium*, sea solas o en combinación.

M. avium/*M. paratuberculosis*

Todas las cepas de *M. avium* y *M. paratuberculosis* estudiadas revelan un patrón de hibridación idéntico con la serie de sondas. Para este tipo de organismos se obtienen señales de hibridación positivas con las sondas *myc1*/*myc22*, *mai1*, *mil11*, *mav1*, *mah1* y *mav22*. Las dos últimas sondas se hibridan exclusivamente con cepas de *M. avium* y *M. paratuberculosis*, y pueden utilizarse por tanto como sondas específicas de especie. Dado que las secuencias espaciadoras 16S-23S de los materiales aislados de *M. avium* y materiales aislados de *M. paratuberculosis* son idénticas o casi idénticas, estos dos taxones no pueden discriminarse uno de otro. Este descubrimiento respalda los datos de secuenciación de 16S de rRNA que indican que *M. avium* y *M. paratuberculosis* deberían considerarse de hecho como pertenecientes a una genoespecie (Rogal *et al.*, 1990), *M. avium* ssp. *avium* y *M. avium* ssp. *paratuberculosis*.

M. intracellulare y complejo de *M. intracellulare* (MIC)

Las cepas de MIC son organismos genotípicamente muy emparentados que, de acuerdo con datos de secuencia de DNA de la región espaciadora 16S-23S de rRNA, pertenecen a una agrupación distinta que está separada de otras especies de *Mycobacterium*. *M. avium* y *M. scrofulaceum* son sus parientes más próximos. Casi todas las cepas ensayadas a las que se hace referencia generalmente como cepas del complejo de *M. avium* (MAC) (el antiguo complejo MAIS) pueden encontrarse en el grupo MIC. Así, el grupo MIC definido en la presente invención abarca las cepas de tipo MAC descritas por Frothingham y Wilson (1993) con la excepción de MAC-G que parece ser *M. scrofulaceum*. Asimismo, las cepas *M. intracellulare* en sentido estricto (*M. intracellulare* s.s.) forman parte de esta agrupación.

Dado que este grupo MIC contiene un grupo bastante amplio de cepas que comprenden entre ellas subgrupos que exhiben características de hibridación diferentes a la serie de sondas, se ideó una subdivisión ulterior en tipos de MIC.

El tipo MIC 1 aloja *M. intracellulare* s.s., junto con algunas otras cepas MAC. Todos los materiales aislados de tipo MIC 1, sin excepción, se hibridan a las sondas siguientes: *myc1*/*myc22*, *mai1* y *mac1*. Pueden utilizarse las sondas siguientes para realizar subdivisiones adicionales dentro del grupo MIC 1: *mil11*, *min1*, *min2* a 2222, *mil22* y *mhef1*.

Las cepas de *M. intracellulare sensu stricto* (tipo MIC 1.1.a) pueden diferenciarse de otros subtipos en este grupo en virtud de la sonda *min1* que es positiva únicamente para este grupo de cepas. Todas las cepas del tipo MIC 1.1.a son positivas cuando se ensayan con la sonda *M. intracellulare* del sistema Gen-Probe-Rapid Diagnostic para MAC. Los tipos MIC 1.1.b y MIC 1.2 alojan variedades que están estrechamente emparentadas con *M. intracellulare*. Las mismas pueden diferenciarse utilizando las sondas *mil11* y *mil22* (véase la Tabla 3). No se intentó una subdivisión ulterior dentro de estos grupos, aunque podría conseguirse utilizando las sondas: *min2*, *min22*, *min222*, y *min2222*. Una subdivisión ulterior podría ser valiosa por razones epidemiológicas.

Únicamente dos de la colección de cepas de los autores de la invención se ensayaron en grupo como cepas MIC 2. Una de estas cepas es una cepa de “*Mycobacterium lufu*” (ITG 4755). El patrón de sonda específico generado por estas cepas se caracteriza por una señal de hibridación positiva con las sondas siguientes: *myc1*/*myc22*, *mai1*, *mil22*, *mah1* y *mal1*. Se obtienen resultados de hibridación variables con las sondas *min2222*, *mac1* y *mhef1*. Las otras sondas son negativas. No es improbable que MIC 2 pudiera resultar finalmente ser un grupo heterogéneo cuando se identifiquen más cepas de este tipo. Las sondas variables pueden contribuir a una diferenciación fácil, si ello fuese pertinente.

ES 2 323 161 T3

El tipo MIC 3 agrupa un número bastante alto de cepas MAC que están más bien poco emparentadas con las cepas *M. intracellulare* s.s. y la mayoría de las restantes cepas MAC. Esta agrupación debería considerarse como distinta de *M. avium* y *M. intracellulare* sobre bases genotípicas. Todos los subtipos MIC 3 se hibridan a las sondas *myc1/myc22*, *mai1*, *mil22* y *mco1*. Una señal positiva con la última sonda (*mco1*) es característica para las cepas MIC3. Se obtienen resultados de hibridación variables con las sondas siguientes: *mac1*, *mhef1* y *mah1*. MIC 3 puede subdividirse ulteriormente en cuatro subtipos utilizando tres sondas: *mth1*, *mth2* y *mef1*. La sonda *mth2* es específica para el tipo MIC 3.1 que abarca un grupo de cepas MAC muy semejantes aisladas de humanos inmunodeficientes. La mayoría de las cepas MIC 3 están localizadas en el subtipo MIC 3.1. Eventualmente puede asignarse un estado de especie a este grupo de cepas, como podría ocurrir también para otros grupos de cepas MAC, todavía sin denominación asignada. En los subtipos MIC 3.4, MIC 3.3 y MIC 3.2 únicamente dos, una y una cepas se encuentran respectivamente en la colección de cepas ensayada por los autores de la invención.

El tipo MIC 4 es una colección de cepas “MAIS” (con inclusión de *M. malmoense*) que están lejanamente emparentadas con *M. intracellulare*. La única sonda de la serie arriba descrita que se hibrida a MIC 4, aparte de las sondas generales *myc1/myc22*, es la sonda *mai1*. Esta sonda exhibe una especificidad amplia, hibridándose también con *M. avium*, *M. intracellulare* y otras cepas MIC y *M. scrofulaceum*.

M. scrofulaceum

Todas las cepas de *M. scrofulaceum* ensayadas revelan un patrón de hibridación idéntico con la serie de sondas. Una señal positiva con la sonda *msc1* es exclusiva de las cepas *M. scrofulaceum*. Las únicas sondas restantes con señal positiva para esta especie son evidentemente *myc1/myc22* así como *mai1*.

M. kansasii

Las sondas *mka3* y *mka4* son específicas para *M. kansasii*: es decir se obtiene una señal positiva clara sobre la tira LiPA cuando se utiliza DNA amplificado procedente de las cepas de *M. kansasii* en la hibridación, mientras que con todos los restantes organismos ensayados la señal está ausente. Aunque las secuencias de las sondas *mka1* y *mka2* no son absolutamente complementarias para la secuencia diana (3 y 1 desapareamientos, respectivamente), estas sondas demostraron ser útiles también, dado que se hibridaban exclusivamente con DNA de *M. kansasii* y no lo hacían con ningún otro DNA micobacteriano ensayado en las condiciones utilizadas (50°C, 3xSSC, formamida al 20%). Esto ilustra que no es necesario que las sondas coincidan perfectamente con la diana para ser útiles, y que pueden permitirse modificaciones en secuencia y longitud hasta cierto punto.

M. chelonae

La especie *M. chelonae* abarca las cepas *M. chelonae* ssp. y *M. chelonae* ssp. *abscessus*. La región espaciadora se secuenció para una sola cepa de cada subespecie y se observaron pequeñas diferencias (SEQ ID NO. 103 y SEQ ID NO. 102). Las sondas *mch1* y *mch2* se hibridan con ambas cepas. Todas las restantes sondas son negativas para estas dos cepas excepto para *myc1/myc22*.

Como consecuencia del ensayo de las sondas *mch1* y *mch2* con dos cepas adicionales de *M. chelonae* no mencionadas en la Tabla 4, a saber *M. chelonae* 94-379 y *M. chelonae* 94-330, obtenidas ambas del Instituto de Medicina Tropical de Amberes, Bélgica, se encontró que las mismas no se hibridaban a la sonda *mch1*. Esto se confirmó por secuenciación de la región espaciadora de estas dos cepas (SEQ ID NO. 184). El análisis de agrupaciones de la región espaciadora con otras micobacterias reveló que las cepas *M. chelonae* pueden subdividirse en dos grupos. Se diseñó una tercera sonda *mch3* para detectar específicamente este segundo grupo de cepas, a las que pertenecen 94-379 y 94-330.

Esto ilustra que el uso de sondas de DNA derivadas de la región espaciadora 16S-23S de rRNA puede ser útil en la diferenciación de diferentes grupos de cepas, que pertenecen a la misma especie de acuerdo con los métodos de identificación clásicos, y posiblemente pueda utilizarse para detectar y describir nuevas especies dentro de las micobacterias. En este caso, *mch2* detecta todas las cepas de *M. chelonae*, mientras que *mch1* y *mch3* diferencian entre subgrupos diferentes.

M. gordonae

Las cinco cepas de *M. gordonae* ensayadas se hibridan todas ellas a la sonda *mgo5*. Se obtienen también señales de hibridación positivas con las sondas *myc1/myc22*, y algunas cepas de *M. gordonae* se hibridan también a las sondas *mgo1* y *mgo2*.

Otras especies de micobacterias

Las cepas pertenecientes a otras especies micobacterianas distintas de las arriba mencionadas se hibridan únicamente a las sondas generales *myc1/myc22*. Esto indica que estas cepas pertenecen muy probablemente al género *Mycobacterium*, pero no pertenecen a ninguna de las especies o grupos que pueden identificarse específicamente utilizando una o más de las restantes sondas descritas.

En conclusión, puede afirmarse que, de acuerdo con las combinaciones particulares de sondas de la invención utilizadas, pueden proporcionarse ensayos de sondas de DNA a niveles diferentes.

Cuando se utilizan todas las sondas en uno y el mismo test LiPA, puede conseguirse diferenciación al nivel de especies así como subtipificación de distintos grupos de micobacterias. Sin embargo, el ensamblaje de sondas en una sola tira podría restringirse a aquellas sondas que son específicas de especie; en dicho caso la identificación se realiza al nivel de especie. Una reducción ulterior del número de sondas en la tira podría conducir a la detección específica de solamente una o una cuantas especies. Evidentemente, pueden diseñarse tiras LiPA que pretendan exclusivamente subtipificar cepas, v.g., las pertenecientes al complejo de *M. intracellulare* (MIC). Dependiendo de las necesidades particulares de los laboratorios que realizan el diagnóstico y/o la tipificación de micobacterias, podrían ser valiosas todas estas diferentes aplicaciones. Sin embargo, está claro que utilizando una combinación de sondas en un formato LiPA, la cantidad de información obtenida en cuanto a la identidad de los organismos presentes en la muestra clínica, se incrementa considerablemente en comparación con los ensayos de sondas de DNA que utilizan una sola sonda. Para algunos grupos, o al menos para subdivisión ulterior de algunos grupos, no pudo diseñarse una sonda simple que se hibridara exclusivamente a este (sub)grupo. En tal caso, únicamente los patrones de sonda son capaces de proporcionar la información necesaria. Para estas aplicaciones, el formato LiPA es un formato ventajoso.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 3: Patrones de sonda diferentes obtenidos para (sub)especies micobacterianas

Micobacteria	myc1 myc22	mtb1 mtb2 mtb3	mal1	mil11	may1 may22	mil1	mln222	mln22	mln2	min2222	mil22	mac1
<i>M. tuberculosis</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. bovis</i>												
<i>M. avium</i>	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. paratuberculosis</i>												
MIC 1.1.a	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
MIC 1.1.b	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
MIC 1.2	+	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
MIC 2	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+
MIC 3.4	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
MIC 3.3	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
MIC 3.1	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
MIC 3.2	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
MIC 4	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. scrofulaceum</i>	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. kansasii</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
<i>M. chelonae</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. goodii</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycobacterium</i> sp.	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 3: continuación

Micobacteria	mco1	mth11	mth2	mef11	mhef1	mah1	mal1	msc1	mka1,2,3,4	mch 1,2,3	mgol,2	mgos
<i>M. tuberculosis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. bovis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. avium</i>	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>M. paratuberculosis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MIC 1.1.a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MIC 1.1.b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MIC 1.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MIC 2	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
MIC 3.4	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
MIC 3.3	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
MIC 3.1	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-
MIC 3.2	+	-	-	-	+	+	w	-	-	-	-	-
MIC 4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. scrofulaceum</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
<i>M. kansasii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
<i>M. chelonae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	+
<i>M. goodii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Mycobacterium</i> sp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

w: débil / v : muy débil / ±: + o -, variable de acuerdo con la cepa ensayada

TABLA 4

Cepas de micobacterias ensayadas en LiPA

<u>Especie/grupo</u>	Números de cepas del Instituto de Medicina Tropical de Amberes (excepto los que figuran entre paréntesis)
M. tuberculosis complex	7602, 8004, 8017, 8647, 8872, 9081, 9129, 9173, 9517, (ATCC 27294), 8324, 8428
M. avium/ M. paratuberculosis	1101, 1983, 2070, 2074, 4176, 4189, 4191, 4193, 4197, 4204, 4386, 4991, 5872, 5874, 5884, 5887, 5893, 5894, 5897, 5903, 5904, 5905, 5927, 5983, 8180, 8750, (ATCC 25291), M. paratub : (316F), (2E)
M. intracellulare (MIC 1.1.a)	4199, 4208, 5701, 5880, 5906, 5908, 5909, 5913, 5915, 5917, 5918, 5920, 5921, 5924, 5925, 5929, 8713, 8717, 8718, 8720, 8721, 8722, 8732, 8740, 8741, 8742, 8744, 8747, 8749
MIC 1.1.b	8694, 8745, 8754 8708 5513, 8743 8054, 8190
MIC 1.2	8710, 8711, 8712, 8714, 8715, 8716, 8725, 8729, 8733, 8737, 8746, 8751, 8752 5919 8695 8748
MIC 2	5922 4755 (M. lufu)
MIC 3.4	1815 8707
MIC 3.3	5620
MIC 3.1	925, 926, 1329, 1788, 1794, 1812, 1818, 2069, 2073, 2076, 4541, 4543, 5074, 5280, 5789, 7395, 8739, 8753 8738
MIC 3.2	5765
M. scrofulaceum	4979, 4988, 5907, 8706, 8726, 8727, 8735, (MB022), (MB023), (MB024)
M. kansasii	4987, (ATCC 22478)
M. chelonae	4975, 9855
M. gordonae	7703, 7704, 7836, 7838, 8059
MIC 4	8723, 8724 8757 4842 (M. malmoeense)
otras especies micobacterianas	7732 (M. marinum), 94-123 (M. celatum), 778 (M. haemophilum), 8777 (M. genavense), 4484 (M. siniae), 4986 (M. xenopi), 4304 (M. fortuitum), 1837 (M. ulcerans)

Ejemplo 3

Listeria

5 Las especies de *Listeria* son un grupo de bastoncillos Gram-positivos muy extendidos en la naturaleza. Dentro de este grupo parece ser que únicamente *L. monocytogenes* es patógena para humanos y animales. *L. monocytogenes* es el agente causante de la listeriosis, que da lugar a meningitis, abortos, encefalitis y septicemia. Los individuos inmunodeficientes, los niños recién nacidos y las mujeres embarazadas son grupos de alto riesgo para esta enfermedad vehiculada por los alimentos. La mayoría de los casos han sido causados por el consumo de alimentos de origen animal, particularmente quesos blandos. Por esta razón, la presencia de *L. monocytogenes* debería excluirse de los alimentos. Por medidas de seguridad, en algunos países se requiere en los productos alimenticios la ausencia de todas las especies de *Listeria*.

15 El método clásico de identificación para *L. monocytogenes* en los productos lácteos implica un cultivo de enriquecimiento durante 48 h y formación subsiguiente de colonias sobre medio de agar selectivo durante 48 h seguido por una serie completa de ensayos bioquímicos y morfológicos (Farber y Peterkin, 1991). Este procedimiento podría simplificarse mucho por el uso de sondas de genes.

20 Han sido descritas ya varias sondas de DNA para la identificación de *L. monocytogenes*. Algunas sondas se derivan de genes responsables de la patogenicidad del organismo, por ejemplo el gen de listeriolisina O (Datta *et al.*, 1993) o la proteína asociada a la invasión (iap) (Bubert *et al.*, 1992).

25 Un sistema de identificación disponible comercialmente, basado en la sonda específica 16S de rRNA, fue introducido por GenProbe (Herman y De Ridder, 1993; Ninet *et al.*, 1992).

Estas sondas específicas se utilizan como ensayos de confirmación sobre colonias obtenidas después de enriquecimiento y extensión en placas sobre medio de agar selectivo.

30 Recientemente, varias publicaciones han informado acerca del uso de la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar la región diana para las sondas de DNA, que puede acortar el tiempo del ensayo sin interferir con la especificidad y sensibilidad de dicho ensayo. Se describen diferentes series de iniciadores que pueden amplificar específicamente el DNA de *L. monocytogenes*. Estas series de iniciadores se derivaron del gen de listeriolisina O (Golstein Thomas *et al.*, 1991), y el gen *iap* (Jaton *et al.*, 1992).

35 Los autores de la invención utilizaron la región espaciadora del gen de rRNA 16S-23S como la diana para el desarrollo de una sonda específica de género para *Listeria* y una sonda específica para *Listeria monocytogenes*.

40 Utilizando iniciadores conservados derivados del extremo 3' del rRNA 16S y el extremo 5' del rRNA 23S (las secuencias se dan en el Ejemplo 1) se amplificó la región espaciadora utilizando la reacción en cadena de la polimerasa y se clonó subsiguientemente en un vector de plásmido adecuado siguiendo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 3.

Se obtuvieron dos amplicones que diferían en longitud (800 pb y 1100 pb). Ambos fragmentos de PCR se clonaron para las especies de *Listeria* siguientes:

- 45 - *Listeria monocytogenes*, serovar 4b, IHE (Instituut voor Hygiëne en Epidemiologie, Bélgica),
 - *Listeria ivanovii* CIP 78.42 (Colección Nacional de Cultivos de Micro-organismos del Instituto Pasteur, Francia)
 50 - *Listeria seeligeri* serovar 4a, nr. 42.68 (Instituto Bacteriológico, Südd, Versuchs-und Forschungsanstalt für Milchwirtschaft Weihenstephan, Alemania).

55 La secuencia de la región espaciadora entre el gen 16S de rRNA y 23S se determinó utilizando el material clonado procedente del fragmento PCR de 800 pb y se hizo esto para las tres especies de *Listeria* descritas. Las Figs. 41 a 43 muestran las secuencias de las diferentes regiones espaciadoras cortas obtenidas. La secuencia de esta región espaciadora corta de *L. monocytogenes* se recuperó también del banco de datos EMBL (LMRGSPCR).

Sobre la base de esta información de secuencia, los oligonucleótidos siguientes para la detección específica de especies se seleccionaron y sintetizaron químicamente:

60 LMO-ICG-1 : AAACAACCTTTACTTCGTAGAAGTAAATTGGTTAAG

LMO-ICG-2 : TGAGAGGTTAGTACTTCTCAGTATGTTTGTTT

65 LSE-ICG-1 : AGTTAGCATAAGTAGTGTAAGTATTTATGACACAAG

LIV-ICG-1 : GTTAGCATAAATAGGTAAGTATTTATGACACAAGTAAC

Asimismo, se diseñó una sonda específica de género para *Listeria*:

LIS-ICG-1: CAAGTAACCGAGAATCATCTGAAAGTGAATC

Las sondas de oligonucleótidos se inmovilizaron sobre una tira de membrana y después de hibridación inversa con fragmentos PCR biotinilados, se visualizaron los híbridos utilizando una reacción de precipitación. Los resultados de hibridación de las diferentes especies de *Listeria* se resumen en la Tabla 5.

TABLA 5

Especie	n	LIS1	LMO1	LMO2	LSE1	LIV1
<i>L. monocytogenes</i>	1	+	+	+	-	-
<i>L. seeligeri</i>	2	+	+	±	+	±
<i>L. ivanovii</i>	3	+	±	-	±	+
<i>L. welshimeri</i>	3	+	+	±	-	-
<i>L. innocua</i>	2	+	+	+	-	-

Estos resultados de hibridación demuestran que la sonda LIS1 puede detectar todas las especies de *Listeria* descritas, pero también que las sondas específicas de especie se hibridan cruzadamente unas con otras. Por consiguiente, a partir de esta región espaciadora corta no pudieron encontrarse sondas con especificidad suficiente.

Para *Listeria monocytogenes*, se determinó también el espaciador del gen 16S-23S de rRNA originario del fragmento de 1100 pb. La Fig. 45 muestra la secuencia obtenida para esta especie. Esta información de secuencia se obtuvo también para *L. seeligeri* (véase Fig. 46) y se obtuvo una información parcial de secuencia de la región espaciadora grande para *L. ivanovii* (véase Fig. 44).

Sobre la base de la alineación de secuencia con *L. seeligeri*, se seleccionó la sonda oligonucleotídica siguiente para detectar específicamente *L. monocytogenes*:

LMO-ICG -3: AGGCACTATGCTTGAAGCATCGC

Los resultados iniciales de hibridación (no presentados) indicaron que no se observaba hibridación cruzada alguna con otras especies de *Listeria* con esta sonda LMO3 de *L. monocytogenes*, y que todas las cepas de *Listeria* utilizadas se hibridaban a la sonda general LIS1.

Las sondas oligonucleotídicas, LIS1 para detección de todas las especies de *Listeria* y LMO3 para la detección específica de *L. monocytogenes*, se inmovilizaron sobre una tira de membrana y se hibridaron a amplicones marcados, que contenían la región espaciadora 16S-23S de rRNA, derivada de diferentes organismos. Los resultados de hibridación se muestran en la Tabla siguiente.

Se obtuvieron especificidad y sensibilidad excelentes para las sondas LMO3 y LIS1 respectivamente al nivel de especie y género.

TABLA 6

	Taxones ensayados	n	LIS1	LMO3
5	<u>Listeria monocytogenes</u>	44	+	+
	<u>Listeria ivanovii</u>	10	+	-
	<u>Listeria seeligeri</u>	11	+	-
10	<u>Listeria welshimeri</u>	16	+	-
	<u>Listeria innocua</u>	23	+	-
	<u>Listeria murrayi</u>	3	+	-
	<u>Listeria grayi</u>	2	+	-
15	<u>Brochotrix thermosphacta</u>	1	-	-
	<u>Brochotrix campestris</u>	1	-	-
	<u>Bacillus cereus</u>	3	-	-
	<u>Bacillus brevis</u>	2	-	-
20	<u>Bacillus coagulans</u>	1	-	-
	<u>Bacillus pumilis</u>	1	-	-
	<u>Bacillus macerans</u>	1	-	-
	<u>Bacillus lentus</u>	1	-	-
25	<u>Bacillus firmus</u>	2	-	-
	<u>Bacillus subtilis</u>	2	-	-
	<u>Bacillus megaterium</u>	1	-	-
	<u>Enterococcus faecalis</u>	1	-	-
	<u>Enterococcus faecium</u>	1	-	-
30	<u>Enterococcus durans</u>	1	-	-
	<u>Lactococcus lactis</u>	3	-	-
	<u>Lactococcus casei</u>	1	-	-
	<u>Escherichia coli</u>	1	-	-
35	<u>Hafnia halvei</u>	1	-	-
	<u>Agrobacterium tumefaciens</u>	2	-	-
	<u>Mycoplasma dimorpha</u>	1	-	-
	<u>Clostridium tyrobutyricum</u>	1	-	-
40	<u>Clostridium perfringens</u>	1	-	-
	<u>Clostridium sporogenes</u>	1	-	-
	<u>Clostridium acetobutyricum</u>	1	-	-
	<u>Brucella abortus</u>	1	-	-
45	<u>Brucella suis</u>	1	-	-
	<u>Brucella melitensis</u>	1	-	-
	<u>Staphylococcus aureus</u>	1	-	-
	<u>Salmonella typhimurium</u>	1	-	-
	<u>Salmonella enteritidis</u>	1	-	-
50	<u>Yersinia enterocolitica</u>	1	-	-

n: número de cepas ensayadas

Estas dos sondas pueden utilizarse para la detección de especies de *Listeria* y *Listeria monocytogenes* directamente sobre muestras de alimentos o después de enriquecimiento de las muestras en caldo líquido. En ambos casos, pueden presentarse problemas de amplificación con el conjunto iniciador conservado debido a la enorme flora de fondo existente en estas muestras.

Para soslayar este problema, se diseñaron varias series de iniciadores derivados de las regiones espaciadoras 16S-23S de rRNA de especies de *Listeria*.

Los iniciadores LIS-P1 y LIS-P2 son iniciadores superiores, mientras que LIS-P3 y LIS-P4 son iniciadores inferiores. Estos conjuntos iniciadores amplifican la región espaciadora 16S-23S de rRNA más pequeña así como el espaciador mayor de las especies de *Listeria* (excepto *L. grayi* y *L. murrayi*). Si es necesario, estos iniciadores pueden utilizarse en un ensayo PCR anidado donde LIS-P1/LIS-P4 son los iniciadores externos y LIS-P2/LIS-P3 son los iniciadores internos.

ES 2 323 161 T3

Para la detección específica de *Listeria monocytogenes* se diseñó la sonda LMO-ICG-3 y se derivó de la región espaciadora 16S-23S de rRNA grande. A fin de amplificar específicamente sólo esta región espaciadora grande para una detección mejorada de este patógeno directamente en las muestras se derivó una serie de iniciadores de la parte de información de secuencia procedente de la región espaciadora 16S-23S de rRNA grande que no está presente en el espaciador de rRNA más pequeño. Para este objetivo, se utilizan los iniciadores LIS-P5 y LIS-P6 como los iniciadores superiores y se utiliza LIS-P7 como el iniciador inferior.

10	LIS-P1 : ACCTGTGAGTTTTCGTTCTTCTC	71
	LIS-P2 : CTATTTGTTTCAGTTTTGAGAGGTT	72
	LIS-P3 : ATTTTCCGTATCAGCGATGATAC	73
15	LIS-P4 : ACGAAGTAAAGGTTGTTTTTCT	74
	LIS-P5 : GAGAGGTTACTCTCTTTTATGTCAG	75
20	LIS-P6 : CTTTTATGTCAGATAAAGTATGCAA	202
	LIS-P7 : CGTAAAAGGGTATGATTATTTG	203

Durante la evaluación de las sondas para *Listeria* spp. se aisló un organismo a partir de queso que se asemejaba a *Listeria* de acuerdo con los métodos clásicos de determinación. Este aislado (MB 405) exhibía las características siguientes (similares a *Listeria* spp.): Gram-positivo, crecimiento en Agar de Soja Oxford y Trípico, positivo a las catalasas. La única diferencia con la *Listeria* spp. era la motilidad, que era negativa.

Utilizando los iniciadores conservados que se describen en el Ejemplo 1 a fin de amplificar la región espaciadora 16S-23S de rRNA de este aislado MB 405, se obtuvo el mismo patrón de amplicones con esta cepa que con *Listeria* spp. La hibridación del amplicón demostró que no se obtenía señal alguna con ninguna de las sondas para *Listeria* spp.

La secuenciación del rRNA 16S del aislado MB 405 y comparación subsiguiente con *Listeria* spp., y semejantes, demostró que el organismo estaba más estrechamente emparentado con *Listeria* spp. que con cualesquiera otras especies descritas hasta ahora en la bibliografía. Los estudios taxonómicos demostrarán si este aislado pertenece o no al género *Listeria*. Este aislado, y organismos aislados subsiguientemente del mismo tipo, se consideran en esta solicitud como organismos semejantes a *Listeria*.

El aislado MB 405 parecía contener al menos 3 regiones espaciadoras 16S-23S de rRNA diferentes que se clonaron y secuenciaron. Después de alineación con *Listeria* spp. se seleccionó una sonda oligonucleotídica para detectar específicamente cepas semejantes a *Listeria*:

LISP-ICG-1: CGTTTTTCATAAGCGATCGCACGTT

Las reacciones de hibridación inversa de esta sonda con las regiones espaciadoras 16S-23S de rRNA de *Listeria* spp. demostraron que no se producía hibridación cruzada alguna.

Ejemplo 4

50 *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis es una pequeña bacteria gram-negativa intracelular obligada, que tiene 15 serovars (A-K, Ba, L1, L2, y L3) que se distinguen por la proteína principal de la membrana exterior (MOMP) y contiene un plásmido críptico requerido para crecimiento intracelular. Las serovars A-K y Ba constituyen la biovar del tracoma, mientras que las serovars L1, L2, y L3 constituyen la biovar de LGV.

Las serovars A, B, Ba, y C están asociadas comúnmente con el tracoma, la causa principal de la ceguera susceptible de prevención mundialmente. Las serovars D-K se encuentran principalmente en infecciones transmitidas por vía sexual y son la causa principal de la cervicitis y la enfermedad inflamatoria pélvica en las mujeres, así como de la uretritis y epididimitis en los hombres. Las serovars L1, L2 y L3 están implicadas en el linfogranuloma venéreo, una enfermedad rara transmitida por vía sexual.

El cultivo de células se considera como el método que sirve de referencia para diagnóstico de laboratorio, aunque la viabilidad de las muestras es difícil de mantener durante el transporte, y las técnicas de laboratorio consumen mucho tiempo y son técnicamente exigentes. Por esta razón, se desarrollaron varios kits de ensayo más rápidos, tales como un ensayo de inmunosorbente unido a enzima, y la tinción directa fluorescente de anticuerpos. Sin embargo, ninguno de estos inmunoensayos ha demostrado tener niveles elevados de sensibilidad o especificidad.

Un ensayo de sondas de DNA no isotópico (Gen-probe PACE; Woods *et al.*, 1990) que detecta rRNA de *Chlamydia* está disponible comercialmente. Recientemente, se ha utilizado el método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detección de infecciones por *Chlamydia*. La detección se direccionó, o bien al plásmido críptico (Loeffelholz *et al.*, 1992), o al gen *omp1*, que codifica la proteína principal de la membrana exterior (Taylor-Robinson *et al.*, 1992). Comparada con otras técnicas, la PCR tiene sensibilidad y especificidad mayores (Ossewaarde *et al.*, 1992). Ninguno de estos ensayos hace uso de sondas de DNA derivadas de la región espaciadora del gen 16S-23S de rRNA.

Para una cepa de *Chlamydia trachomatis* L2 y una cepa de *Chlamydia psittaci* 6BC, una parte del cistrón ribosómico de RNA, que contenía la región espaciadora 16S-23S de rRNA se amplificó utilizando iniciadores conservados (véase el Ejemplo 1) y se clonó subsiguientemente en un vector de plásmido. La región espaciadora de rRNA 16S-23S se secuenció utilizando la química de terminación de cadenas didesoxi.

La secuencia de la región espaciadora de ambas especies de *Chlamydia* se muestra en Fig. 47 a 48.

Sobre la base de esta información de secuencias, se sintetizaron químicamente las sondas oligonucleotídicas siguientes:

CHTR-ICG-1 : GGAAGAAGCCTGAGAAGGTTTCTGAC

CHTR-ICG-2 : GCATTTATATGTAAGAGCAAGCATTCTATTTCA

CHTR-ICG-3 : GAGTAGCGTGGTGAGGACGAGA

CHPS-ICG-1 : GGATAACTGTCTTAGGACGGTTTGAC

Las sondas oligonucleotídicas se inmovilizaron de manera lineal sobre una tira de membrana y se utilizaron subsiguientemente en un ensayo de hibridación inversa con productos PCR biotinilados, que contenían la región espaciadora 16S-23S de rRNA, como diana.

Las hibridaciones se realizaron en una solución de 3x SSC y formamida (FA) al 20% a una temperatura de 50°C.

Los resultados de hibridación con las diferentes sondas se muestran en la Tabla siguiente.

TABLA 7

Cepas ensayadas	CHTR1	CHTR2	CHTR3	CHPS1
<i>Chlamydia trachomatis</i> L2	+	+	+	-
<i>Chlamydia psittaci</i> 6BC	-	-	-	+
<i>Chlamydia psittaci</i> CP	-	-	-	+
<i>Chlamydia psittaci</i> TT	-	-	-	+
<i>Haemophilus ducreyi</i> CIP 542	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> NCTC 8143	-	-	-	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> NCTC 8375	-	-	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i> LMG 5128	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i> B	-	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> S92-2102	-	-	-	-

Como se muestra en la Tabla, a una temperatura de hibridación de 50°C, las sondas CHTR1, CHTR2 y CHTR3 son específicas para *Chlamydia trachomatis*, y la sonda CHPS1 es específica para *Chlamydia psittaci*.

Varios aislados clínicos, obtenidos del SSDZ, Delft, Países Bajos, identificados como *Chlamydia trachomatis* utilizando métodos convencionales se sometieron a un ensayo de hibridación inversa con las diferentes sondas oligonucleotídicas. Todas las sondas específicas de *Chlamydia trachomatis* daban una señal de hibridación positiva, y ninguno de los aislados reaccionaba con la sonda de *Chlamydia psittaci*. Para algunos aislados clínicos, la sonda CHTR2 reaccionaba de modo específicamente más débil que CHTR1 o CHTR3. La región espaciadora de uno de estos aislados (94 M 1961) se secuenció (SEQ ID NO 197) y la secuencia reveló un error de apareamiento con la secuencia espaciadora de la cepa L2. Una sonda adicional (CHTR4) se derivó de esta nueva secuencia espaciadora:

CHTR-ICG-4: GAGTAGCGCGGTGAGGACGAGA

(SEQ ID NO 201)

ES 2 323 161 T3

Esta sonda da una señal de hibridación más fuerte que CHTR2 con algunos aislados clínicos de *Chlamydia trachomatis*. La misma puede utilizarse sola, o en combinación con la sonda CHTR2 (v.g. aplicadas ambas sondas en una línea LiPA).

A fin de desarrollar ensayos muy sensibles para la detección de *Chlamydia trachomatis* directamente en especímenes clínicos se derivó un conjunto iniciador específico a partir de la región espaciadora 16S-23S de rRNA, CHTR-P1 (iniciador superior) y CHTR-P2 (iniciador inferior), amplificando específicamente la región espaciadora de las especies de *Chlamydia*:

```
CHTR-P1 : AAGGTTTCTGACTAGGTTGGGC      69
CHTR-P2 : GGTGAAGTGCTTGCATGGATCT      70
```

Ejemplo 6

Mycoplasma pneumoniae y *Mycoplasma genitalium*

Los micoplasmas son un grupo de los procariotas más pequeños conocidos que son capaces de crecer en medios exentos de células, carecen de pared celular, y tienen genomas muy pequeños con un contenido bajo de G+C. Se han aislado más de 100 especies diferentes de humanos, animales, plantas e insectos.

En los humanos, se han reconocido micoplasmas como organismos patógenos o como asociados. El patógeno mejor conocido es *Mycoplasma pneumoniae*, el agente causante de la neumonía primaria atípica, especialmente en los niños y los adultos jóvenes. El diagnóstico de *M. pneumoniae* ha estado basado en el aislamiento directo por el método de cultivo o en la detección de anticuerpos específicos contra *M. pneumoniae* en el suero de los pacientes.

Otro patógeno, aislado por primera vez de especímenes uretrales de pacientes con uretritis gonocócica ha sido descrito como *Mycoplasma genitalium*. Este micoplasma tiene varias propiedades en común con *M. pneumoniae*. Ambas especies son patógenas, y ambas poseen la capacidad de adherirse a los eritrocitos, diversas células tisulares, vidrio, y superficies de plástico. Adicionalmente, *M. genitalium* y *M. pneumoniae* comparten antígenos, dando lugar a reacciones cruzadas extensas en los ensayos serológicos. La observación de que *M. genitalium* podría encontrarse también en especímenes del tracto respiratorio de pacientes con neumonía y aislarse de una mezcla con *M. pneumoniae* ha generado interrogantes en cuanto a la posible patogenicidad de *M. genitalium*.

Dado que el cultivo de ambas especies consume mucho tiempo y la serología carece de especificidad, se desarrollaron ensayos más rápidos y más específicos para identificar estos micoplasmas. El uso de ensayos de hibridación con sondas de DNA se había descrito para estas especies, pero a pesar de especificidades satisfactorias, estos ensayos no permiten la detección de niveles bajos de *M. pneumoniae* o *M. genitalium*. Por esta razón, se han desarrollado más recientemente técnicas de hibridación de DNA utilizando la reacción en cadena de la polimerasa. Se ha informado de ensayos PCR específicos de *M. pneumoniae* utilizando el gen de adhesina P1 (Buck *et al.*, 1992) y el gen 16S de rRNA (Kuppeveld *et al.*, 1992). Se describieron ensayos PCR específicos para *M. genitalium* utilizando secuencias del gen de adhesina y el gen 16S de rRNA.

Las secuencias espaciadoras de aislados clínicos de *M. pneumoniae* y *M. genitalium* (obtenidos de U. Göbel, Universidad de Freiburg, Alemania) se determinaron. Las mismas se muestran en Fig. 49 a 50. Las secuencias muestran algunas diferencias con respecto a las de otras cepas de la misma especie depositadas en el banco de datos EMBL (MPMAC y MGG37, respectivamente). Sobre la base de esta información se derivaron cuatro sondas: una sonda general de Mycoplasma, dos sondas específicas de *M. pneumoniae*, y una sonda específica de *M. genitalium*:

Mycoplasma-ICG: CAAAACTGAAAACGACAATCTTTCTAGTTCC

MPN-ICG-1: ATCGGTGGTAAATTAAACCCAAATCCCTGT

MPN-ICG-2: CAGTTCTGAAAGAACATTTCCGCTTCTTTC

MGE-ICG-1: CACCCATTAATTTTTTCGGTGTTAAACCC

Las sondas se aplicaron a tiras LiPA y se hibridaron en condiciones estándar (3X SSC, formamida al 20% a 50°C) a material espaciador amplificado procedente de cuatro cepas de *M. pneumoniae*, una cepa de *M. genitalium* y 22 cepas de especies no pertenecientes a Mycoplasma. La sonda general se hibridaba únicamente a las 5 cepas de *Mycoplasma* ensayadas, mientras que las sondas específicas se hibridaban solamente a cepas de las especies para las que habían sido diseñadas.

Ejemplo 7

Otras especies micobacterianas

- 5 Con la mejora continua de las técnicas de laboratorio, la información sobre la sistemática y la significación clínica de las denominadas “micobacterias ambientales potencialmente patógenas” ha aumentado rápidamente. Con la aparición de enfermedades recientemente reconocidas, se han presentado síndromes adicionales asociados con especies de micobacterias diferentes y han adquirido mayor importancia.
- 10 Con objeto de extender el test LiPA para la detección simultánea de diferentes especies micobacterianas como se describe en el Ejemplo 2, se diseñó una nueva serie de sondas de DNA para identificar específicamente las especies siguientes: *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium genavense*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium simiae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium celatum* y *Mycobacterium haemophilum*.
- 15 Estas sondas se derivaron de la secuencia de la reacción espaciadora 16S-23S de rRNA. Para las especies arriba mencionadas, esta información se obtuvo por secuenciación directa de productos PCR o después de clonación de la región espaciadora amplificada por PCR. Las secuencias obtenidas se representan en Fig. 80 a 97, y en Fig. 38 para *M. malmoense*.
- 20 Las secuencias de la región espaciadora de las especies micobacterianas arriba mencionadas se compararon y alinearon con las ya descritas en el Ejemplo 2 o en fuentes disponibles públicamente. A partir de las regiones de divergencia, se diseñaron sondas de DNA específicas de especie. Las sondas se seleccionaron y diseñaron de tal manera que el comportamiento de hibridación deseado (es decir, hibridación específica de especie) se obtuvo en las mismas condiciones que se han especificado para las otras sondas micobacterianas mencionadas en el Ejemplo 2, es decir, 3X SSC, formamida desionizada al 20%, 50°C. Esto permite la detección simultánea de al menos dos, y posiblemente todas, las especies micobacterianas descritas en la presente invención.

Las sondas oligonucleotídicas siguientes se diseñaron a partir de la secuencia de la región espaciadora de, respectivamente, *M. ulcerans*, *M. genavense*, *M. xenopi*, *M. simiae*, *M. fortuitum*, *M. malmoense*, *M. celatum* y *M. haemophilum*:

35 **MUL-ICG-1 : GGTTTCGGGATGTTGTCCCACC**

MGV-ICG-1 : CGACTGAGGTCGACGTGGTGT

40 **MGV-ICG-2 : GGTGTTTGAGCATTGAATAGTGGTTGC**

MXE-ICG-1 : GTTGGGCAGCAGGCAGTAACC

45 **MSI-ICG-1 : GCCGGCAACGGTTACGTGTTC**

MFO-ICG-1 : TCGTTGGATGGCCTCGCACCT

50 **MFO-ICG-2 : ACTTGGCGTGGGATGCGGGAA**

MML-ICG-1: CGGATCGATTGAGTGCTTGTCCC

55 **MML-ICG-2: TCTAAATGAACGCACTGCCGATGG**

MCE-ICG-1: TGAGGGAGCCCGTGCCTGTA

60 **MHP-ICG-1: CATGTTGGGCTTGATCGGGTGC**

- 65 Las sondas se inmovilizaron en una tira LiPA y se hibridaron con material biotinilado amplificado derivado de una serie de especies micobacterianas representativas como se describe en el Ejemplo 2. La amplificación de la región espaciadora se llevó a cabo por PCR utilizando una serie de iniciadores como se describe en el Ejemplo 2. Las dife-

rentes cepas utilizadas para ensayos de especificidad se muestran en la Tabla 8 junto con los resultados de hibridación obtenidos. Las cepas se obtuvieron de la colección del Instituto de Medicina Tropical, Amberes, Bélgica.

Las sondas ensayadas (MSI-ICG1, MXE-ICG-1, MFO-ICG-1, MFO-ICG-2, MML-ICG-1, MML-ICG-2, MCE-ICG-1 y MHP-ICG-1) detectaban específicamente *M. simiae*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. malmoense*, *M. celatum* y *M. haemophilum* respectivamente y no exhibían hibridación cruzada alguna con las otras especies de micobacterias ensayadas. Así pues, estas sondas permiten una detección específica de especies micobacterianas que no eran identificables ulteriormente utilizando la serie de sondas de DNA descritas en el Ejemplo 2. *M. malmoense* se clasificó en el Ejemplo 2 como un tipo “MIC 4”, mientras que las otras especies mencionadas arriba se hibridaban únicamente a las sondas generales MYC1/MYC22 para el género *Mycobacterium*, y se clasificaron por tanto en el Ejemplo 2 como “otras especies de micobacterias”.

Todos los aislados de *M. genavense* ensayados reaccionaban con MGV-ICG1 y MGV-ICG2, y no con MSE-ICG1 diseñada para *M. simiae*, estrechamente emparentada con *M. genavense*. Un grupo de organismos “intermedios”, situados entre *M. simiae* y *M. genavense*, se recibieron del Instituto de Medicina Tropical de Amberes, en el que se clasificaban como “análogos a *M. simiae*” (cepas 4358, 4824, 4833, 4844, 4849, 4857, 4859, 7375, 7379, 7730, 9745, 94-1228). Estas cepas reaccionaban únicamente con la sonda MGV-ICG2 y no con la sonda MSI-ICG1 que detecta específicamente cepas de *M. simiae* en sentido estricto. La secuenciación de la región espaciadora 16S-23S de rRNA de dos de estos aislados “semejantes a *M. simiae*” (cepas 7379 y 9745) (véase SEQ ID NO 161 y 162) confirmó que las mismas estaban emparentadas más estrechamente con *M. genavense* que con *M. simiae*. Se diseñó una nueva sonda, MGV-ICG 3, para detectar específicamente este grupo de organismos, que pertenecen posiblemente a una nueva especie.

MGV-ICG 3: TCGGGCCGCGTGTTCGTCAAA

Esto ilustra de nuevo que el uso de sondas de DNA derivadas de la región espaciadora 16S-23S puede ser útil en la diferenciación de diferentes grupos de cepas, que se encuentran también indeterminadas por los criterios taxonómicos clásicos. El uso de estas sondas de DNA puede conducir posiblemente a la descripción de nuevas (sub)especies dentro de las micobacterias. En este caso, la sonda MGV-1 podía reaccionar únicamente con las cepas de *M. genavense* en sentido estricto. La sonda MGV-3 podría reaccionar únicamente con las cepas intermedias “semejantes a *M. simiae*”, y la sonda MGV-2 detectaría ambos tipos de cepas.

La sonda MUL-ICG-1 reaccionaba con todas las cepas de *M. ulcerans* ensayadas, pero exhibía también hibridación cruzada con la cepa ITG 7732 de *M. marinum*. La secuenciación de la región espaciadora de esta cepa de *M. marinum* reveló de hecho una secuencia idéntica a la de la cepa 1837 de *M. ulcerans* (véase Fig. 80). La diferenciación ulterior entre *M. marinum* y *M. ulcerans* puede hacerse utilizando una sonda del gen 16S de rRNA de *M. ulcerans*, parte de la cual está co-amplificada con la región espaciadora cuando se utilizan para amplificación los iniciadores MYC P1-P5. Una sonda específica de especie 16S de rRNA para *M. ulcerans*, que puede operar en las mismas condiciones de hibridación que las sondas espaciadoras para la diferenciación de especies de micobacterias, es por ejemplo:

TGGCCGGTGCAAAGGGCTG (SEQ ID NO 216)

El párrafo anterior demuestra que, aunque es preferible utilizar sondas derivadas de la región espaciadora, es posible también, y algunas veces necesario, combinar las sondas espaciadoras con sondas derivadas de otras secuencias génicas, v.g. el gen 16S de rRNA. En este caso, de nuevo, estas sondas adicionales se seleccionan de tal modo que muestren las características de hibridación deseadas en las mismas condiciones de hibridación y lavado que las sondas espaciadoras.

Para *M. kansasii*, se han ensayado cepas adicionales a las mencionadas en el Ejemplo 2 con las sondas MKA-ICG-1, 2, 3 y 4 descritas en el Ejemplo 2. Dado que ninguna de estas sondas era enteramente satisfactoria, se diseñaron sondas adicionales para la detección *M. kansasii*. Para ello, se secuenció la región espaciadora de algunas de las cepas adicionales de *M. kansasii*, ITG 6328, 8698 y 8973 (véase Fig. 90 a 92). Estas cepas se obtuvieron también del Instituto de Medicina Tropical de Amberes, Bélgica. Aparentemente, las cepas de *M. kansasii* constituyen un grupo muy heterogéneo, con diferencias notables en la secuencia espaciadora entre las diferentes cepas. Se diseñaron las sondas adicionales MKA-ICG-5, 6, 7, 8, 9 y 10, hibridándose de nuevo todas ellas en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente, es decir 3X SSC, formamida desionizada al 20%, 50°C. Las sondas se ensayaron con una colección de cepas de ensayo obtenidas del Instituto de Medicina Tropical, Amberes, Bélgica, y los resultados se muestran en la Tabla 8.

Ninguna de las sondas de *M. kansasii* se hibrida con una especie distinta que *M. kansasii*, conforme a los ensayos realizados. Sin embargo, debido al carácter heterogéneo de esta especie, ninguna de las sondas de *M. kansasii* se hibrida con todas las cepas de *M. kansasii*. Las diferentes sondas de *M. kansasii* reconocen cepas de *M. kansasii* diferentes. Esta hibridación diferencial puede tener importancia clínica. Por otra parte, si es deseable la detección de todas las cepas de *M. kansasii*, puede idearse una combinación de diferentes sondas de *M. kansasii*.

Tabla 8: Sondas de micobacterias adicionales

especie/tipo	cepa	MUL ICG-1	MGV ICG- 1 2 3	MXB ICG-1	MFO ICG-1 ICG-2	MSI ICG-1	MML ICG-1 ICG-2	MCE ICG-1	MHP ICG-1
<i>M. tuberculosis</i>	8004	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. avium</i>	5887	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. intracellulare</i>	5915 5913	-	-	-	-	-	-	-	-
MIC 3.1 cepa	1812	-	-	-	-	-	-	-	-
MIC 4 cepa	8724	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. scrofulaceum</i>	4979	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. kansasii</i>	4987 2795 6238 6362 8698 8973 8974 8971	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. ulcerans</i>	1837 3129 5114 5115	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. marinum</i>	7732	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. malmoense</i>	4832 4842	-	-	-	-	-	+	+	-
<i>M. goodii</i>	7703	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 8, continuación

[illegible]

-- = reacción negativa, + = reacción positiva, w = reacción débil, ± = reacción variable, blanco = no ensayado

Tabla 8, continuación

especie/tipo	cepa	MKA ICG-3	MKA ICG-4	MKA ICG-5	MKA ICG-6	MKA ICG-7	MKA ICG-8	MKA ICG-9	MKA- ICG-10
<i>M. tuberculosis</i>	8004	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. avium</i>	5887	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. intracellulare</i>	5915 5913	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>MIC 3.1 cepa</i>	1812	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>MIC-4 cepa</i>	8724	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. scrofulaceum</i>	4979	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. kansasii</i>	4987 2795 6238 6362 8698 8973 8974 8971	+ + + + - - - -	+ + - - - - - -	- - + + - - - -	- - - - - + + +	- - - - + - - -	- - - + - + + +	- - + + - - - -	+ + + + w - - -
<i>M. ulcerans</i>	1837 3129 5114 5115	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. marinum</i>	7732	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. malmoense</i>	4832 4842	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. goodii</i>	7703	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 8, continuación

[illegible]

Ejemplo 8

Brucella

5 La brucelosis es una zoonosis muy extendida y económicamente importante que afecta también a los humanos.

Para la identificación de *Brucella spp.*, se utilizan principalmente técnicas de detección bacteriológicas e inmunológicas. Estos ensayos consumen mucho tiempo y a menudo dan resultados positivos falsos. Se están desarrollando actualmente métodos rápidos y fiables de identificación, basados principalmente en la amplificación e hibridación del
10 DNA.

La detección específica de *Brucella spp.* basada en la amplificación de una proteína de la membrana exterior de 43 kDa (Fekete A. *et al.*, 1990) o una parte del gen 16S de rRNA (Herman y De Ridder, 1993) han sido ya descritas.

15 Con objeto de desarrollar sondas e iniciadores de DNA específicos para la detección de *Brucella spp.* Los autores de la invención analizaron la región espaciadora del gen 16S-23S de rRNA. Utilizando iniciadores conservados (las secuencias se dan en el Ejemplo 1) se amplificó la región espaciadora y se clonó subsiguientemente en el vector Bluescript SK+ siguiendo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1.

20 El amplicón obtenido de aproximadamente 1400 pb de longitud se clonó para las especies de *Brucella* siguientes:

- *Brucella abortus* NIDO Tulya biovar 3 (SEQ ID NO 154)
- 25 - *Brucella melitensis* NIDO biovar 1 (SEQ ID NO 131)
- *Brucella suis* NIDO biovar 1 (SEQ ID NO 132)

30 La digestión con *Hind*III de los constructos, seguida por subclonación de los fragmentos obtenidos (n = 3) facilitó la secuenciación de la región espaciadora para las tres especies de *Brucella* descritas. Las Figs. 56, 57 y 79 representan las secuencias de las regiones espaciadoras obtenidas para las cepas arriba mencionadas de, respectivamente, *Brucella melitensis*, *Brucella suis* y *Brucella abortus*. Debido a la alta homología de estas secuencias de la región espaciadora entre las diferentes especies de *Brucella*, no se dedujo ninguna sonda de DNA específica de especie a partir de esta información de secuencias, y se diseñaron únicamente sondas específicas de género.

35 Para este propósito, se sintetizaron químicamente las sondas siguientes:

40 **BRU-ICG 1 : CGTGCCGCCTTCGTTTCTCTTT**

BRU-ICG 2 : TTCGCTTCGGGGTGGATCTGTG

BRU-ICG 3 : GCGTAGTAGCGTTTGCGTCGG

45 **BRU-ICG 4 : CGCAAGAAGCTTGCTCAAGCC**

50 Los oligonucleótidos se inmovilizaron sobre una tira de membrana y, después de hibridación inversa con fragmentos PCR biotinilados, se visualizaron los híbridos utilizando una reacción de precipitación. Los resultados de la hibridación de las sondas inmovilizadas con diferentes especies de *Brucella* y organismos semejantes se representan en la Tabla 9.

55 Estos resultados de hibridación muestran que las sondas BRU-ICG 2, BRU-ICG 3 y BRU-ICG 4 son específicas para *Brucella spp.* y pueden utilizarse en un ensayo de hibridación inversa para detección de estos patógenos. La sonda BRU-ICG 1 se hibrida cruzadamente con cepas de *Ochrobactrum antropi* y las *Rhizobium loti*, que son dos organismos muy semejantes taxonómicamente, pero que no se espera estén presentes en el mismo material muestra que se utiliza para la detección de *Brucella*.

60 Como se describe en Ejemplos previos (v.g. 3 y 4) se seleccionaron también iniciadores específicos para *Brucella* a partir de la región espaciadora 16S-23S de rRNA, a fin de amplificar específicamente la región espaciadora de las cepas de *Brucella*.

65 Se utilizaron BRU-P1 y BRU-P2 como iniciadores superiores, utilizándose en cambio BRU-P3 y BRU-P4 como iniciadores inferiores. Cuando se utiliza en un ensayo PCR anidado, la combinación BRU-P1/BRU-4 es la serie de iniciadores externa, mientras que la combinación BRU-P2/BRU-P3 es la serie de iniciadores interna.

BRU-P1 : TCGAGAATTGGAAAGAGGTC 204
 BRU-P2 : AAGAGGTCGGATTTATCCG 205
 BRU-P3 : TTCGACTGCAAATGCTCG 206
 BRU-P4 : TCTTAAAGCCGCATTATGC 207

TABLA 9

TAXONES ENSAYADOS	n	BRU-ICG 1	BRU-ICG 2	BRU-ICG 3	BRU-ICG 4
<i>Brucella abortus</i>	6	+	+	+	+
<i>Brucella suis</i>	3	+	+	+	+
<i>Brucella melitensis</i>	4	+	+	+	+
<i>Brucella ovis</i>	2	+	+	+	+
<i>Brucella canis</i>	2	+	+	+	+
<i>Brucella neotomae</i>	1	+	+	+	+
<i>Phyllobacterium rubiacarum</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	8	+	-	-	-
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	2	-	-	NT	NT
<i>Agrobacterium rhizogenes</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Mycoplana dimorpha</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Rhizobium loti</i>	1	+	-	-	-
<i>Rhizobium meliloti</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Rhizobium leguminosarum</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Bradyrhizobium japonicum</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Brochothrix thermosphacta</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Brochothrix campestris</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Bacillus cereus</i>	3	-	-	NT	NT
<i>Bacillus brevis</i>	2	-	-	NT	NT
<i>Bacillus coagulans</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Bacillus pumilis</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Bacillus macerans</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Bacillus lentus</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Bacillus firmus</i>	2	-	-	NT	NT
<i>Bacillus subtilis</i>	2	-	-	NT	NT
<i>Bacillus megaterium</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Enterococcus faecium</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Enterococcus durans</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Lactobacillus lactis</i>	3	-	-	NT	NT
<i>Lactobacillus casei</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Leuconostoc lactis</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Escherichia coli</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Hafnia halvei</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Clostridium ryobutyricum</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Clostridium perfringens</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Clostridium sporogenes</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Clostridium acetobutyricum</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Listeria ivanovii</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Listeria seeligeri</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Listeria welshimeri</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Listeria innocua</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Listeria murrayi</i>	1	-	-	NT	NT
<i>Listeria gravi</i>	1	-	-	NT	NT

NT = no ensayado n = número de cepas ensayadas

Ejemplo 9

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus es la especie estafilocócica más comúnmente asociada con infecciones humanas y animales. Se han identificado cepas de *Staphylococcus aureus* como agentes etiológicos importantes en infecciones tanto adquiridas en la comunidad como en infecciones hospitalarias. Recientemente, ha aparecido una infección hospitalaria con *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), que se cree es crecientemente prevaleciente en muchos países. Las cepas pertenecientes a esta especie son también agentes causales de deterioro y envenenamiento de los alimentos.

A fin de discriminar de una manera rápida y específica cepas de *S. aureus* de otros estafilococos, se ha descrito ya en la bibliografía el uso de técnicas moleculares basadas en sondas de DNA y/o PCR. Ejemplos de genes diana utilizados para el desarrollo de estos ensayos basados en DNA son el gen 16S de rRNA (De Buyser *et al.*, 1992; Geha *et al.*, 1994), el gen *mecA* (Ubukata *et al.*, 1992; Shimaoka *et al.*, 1994) y el gen *nuc* (Brakstad *et al.*, 1992; Chesneau *et al.*, 1993).

Como diana para el desarrollo de sondas específicas de DNA se seleccionó la región espaciadora del gen 16S-23S de rRNA. La amplificación utilizando iniciadores conservados derivados de los genes 16S de rRNA y 23S (secuencias, véase el Ejemplo 1) demostró que el patrón obtenido no era similar en todas las cepas ensayadas de *S. aureus*. Se observaba una gran cantidad de variación en el número de fragmentos obtenidos y en el tamaño de estos diferentes fragmentos.

Una región espaciadora de la cepa UZG 5728 y cuatro regiones espaciadoras (que diferían en longitud) de la cepa UZG 6289 se clonaron al vector Bluescript SK+ y se secuenciaron subsiguientemente. Las secuencias se representan en Fig. 64 a Fig. 68 (SEQ ID NO 139 a SEQ ID NO 143). Para el desarrollo de sondas específicas de DNA, estas diferentes regiones espaciadoras se compararon unas con otras y con la región espaciadora derivada de la cepa UZG CNS41 de *Staphylococcus epidermidis* (SEQ ID NO 144).

Se sintetizaron químicamente las sondas siguientes:

STAU-ICG 1 : TACCAAGCAAAACCGAGTGAATAAAGAGTT

STAU-ICG 2 : CAGAAGATGCGGAATAACGTGAC

STAU-ICG 3 : AACGAAGCCGTATGTGAGCATTTGAC

STAU-ICG 4 : GAACGTAACCTTCATGTTAACGTTTGACTTAT

Los oligonucleótidos se inmovilizaron en una tira de membrana y, después de hibridación inversa con fragmentos PCR biotinilados, se visualizaron los híbridos utilizando una reacción de precipitación colorimétrica.

Los resultados de hibridación de las sondas inmovilizadas con diferentes *Staphylococcus* spp. y organismos no estafilocócicos se representan en la Tabla 10.

Estos resultados de hibridación muestran que solamente las sondas STAU-ICG 3 y STAU-ICG 4 son específicas para cepas de *Staphylococcus aureus*. La sonda STAU-ICG 1 reacciona con todas las cepas de *Staphylococcus* spp. ensayadas y la sonda STAU-ICG 2 se hibrida cruzadamente con la cepa *S. lugdinensis*. Ni la sonda STAU-ICG 3 ni la sonda STAU-ICG 4 detectan todas las cepas de *S. aureus* ensayadas, pero cuando se utilizan simultáneamente ambas sondas en un ensayo LiPA, todas las cepas de *S. aureus* ensayadas se hibridan con una de estas sondas o con ambas.

Tabla 10

Cepas ensayadas	n	STAU-ICG 1	STAU-ICG 2	STAU-ICG 3	STAU-ICG 4
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	+	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	+	+	-	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	+	+	w	+
<i>staphylococcus aureus</i>	1	+	+	+	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	+	-	-	-
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	+	-	-	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	+	-	-	-
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	+	+	-	-
<i>Staphylococcus lugdinensis</i>	1	+	-	-	-
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	+	-	-	-
<i>Bordetella pertussis</i>	1	+	-	-	-
<i>Bordetella parapertussis</i>	1	-	-	-	-
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1	-	-	-	-
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	-	-	-	-
<i>Mycobacterium avium</i>	1	-	-	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	-	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	-	-	-	-
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	-	-	-	-
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	-	-	-	-

Referencias

- Asseline U, Delarue U, Lancelot G, Toulme F, Thuong N (1984) Nucleic acid-binding molecules with high affinity and base sequence specificity: intercalating agents covalently linked to oligodeoxynucleotides. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 81(11): 3297-301.
- Barany F (1991). Genetic disease detection and DNA amplification using cloned thermostable ligase. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 189-193.
- Bej A, Mahbubani M, Miller R, Di Cesare J, Haff L, Atlas R (1990) Multiplex PCR amplification and immobilized capture probes for detection of bacterial pathogens and indicators in water. *Mol Cell Probes* 4: 353-365.
- Böddinghaus B, Rogall T, Flohr T, Blöcker H, Böttger E (1990). Detection and identification of Mycobacteria by amplification of rRNA. *Journal of Clinical Microbiology*, 28: 1751-1759.
- Brakstad, O.G., K. Aasbakk, and J.A. Maeland, 1992. Detection of *Staphylococcus aureus* by polymerase chain reaction amplification of the *nuc* gene. *J. Clin. Microbiol.* 30: 1654-1660.
- Bubert A, Köhler S, Goebel W (1992). The homologous and heterologous regions within the *iap* gene allow genus- and species-specific identification of *Listeria* spp. by polymerase chain reaction. *Applied and Environmental Microbiology*, 58: 2625-2632.
- Buck G, O'Hara L, Summersgill J (1992). Rapid, sensitive detection of *Mycoplasma pneumoniae* in simulated clinical specimens by DNA amplification. *Journal of Clinical Microbiology*, 30: 3280-3283.
- Bukh J, Purcell R, Miller R (1993). At least 12 genotypes ... *PNAS* 90,8234-8238.
- Chesneau, O., J. Allignet and N. El Solh. 1993. Thermonuclease gene as a target nucleotide sequence for specific recognition of *Staphylococcus aureus*. *Mol. Cell. Probes.* 7: 301-310.
- Chomczynski P, Sacchi N (1987) Single step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 162: 156-159.
- Compton J (1991). Nucleic acid sequence-based amplification. *Nature*, 350: 91-92.
- Datta A, Moore M, Wentz B, Lane J (1993). Identification and enumeration of *Listeria monocytogenes* by non-radioactive DNA probe colony hybridization. *Applied and Environmental Microbiology*, 59: 144-149.
- De Buyser, M., A. Morvan, S. Aubert, F. Dilasser and N. El Solh. 1992. Evaluation of a ribosomal RNA gene probe for the identification of species and subspecies within the genus *Staphylococcus*, *J. Gen. Microbiol.* 138: 889-899.
- Duck P (1990). Probe amplifier system based on chimeric cycling oligonucleotides. *Biotechniques* 9, 142-147.
- Farber J, Peterkin P (1991). *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. *Microbiological Reviews*, 55: 476-511.
- Fekete, A., J.A. Bantle, S.M. Balling and M.R. Sanborn. 1990. Preliminary development of a diagnostic test for Brucella using polymerase chain reaction. *J. Appl. Bacteriol.* 69: 216-227.
- Frothingham R, Wilson K (1993). Sequence-based differentiation of strains in the *Mycobacterium avium* complex. *Journal of Bacteriology*, 175.
- Frothingham R, Wilson K (1994). Molecular phylogeny of the *Mycobacterium avium* complex demonstrates clinically meaningful divisions. *J Infect Diseases*, 169: 305-312.
- Geha, D.J., J.R. Uhl, C.A. Gustafarro, and D.H. Persing. 1994. Multiplex PCR for identification of methicillin-resistant staphylococci in the clinical laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 32: 1768-1772.
- Golsteyn Thomas E, King R, Burchak J, Gannon V (1991). Sensitive and specific detection of *Listeria monocytogenes* in milk and ground beef with the polymerase chain reaction. *Applied and Environmental Microbiology*, 57: 2576-2580.
- Guatelli J, Whitfield K, Kwoh D, Barringer K, Richman D, Gengeras T (1990) Isothermal, *in vitro* amplification of nucleic acids by a multienzyme reaction modeled after retroviral replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 1874-1878.

- Herman L, De Ridder H (1993).** Evaluation of a DNA-probe assay for the identification of *Listeria monocytogenes*. *Milchwissenschaft*, 48: 126-128.
- Herman, L. and H. De Ridder. 1992.** Identification of *Brucella* spp. by using the polymerase chain reaction. *Appl. Env. Microbiol.* 58: 2099-2101.
- Jacobs K, Rudersdorf R, Neill S, Dougherty J, Brown E, Fritsch E (1988).** The thermal stability of oligonucleotide duplexes is sequence independent in tetraalkylammonium salt solutions: application to identifying recombinant DNA clones. *Nucl Acids Res* 16: 4637-4650.
- Jaton K, Sahli R, Bille J (1992).** Development of polymerase chain reaction assays for detection of *Listeria monocytogenes* in clinical cerebrospinal fluid samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 30: 1931-1936.
- Jonas V, Aldan M, Curry J, Kamisango K, Knott C, Lankford R, Wolfe J, Moore D (1993).** Detection and identification of *Mycobacterium tuberculosis* directly from sputum sediments by amplification of rRNA. *Journal of Clinical Microbiology*, 31: 2410-2416.
- Kempsell K et al. (1992).** The nucleotide sequence of the promotor, 16S rRNA and spacer region of the ribosomal RNA operon of *Mycobacterium tuberculosis* and comparison with *M. Leprae* precursor rRNA. *Journal of Gen Microbiol*, 138: 1717-1727.
- Kwoh D, Davis G, Whitfield K, Chappelle H, Dimichele L, Gingeras T (1989).** Transcription-based amplification system and detection of amplified human immunodeficiency virus type 1 with a bead-based sandwich hybridization format. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86: 1173-1177.
- Kwok S, Kellogg D, McKinney N, Spasic D, Goda L, Levenson C, Sinisky J, (1990).** Effects of primer-template mismatches on the polymerase chain reaction: Human immunodeficiency virus type I model studies. *Nucl. Acids Res.*, 18: 999.
- Landgren U, Kaiser R, Sanders J, Hood L (1988).** A ligase-mediated gene detection technique. *Science* 241: 1077-1080. Lizardi P, Guerra C, Lomeli H, Tussie-Luna I, Kramer F (1988) Exponential amplification of recombinant RNA hybridization probes. *Bio/Technology* 6: 1197-1202.
- Loeffelholz M, Lewinski C, Silver S, Purohit A, Herman S, Buonagurio D, Dragon E (1992).** Detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens by polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*, 30: 2847-2851.
- Lomeli H, Tyagi S, Printchard C, Lisardi P, Kramer F (1989)** Quantitative assays based on the use of replicatable hybridization probes. *Clin Chem* 35: 1826-1831.
- Maniatis T, Fritsch E, Sambrook J (1982)** Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY.
- Matsukura M, Shinozuka K, Zon G, Mitsuya H, Reitz M, Cohen J, Broder S (1987)** Phosphorothioate analogs of oligodeoxynucleotides: inhibitors of replication and cytopathic effects of human immunodeficiency virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84(21): 7706-10.
- McIntosh I, Govan J, Brock D (1992).** Detection of *Pseudomonas aeruginosa* in sputum from cystic fibrosis patients by the polymerase chain reaction. *Molecular and Cellular Probes*, 6: 299-304.
- Miller P, Yano J, Yano E, Carroll C, Jayaram K, Ts'o P (1979)** Nonionic nucleic acid analogues. Synthesis and characterization of dideoxyribonucleoside methylphosphonates. *Biochemistry* 18(23): 5134-43.
- Nielsen P, Egholm M, Berg R, Buchardt O (1991)** Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide. *Science* 254(5037): 1497-500.
- Nielsen P, Egholm M, Berg R, Buchardt O (1993)** Sequence specific inhibition of DNA restriction enzyme cleavage by PNA. *Nucleic Acids Res.* 21(2): 197-200.
- Ninet B, Bannerman E, Bille J (1992).** Assessment of the accuprobe *Listeria monocytogenes* culture identification reagent kit for rapid colony confirmation and its application in various enrichment broths. *Applied and Environmental Microbiology*, 58: 4055-4059.
- Ogle J, Janda J, Woods D, Vasil M (1987).** Characterization and use of a DNA probe as an epidemiological marker for *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of Infectious Diseases*, 155:119.

Ossewaarde J, Rieffe M, Rozenberg-Arska M, Ossenkoppele P, Nawrocki R, Van Loon A (1992). Development and clinical evaluation of a polymerase chain reaction test for detection of *Chlamydia trachomatis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 30: 2122-2128.

Rogall T, Wolters J, Flohr T, Böttger E (1990). Towards a phylogeny and definition of species at the molecular level within the genus *Mycobacterium*. *Int. J. Syst. Bacteriol* 40: 323-330.

Rossau R, Michiels A, Jannes G, Duhamel M, Kersten K, Van Heuverswyn H. DNA probes for *Bordetella* species and a colorimetric reverse hybridization assay for the detection of *Bordetella pertussis*. *Mol. Cell. Probes* 6: 281-289, 1992.

Saiki R, Gelfand D, Stoffel S, Scharf S, Higuchi R, Horn G, Mullis K, Erlich H (1988).

Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 239: 487-491.

Saiki R, Walsh P, Levenson C, Erlich H (1989) Genetic analysis of amplified DNA with immobilized sequence-specific oligonucleotide probes (1989) *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 6230-6234.

Saito H, Tomioka H, Sato K, Hiromichi T, Tsukamura M, Kuze F, Asano K (1989). Identification and partial characterization of *Mycobacterium avium* and *Micobacterium intracellulare* by using DNA probes. *Journal of Clinical Microbiology*,: 994-997.

Samadpour M, Moseley S, Lory S (1988). Biotinylated DNA probes for exotoxin A and pilin genes in the differentiation of *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Journal of Clinical Microbiology*, 26: 2319-2323.

Sano T, Smith C, Cantor C (1992) Immuno-PCR: very sensitive antigen detection by means of specific antibody-DNA conjugates. *Science* 258: 120-122.

Shimaoka, M., M. Yoh, A. Segawa, Y. Takarada, K. Yamamoto and T. Honda. 1994. Development of enzyme-labeled oligonucleotide probe for detection of *mecA* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.* 32: 1866-1869.

Stuyver L, Rossau R, Wyseur A, Duhamel M, Vanderborght B, Van Heuverswyn H, Maertens G (1993). Typing of hepatitis C virus (HCV) isolates and characterization of new (sub)types using a Line Probe Assay. *J Gen Virology*, 74: 1093-1102.

Suzuki Y et al. (1988). Complete nucleotide sequence of the 16S rRNA gene of *Mycobacterium bovis* BCG. *J Bacteriol*, 170: 2886-2889.

Taylor-Robinson D, Gilroy C, Thomas B, Keat A (1992). Detection of *Clamidia trachomatis* DNA in joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Lancet* 340: 81-82.

Telenti A, Marchesi P, Balz M, Bally F, Böttger E, Bodmer T (1993). Rapid identification of Mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 31: 175-178.

Tomioka H, Saito H, Sato K, Tasaka H, Dawson J (1993). Identification of *Micobacterium avium* complex strains belonging to serovars 21-28 by three commercial DNA probe tests. *Tubercle and Lung Disease*, 74: 91-95.

Ubukata, K., S. Nakagami, A. Nitta, A. Yamane, S. Kawakami, M. Suguria and M. Konno. 1992. Rapid detection of the *mecA* gene in methicillin-resistant staphilococci by enzymatic detection of polymerase chain reaction proucts. *J. Clin. Microbiol.* 30: 1728-1733.

Van der Giessen, J et al (1994). Comparison of the 23S rRNA genes and the spacer region between the 16S and 23S rRNA genes of the closely related *M. avium* and *M. paratuberculosis* and the fast-growing *M. phlei*. *Microbiology*, 140: 1103-1108.

Vaneechoutte M, De Beenhouwer H, Claeys G, Verschraegen G, De Rouck A, Paeppe N, Elaichouni A, Portaels F (1993). Identification of *Mycobacterium* species by using amplified ribosomal DNA restriction analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 31: 2061-2065.

Van Kuppeveld F, Van Der Logt J, Angulo A, Van Zoest M, Quint W, Niesters H, Galama J, Melchers W (1992). Genus- and species-specific identification of mycoplasmas by 16S rRNA amplification. *Applied and Environmental Microbiology*, 58: 2606-2615.

Walker G, Little M, Nadeau J, Shank D (1992). Isothermal *in vitro* amplification of DNA by a restriction enzyme/DNA polymerase system. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 392-396.

ES 2 323 161 T3

Woods G, Young A, Scott J, Blair T, Johnson A (1990). Evaluation of a nonisotopic probe for detection of *Chlamydia trachomatis* in endocervical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 28: 370-372.

Wu D, Wallace B (1989). The ligation amplification reaction (LAR) - amplification of specific DNA sequences using sequential rounds of templatedependent ligation. *Genomics* 4: 560-569.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Método para la detección e identificación de al menos una cepa de especies de *Mycobacterium*, o para la detección simultánea de varios micro-organismos, de los cuales al menos una cepa de especies de *Mycobacterium* en una muestra, que comprende los pasos de:

- (i) liberación, aislamiento y/o concentración de los ácidos polinucleicos a partir del o de los micro-organismos a detectar en la muestra;
- (ii) si es necesario, amplificación de la región espaciadora 16S-23S de rRNA, o una parte de ella, a partir del o de los micro-organismos a detectar, con al menos un par de iniciadores adecuado;
- (iii) hibridación de los ácidos polinucleicos del paso (i) o (ii) con una serie de sondas que comprenden al menos dos sondas, seleccionándose dichas sondas de las sondas espaciadoras siguientes:

MYC-ICG-1	:ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA	(SEQ ID NO 1)
MYC-ICG-22	:CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT	(SEQ ID NO 2)
MTB-ICG-1	:GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA	(SEQ ID NO 3)
MTB-ICG-2	:GACTTGTTCCAGGTGTTGTCCCAC	(SEQ ID NO 4)
MTB-ICG-3	:CGGCTAGCGTGGCGTGTTCT	(SEQ ID NO 5)
MAI-ICG-1	:CAACAGCAAATGATTGCCAGACACAC	(SEQ ID NO 6)
MIL-ICG-11	:GAGGGGTTCCCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 7)
MIL-ICG-22	:TGAGGGGTTCTCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 8)
MAG-ICG-1	:CACTCGGTCGATCCGTGTGGA	(SEQ ID NO 9)
MAV-ICG-1	:TCGGTCCGTCCGTGTGGAGTC	(SEQ ID NO 10)
MAV-ICG-22	:GTGGCCGGCGTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 11)
MIN-ICG-1	:GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT	(SEQ ID NO 12)
MIN-ICG-2	:GCTGATGCGTTCGTGCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 13)
MIN-ICG-22	:CTGATGCGTTCGTGCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 14)
MIN-ICG-222	:TGATGCGTTCGTGCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 15)
MIN-ICG-2222	:GGCTGATGCGTTCGTGCGAAATGTGTAA	(SEQ ID NO 16)
MAL-ICG-1	:ACTAGATGAACGCGTAGTCCTTGT	(SEQ ID NO 17)
MHEF-ICG-1	:TGGACGAAAACCGGGTGCACAA	(SEQ ID NO 18)
MAH-ICG-1	:GTGTAATTTCTTTTTTAACCTTGTGTGTAAGTAAGTG	(SEQ ID NO 19)
MCO-ICG-11	:TGGCCGGCGTGTTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 20)

ES 2 323 161 T3

(Continuación)

5	MTH-ICG-11	: GCACTTCAATTGGTGAAGTGCAGAGCC	(SEQ ID NO 21)
	MTH-ICG-2	: GCGTGGTCTTCATGGCCGG	(SEQ ID NO 22)
	MEF-ICG-11	: ACGCGTGGTCCTTCGTGG	(SEQ ID NO 23)
	MSC-ICG-1	: TCGGCTCGTTCTGAGTGGTGTC	(SEQ ID NO 24)
10	MKA-ICG-1	: GATGCGTTTGCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 25)
	MKA-ICG-2	: GATGCGTTGCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 26)
	MKA-ICG-3	: ATGCGTTGCCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 27)
	MKA-ICG-4	: CGGGCTCTGTTGAGAGTTGTC	(SEQ ID NO 28)
15	MCH-ICG-1	: GGTGTGGACTTTGACTTCTGAATAG	(SEQ ID NO 29)
	MCH-ICG-2	: CGGCAAAACGTCGGACTGTCA	(SEQ ID NO 30)
	MCH-ICG-3	: GGTGTGGTCCTTGACTTATGGATAG	(SEQ ID NO 210)
	MGO-ICG-1	: AACACCCTCGGGTGCTGTCC	(SEQ ID NO 31)
20	MGO-ICG-2	: GTATGCGTTGTCGTTGCGGGC	(SEQ ID NO 32)
	MGO-ICG-5	: CGTGAGGGGTCATCGTCTGTAG	(SEQ ID NO 33)
	MUL-ICG-1	: GGTTTCGGGATGTTGTCCACC	(SEQ ID NO 175)
	MGV-ICG-1	: CGACTGAGGTCGACGTGGTGT	(SEQ ID NO 176)
25	MGV-ICG-2	: GGTGTTTGAGCATTGAATAGTGGTTGC	(SEQ ID NO 177)
	MGV-ICG-3	: TCGGGCCGCGTGTTGTCAAA	(SEQ ID NO 211)
	MXE-ICG-1	: GTTGGGCAGCAGGCAGTAACC	(SEQ ID NO 178)
30	MSI-ICG-1	: CCGGAACGGTTACGTGTTT	(SEQ ID NO 179)
	MFO-ICG-1	: TCGTTGGATGGCCTCGCACCT	(SEQ ID NO 180)
	MFO-ICG-2	: ACTTGGCGTGGGATGCGGGAA	(SEQ ID NO 181)
	MKA-ICG-5	: CCCTCAGGGATTTTCTGGGTGTTG	(SEQ ID NO 182)
35	MKA-ICG-6	: GGA CTGTC CAAGAGTGTGTCC	(SEQ ID NO 183)
	MKA-ICG-7	: TCGGGCTTGGCCAGAGCTGTT	(SEQ ID NO 184)
	MKA-ICG-8	: GGGTGCGCAACAGCAAGCGA	(SEQ ID NO 185)
40	MKA-ICG-9	: GATGCGTTGCCCCTACGGG	(SEQ ID NO 186)
	MKA-ICG-10	: CCCTACGGGTAGCGTGTTCTTTTG	(SEQ ID NO 187)
	MML-ICG-1	: CGGATCGATTGAGTGCTTGTC	(SEQ ID NO 188)
	MML-ICG-2	: TCTAAATGAACGCACTGCCGATGG	(SEQ ID NO 189)
45	MCE-ICG-1	: TGAGGGAGCCCGTGCCTGTA	(SEQ ID NO 190)
	MHP-ICG-1	: CATGTTGGCTTGATCGGGTGC	(SEQ ID NO 191)
	PA-ICG1	: TGGTGTGCTGCGTGATCCGAT	(SEQ ID NO 34)
50	PA-ICG 2	: TGAATGTTGCGTGGATGAACATTGATT	(SEQ ID NO 35)

55

60

65

ES 2 323 161 T3

(Continuación)

5	PA-ICG3	: CACTGGTGATCATTCAAGTCAAG	(SEQ ID NO 36)
	PA-ICG 4	: TGAATGTTTCGT(G/A)(G/A)ATCGAACATTGATTTCTGGTC	(SEQ ID NO 37)
	PA-ICG 5	: CTCTTTCACTGGTGATCATTCAAGTCAAG	(SEQ ID NO 38)
	LIS-ICG 1	: CAAGTAACCGAGAATCATCTGAAACTGAATC	(SEQ ID NO 39)
10	LMO-ICG 1	: AAACAACCTTTACTTCGTAGAAGTAAATTGGTTAAG	(SEQ ID NO 40)
	LMO-ICG 2	: TGAGAGGTTAGTAGTACTTCTCAGTATGTTTGTTT	(SEQ ID NO 41)
	LMO-ICG 3	: AGGCACTATGCTTGAAGCATCGC	(SEQ ID NO 42)
	LIV-ICG1	: GTTAGCATAAATAGGTAAGTATTATGACAAGTAAC	(SEQ ID NO 43)
15	LSEICG1	: AGTTAGCATAAGTAGTGTAACTATTTATGACACAAG	(SEQ ID NO 44)
	LISP-ICG 1	: CGTTTTTATAAGCGATCGCACGTT	(SEQ ID NO 212)
	CHTR-ICG 1	: GGAAGAAGCCTGAGAAGGTTTGTGAC	(SEQ ID NO 45)
	CHTR-ICG2	: GCATTTATATGTAAGAGCAAGCATTGTATTTCA	(SEQ ID NO 46)
20	CHTR-ICG3	: GAQTAGCGTGGTGAGGACGAGA	(SEQ ID NO 47)
	CHPS-ICG 1	: GGATAACTGTCTTAGGACGTTTTGAC	(SEQ ID NO 48)
	MPN-ICG 1	: ATCGGTGGTAAATTAACCCAAATCCCTGT	(SEQ ID NO 49)
	MPN-ICG2	: CAGTTCTGAAAGAACATTTCCGCTTCTTTC	(SEQ ID NO 50)
25	MGE-ICG1	: CACCCATTAATTTTTTCGGTGTTAAACCC	(SEQ ID NO 51)
	Mycoplasma-ICG	: CAAAACCTGAAAACCCGACAATCTTTCTAGTTCC	(SEQ ID NO 52)
	STAU-ICG1	: TACCAAGCAAAACCGAGTGAATAAAGAGTT	(SEQ ID NO 53)
	STAU-IGG2	: CAGAAGATGCGGAATAACGTGAC	(SEQ ID NO 54)
30	STAU-ICa 3	: AACGAAGCCGTATGTGAGCATTTGAC	(SEQ ID NO 55)
	STAU-ICG 4	: GAACGTAACCTTCATGTTAACGTTTGACTTAT	(SEQ ID NO 56)
	ACI-ICG1	: GCTTAAGTGCACAGTGCTCTAAACTGA	(SEQ ID NO 57)
	ACI-ICG 2	: CACGGTAATTAGTGTGATCTGACGAAG	(SEQ ID NO 58)
35	BRU-ICG 1	: CGTGGCGCCTTCGTTTCTCTTT	(SEQ ID NO 59)
	BRU-ICG2	: TTCGCTTCGGGGTGATCTGTG	(SEQ ID NO 60)
	BRU-ICG3	: GCGTAGTAGCGTTTGCGTCGG	(SEQ ID NO 193)
	BRU-ICG4	: CGCAAGAAGCTTGCTCAAGCC	(SEQ ID NO 194)
40	SALM-ICG 1	: CAAAACCTGACTTACGAGTCACGTTTGAG	(SEQ ID NO 61)
	SALM-ICG 2	: GATGTATGCTTCGTTATTCCACGCC	(SEQ ID NO 62)
	STY-ICG 1	: GGTCAAACCTCCAGGGACGCC	(SEQ ID NO 63)
45	SED-ICG 1	: GCGGTAATGTGTGAAAGCGTTGCC	(SEQ ID NO 64)
	YEC-ICG 1	: GGAAAAGGTAAGTGCACGTGACTG	(SEQ ID NO 198)
	YEG-ICG 2	: GACAGCTGAAACTTATCCCTCCG	(SEQ ID NO 199)
	YEC-ICG3	: GCTACCTGTTGATGTAATGAGTCAC	(SEQ ID NO 200)
50	CHTR-IGG 4	: GAGTAGCGGTGAGGACGAGA	(SEQ ID NO 201)

con tal que al menos una de las sondas se selecciona del grupo que comprende SEQ ID NO 1-33, SEQ ID NO 175-191 y SEQ ID NO 210 y 211, o equivalentes de dichas sondas, diferenciando dichos equivalentes en secuencia de cualquiera de las sondas especificadas arriba sea por adición a o eliminación de cualquiera de sus extremos respectivos de uno o mas nucleótidos, o por modificación de uno o más nucleótidos dentro de dichas secuencias, o una combinación de estas, con tal que dichos equivalentes se hibriden todavía con la misma diana de RNA o DNA que la secuencia de la sonda no modificada correspondiente.

ES 2 323 161 T3

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la muestra procede del tracto respiratorio y en el cual en el paso (iii) es **caracterizado** porque la serie de sondas comprende al menos dos sondas seleccionadas de las sondas espaciadoras siguientes:

5	MYC-ICG-1 :	ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA	(SEQ ID NO 1)
	MYC-ICG-22 :	CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT	(SEQ ID NO 2)
	MTB-ICG-1 :	GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA	(SEQ ID NO 3)
10	MTB-ICG-2 :	GA CT TGT TCCAGGTGTTGTCCAC	(SEQ ID NO 4)
	MTB-ICG-3 :	CGGCTAGCGGTGGCGTGTCT	(SEQ ID NO 5)
	MAI-ICG-1 :	CAACAGCAAATGATTGCCAGACACAC	(SEQ ID NO 6)
15	MIL-ICG-11 :	GAGGGGTTCCCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 7)
	MIL-ICG-22 :	TGAGGGGTTCTCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 8)
	MAC-ICG-1 :	CACTCGGTTCGATCCGTGTGGA	(SEQ ID NO 9)
20	MAV-ICG-1 :	TCGGTCCGTCCGTGTGGAGTC	(SEQ ID NO 10)
	MAV-ICG-22 :	GTGGCCGGCGTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 11)
	MIN-ICG-1 :	GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT	(SEQ ID NO 12)
	MIN-ICG-2 :	GCTGATGCGTTCGTCGAAATGTGTA	(SEQ ID NO 13)
25	MIN-ICG-22 :	CTGATGCGTTCGTCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 14)
	MIN-ICG-222 :	TGATGCGTTCGTCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 15)
	MIN-ICG-2222 :	GGCTGATOCGTTCGTCGAAATGTGTAA	(SEQ ID NO 16)
30	MAL-ICG-1 :	ACTAGATGAACGCGTAGTCCTTGT	(SEQ ID NO 17)
	MHEF-ICG-1 :	TGGACGAAAACCGGTGCACAA	(SEQ ID NO 18)
	MAH-ICG-1 :	GTGTAATTTCTTTTAACTCTTGTGTGTAAGTAAGTG	(SEQ ID NO 19)
35	MCO-ICG-11 :	TGGCCGGCGTGTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 20)
	MTH-ICG-11 :	GCACTTCAATTGGTGAAGTGCGAGCC	(SEQ ID NO 21)

40

45

50

55

60

65

ES 2 323 161 T3

(Continuación)

5	MTH-ICG-2:	GCGTGGTCTTCATGGCCGG	(SEQ ID NO 22)
	MEF-ICG-11:	ACGCGTGGTCCTTCGTGG	(SEQ ID NO 23)
	MSC-ICG-1:	TCGGCTCGTTCTGAGTGGTGTC	(SEQ ID NO 24)
10	MKA-ICG-1:	GATGCGTTTGCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 25)
	MKA-ICG-2:	GATGCGTTGCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 26)
	MKA-ICG-3:	ATGCGTTGCCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 27)
15	MKA-ICG-4:	CGGGCTCTGTTGAGAGTTGTC	(SEQ ID NO 28)
	MKA-ICG-5:	CCCTCAGGGATTTTCTGGGTGTTG	(SEQ ID NO 182)
	MKA-ICG-6:	GGACTCGTCCAAGAGTGTGTCC	(SEQ ID NO 183)
20	MKA-ICG-7:	TCGGGCTTGCCAGAGCTGTT	(SEQ ID NO 184)
	MKA-ICG-8:	GGGTGCGCAACAGCAAGCGA	(SEQ ID NO 185)
	MKA-ICG-9:	GATGCGTTGCCCTACGGG	(SEQ ID NO 186)
25	MKA-ICG-10:	CCCTACGGGTAGCGTGTCTTTTG	(SEQ ID NO 187)
	MCH-ICG-1:	GGTGTGGACTTTGACTTCTGAATAG	(SEQ ID NO 29)
	MCH-ICG-2:	CGGCAAAACGTCGGACTGTCA	(SEQ ID NO 30)
30	MCH-ICG-3:	GGTGTGGTTCCTTGACTTATGGATAG	(SEQ ID NO 210)
	MGO-ICG-1:	AACACCCTCGGGTGCTGTCC	(SEQ ID NO 31)
35	MGO-ICG-2:	GTATGCGTTGTCGTTCCGGC	(SEQ ID NO 32)
	MGO-ICG-5:	CGTGAGGGGTACGTCGTCTGTAG	(SEQ ID NO 33)
	MUL-ICG-1:	GGTTTCGGGATGTTGTCCCACC	(SEQ ID NO 175)
40	MGV-ICG-1:	CGACTGAGGTCGACGTGGTGT	(SEQ ID NO 176)
	MGV-ICG-2:	GGTGTGTTGAGCATTGAATAGTGGTTGC	(SEQ ID NO 177)
	MGV-ICG-3:	TCGGGCCGCGTGTTCGTCAAA	(SEQ ID NO 211)
45	MXE-ICG-1:	GTTGGGCAGCAGGCAGTAACC	(SEQ ID NO 178)
	MSI-ICG-1:	CCGGCAACGGTTACGTGTTT	(SEQ ID NO 179)
	MFO-ICG-1:	TCGTTGGATGGCCTCGCACCT	(SEQ ID NO 180)
50	MFO-ICG-2:	ACTTGGCGTGGGATGCGGGAA	(SEQ ID NO 181)
	MML-ICG-1:	CGGATCGATTGAGTGCTTGTCCC	(SEQ ID NO 188)
	MML-ICG-2:	TCTAAATGAACGCACTGCCGATGG	(SEQ ID NO 189)
55	MCE-ICG-1:	TGAGGGAGCCCGTGCCTGTA	(SEQ ID NO 190)
	MHP-ICG-1:	CATGTTGGGCTTGATCGGGTGC	(SEQ ID NO 191)
60	PA-ICG 1:	TGGTGTGCTGCGTGATCCGAT	(SEQ ID NO 34)
	PA-ICG 2:	TGAATGTTTCGTGGATGAACATTGATT	(SEQ ID NO 35)
	PA-ICG 3:	CACTGGTGATCATTCAAGTCAAG	(SEQ ID NO 36)

65

ES 2 323 161 T3

(Continuación)

5	PA-ICG 4 :	TGAATGTTTCGT(G/A)(G/A)ATGAACATTGATTTCTGGTC	(SEQ ID NO 37)
	PA-ICG 5 :	CTCTTTCACTGGTGATCATTCAAGTCAAG	(SEQ ID NO 38)
10	MPN-ICG 1 :	ATCGGTGGTAAATTAAACCCAAATCCCTGT	(SEQ ID NO 49)
	MPN-ICG 2 :	CAGTTCTGAAAGAACATTTCCGCTTCTTTC	(SEQ ID NO 50)
	MGE-ICG 1 :	CACCCATTAATTTTTTCGGTGTTAAAACCC	(SEQ ID NO 51)
15	Mycoplasma-ICG :	CAAAACTGAAAACGACAATCTTTCTAGTTCC	(SEQ ID NO 52)
	STAU-ICG 1 :	TACCAAGCAAAACCGAGTGAATAAAGAGTT	(SEQ ID NO 53)
	STAU-ICG 2 :	CAGAAGATGCGGAATAACGTGAC	(SEQ ID NO 54)
20	STAU-ICG 3 :	AACGAAGCCGTATGTGAGCATTTGAC	(SEQ ID NO 55)
	STAU-ICG 4 :	GAACGTAACCTTCATGTTAACGTTTGACTTAT	(SEQ ID NO 56)
	ACI-ICG 1 :	GCTTAAGTGCACAGTGCTCTAAACTGA	(SEQ ID NO 57)
25	ACI-ICG 2 :	CACGGTAATTAGTGTGATCTGACGAAG	(SEQ ID NO 58)

o equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1, y utilizándose dichas sondas o equivalentes posiblemente en combinación con cualquier sonda que detecte al menos uno de los organismos siguientes: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, o *Bordetella pertussis*.

3. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la muestra es tomada del fluido cerebroespinal, y en el cual el paso (iii) es **caracterizado** porque la serie de sondas comprende al menos dos sondas seleccionadas de las sondas espaciadoras siguientes:

	MYC-ICG-1 :	ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA	(SEQ ID NO 1)
40	MYC-ICG-22 :	CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT	(SEQ ID NO 2)
	MTB-ICG-1 :	GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA	(SEQ ID NO 3)
	MTB-ICG-2 :	GACTTGTTCCAGGTGTTGTCCAC	(SEQ ID NO 4)
45	MTB-ICG-3 :	CGGCTAGCGGTGGCGTGTCT	(SEQ ID NO 5)
	LIS-ICG 1 :	CAAGTAACCGAGAATCATCTGAAAGTGAATC	(SEQ ID NO 39)
	LMO-ICG 1 :	AAACAACCTTTACTTCGTAGAAGTAAATTGGTTAAG	(SEQ ID NO 40)
50	LMO-ICG 2 :	TGAGAGGTTAGTACTTCTCAGTATGTTTGTTT	(SEQ ID NO 41)
	LMO-ICG 3 :	AGGCACTATGCTTGAAGCATCGC	(SEQ ID NO 42)
55	LISP-ICG 1 :	CGTTTTTCATAAGCGATCGCACGTT	(SEQ ID NO 212)

o equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1, y utilizándose dichas sondas o equivalentes posiblemente en combinación con cualquier sonda que detecte al menos uno de los organismos siguientes: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, o *Streptococcus pneumoniae*.

4. Método de acuerdo con la reivindicación 1 para detectar e identificar al menos una cepa de especies de *Mycobacterium* o para la detección simultánea de varios micro-organismos, de los cuales al menos una cepa de especies de *Mycobacterium* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos dos de las sondas siguientes:

5	MYC-ICG-1 :	ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA	(SEQ ID NO 1)
	MYC-ICG-22 :	CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT	(SEQ ID NO 2)
	MTB-ICG-1 :	GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA	(SEQ ID NO 3)
10	MTB-ICG-2 :	GACTTGTTCCAGGTGTTGTCCCAC	(SEQ ID NO 4)
	MTB-ICG-3 :	CGGCTAGCGGTGGCGTGTTCT	(SEQ ID NO 5)
15	MAI-ICG-1 :	CAACAGCAAATGATTGCCAGACACAC	(SEQ ID NO 6)
	MIL-ICG-11 :	GAGGGGTTCCTCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 7)
	MIL-ICG-22 :	TGAGGGGTTCCTCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 8)
20	MAC-ICG-1 :	CACTCGGTTCGATCCGTGTGGA	(SEQ ID NO 9)
	MAV-ICG-1 :	TCGGTCCGTCCGTGTGGAGTC	(SEQ ID NO 10)
	MAV-ICG-22 :	GTGGCCGGCGTTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 11)
25	MIN-ICG-1 :	GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT	(SEQ ID NO 12)
	MIN-ICG-2 :	GCTGATGCGTTCGTTCGAAATGTGTA	(SEQ ID NO 13)
	MIN-ICG-22 :	CTGATGCGTTCGTTCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 14)
	MIN-ICG-222 :	TGATGCGTTCGTTCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 15)
30	MIN-ICG-2222 :	GGCTGATGCGTTCGTTCGAAATGTGTAA	(SEQ ID NO 16)
	MAL-ICG-1 :	ACTAGATGAACGCGTAGTCCTTGT	(SEQ ID NO 17)
35	MHEF-ICG-1 :	TGGACGAAAACCGGGTGCACAA	(SEQ ID NO 18)
	MAH-ICG-1 :	GTGTAATTTCTTTTAACTCTTGTGTGTAAGTAAGTG	(SEQ ID NO 19)
	MCO-ICG-11 :	TGGCCGGCGTGTTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 20)
40	MTH-ICG-11 :	GCACTTCAATTGGTGAAGTGCGAGCC	(SEQ ID NO 21)
	MTH-ICG-2 :	GCGTGGTCTTCATGGCCGG	(SEQ ID NO 22)
	MEF-ICG-11 :	ACGCGTGGTCCCTTCGTGG	(SEQ ID NO 23)
45	MSC-ICG-1 :	TCGGCTCGTTCTGAGTGGTGTC	(SEQ ID NO 24)
	MKA-ICG-1 :	GATGCGTTTGCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 25)
	MKA-ICG-2 :	GATGCGTTGCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 26)
	MKA-ICG-3 :	ATGCGTTGCCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 27)
50	MKA-ICG-4 :	CGGGCTCTGTTTCGAGAGTTGTC	(SEQ ID NO 28)
	MKA-ICG-5 :	CCCTCAGGGATTTTCTGGGTGTTG	(SEQ ID NO 182)
	MKA-ICG-6 :	GGACTCGTCCAAGAGTGTTGTCC	(SEQ ID NO 183)
55	MKA-ICG-7 :	TCGGGCTTGGCCAGAGCTGTT	(SEQ ID NO 184)
	MKA-ICG-8 :	GGGTGCGCAACAGCAAGCGA	(SEQ ID NO 185)
	MKA-ICG-9 :	GATGCGTTGCCCTACGGG	(SEQ ID NO 186)
60	MKA-ICG-10 :	CCCTACGGGTAGCGTGTTCTTTTG	(SEQ ID NO 187)
	MCH-ICG-1 :	GGTGTGGACTTTGACTTCTGAATAG	(SEQ ID NO 29)
	MCH-ICG-2 :	CGGCAAAACGTCCGACTGTCA	(SEQ ID NO 30)
65	MGO-ICG-1 :	AACACCCCTCGGGTGCTGTCC	(SEQ ID NO 31)
	MGO-ICG-2 :	GTATGCGTTGTCGTTCCGGGC	(SEQ ID NO 32)

ES 2 323 161 T3

(Continuación)

5	MGO-ICG-5 :	CGTGAGGGGTCATCGTCTGTAG	(SEQ ID NO 33)
	MUL-ICG-1 :	GGTTTCGGGATGTTGTCCCACC	(SEQ ID NO 175)
	MGV-ICG-1 :	CGACTGAGGTCGACGTGGTGT	(SEQ ID NO 176)
10	MGV-ICG-2 :	GGTGTTTGAACATTGAATAGTGGTTGC	(SEQ ID NO 177)
	MXE-ICG-1 :	GTTGGGCAGCAGGCAGTAACC	(SEQ ID NO 178)
	MSI-ICG-1 :	CCGGCAACGGTTACGTGTTTC	(SEQ ID NO 179)
15	MFO-ICG-1 :	TCGTTGGATGGCCTCGCACCT	(SEQ ID NO 180)
	MFO-ICG-2 :	ACTTGCGGTGGGATGCGGGAA	(SEQ ID NO 181)
20	MML-ICG-1 :	CGGATCGATTGAGTGCTTGTCCC	(SEQ ID NO 188)
	MML-ICG-2 :	TCTAAATGAACGCACTGCCGATGG	(SEQ ID NO 189)
	MCE-ICG-1 :	TGAGGGAGCCCGTGCCTGTA	(SEQ ID NO 190)
25	MHP-ICG-1 :	CATGTTGGGCTTGATCGGGTGC	(SEQ ID NO 191)

o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1:

- 30 (iv) detección de los híbridos formados en el paso (iii);
- (v) identificación del o de los micro-organismos presentes en la muestra a partir de las señales de hibridación diferencial obtenidas en el paso (iv).

35 5. Método de acuerdo con la reivindicación 4, para detectar e identificar una o más cepas del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos dos de las sondas siguientes:

40	MTB-ICG-1 :	GGGTGCATGACAACAAAGTTGGCCA	(SEQ ID NO 3)
	MTB-ICG-2 :	GACTTGTTCCAGGTGTTGTCCCAC	(SEQ ID NO 4)
45	MTB-ICG-3 :	CGGCTAGCGGTGGCGTGTCT	(SEQ ID NO 5)

o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

50

55

60

65

ES 2 323 161 T3

6. Método de acuerdo con la reivindicación 4, para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium* del complejo MAIS, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos dos de las sondas siguientes:

5	MAI-ICG-1 :	CAACAGCAAATGATTGCCAGACACAC	(SEQ ID NO 6)
	MIL-ICG-11 :	GAGGGGTTCCTCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 7)
10	MIL-ICG-22 :	TGAGGGGTTCCTCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 8)
	MAC-ICG-1 :	CACTCGGTTCGATCCGTGTGGA	(SEQ ID NO 9)
	MAV-ICG-1 :	TCGGTCCGTCCGTGTGGAGTC	(SEQ ID NO 10)
15	MAV-ICG-22 :	GTGGCCGGCGTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 11)
	MIN-ICG-1 :	GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT	(SEQ ID NO 12)
20	MIN-ICG-2 :	GCTGATGCGTTCGTCGAAATGTGTA	(SEQ ID NO 13)
	MIN-ICG-22 :	CTGATGCGTTCGTCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 14)
	MIN-ICG-222 :	TGATGCGTTCGTCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 15)
25	MIN-ICG-222 :	GGCTGATGCGTTCGTCGAAATGTGTAA	(SEQ ID NO 16)
	MAL-ICG-1 :	ACTAGATGAACGCGTAGTCCTTGT	(SEQ ID NO 17)
	MHEF-ICG-1 :	TGGACGAAAACCGGGTGCACAA	(SEQ ID NO 18)
30	MAH-ICG-1 :	GTGTAATTTCTTTTTTAACCTTTGTGTGTAAGTAAGTG	(SEQ ID NO 19)
	MCO-ICG-11 :	TGGCCGGCGTGTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 20)
35	MTH-ICG-11 :	GCACTTCAATTGGTGAAGTGCGAGCC	(SEQ ID NO 21)
	MTH-ICG-2 :	GCGTGGTCTTCATGGCCGG	(SEQ ID NO 22)
40	MEF-ICG-11 :	ACGCGTGGTCTTCGTGG	(SEQ ID NO 23)
	MSC-ICG-1 :	TCGGCTCGTTCTGAGTGGTGTG	(SEQ ID NO 24)

45 o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

7. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *M. avium* y *M. paratuberculosis* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a las sondas siguientes:

50	MAV-ICG-1 :	TCGGTCCGTCCGTGTGGAGTC	(SEQ ID NO 10)
55	MAV-ICG-22 :	GTGGCCGGCGTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 11)

o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

60

65

ES 2 323 161 T3

8. Método de acuerdo con la reivindicación 4, para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium intracellulare* y cepas de MIC en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos dos de las sondas siguientes:

5	MAI-ICG-1 :	CAACAGCAAATGATTGCCAGACACAC	(SEQ ID NO 6)
	MIL-ICG-11 :	GAGGGGTTCCCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 7)
10	MIL-ICG-22 :	TGAGGGGTTCTCGTCTGTAGTG	(SEQ ID NO 8)
	MAC-ICG-1 :	CACTCGGTCGATCCGTGTGGA	(SEQ ID NO 9)
15	MIN-ICG-1 :	GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT	(SEQ ID NO 12)
	MIN-ICG-2 :	GCTGATGCGTTCGTCGAAATGTGTA	(SEQ ID NO 13)
	MIN-ICG-22 :	CTGATGCGTTCGTCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 14)
20	MIN-ICG-222 :	TGATGCGTTCGTCGAAATGTGT	(SEQ ID NO 15)
	MIN-ICG-2222 :	GGCTGATGCGTTCGTCGAAATGTGTAA	(SEQ ID NO 16)
	MAL-ICG-1 :	ACTAGATGAACGCGTAGTCCTTGT	(SEQ ID NO 17)
25	MHEF-ICG-1 :	TGGACGAAAACCGGGTGCAAA	(SEQ ID NO 18)
	MAH-ICG-1 :	GTGTAATTTCTTTTAACTCTTGTGTGTAAGTAAGTG	(SEQ ID NO 19)
30	MCO-ICG-11 :	TGGCCGGCGTGTTTCATCGAAA	(SEQ ID NO 20)
	MTH-ICG-11 :	GCACTTCAATTGGTGAAGTGCGAGCC	(SEQ ID NO 21)
	MTH-ICG-2 :	GCGTGGTCTTCATGGCCGG	(SEQ ID NO 22)
35	MEF-ICG-11 :	ACGCGTGGTCCCTTCGTGG	(SEQ ID NO 23),

o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

40 9. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium intracellulare* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

45 **MIN-ICG-1:** **GCATAGTCCTTAGGGCTGATGCGTT** **(SEQ ID NO 12),**

50 y a una segunda sonda seleccionada de las secuencias especificadas en la reivindicación 4 o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

55 10. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium scrofulaceum* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

MSC-ICG-1: **TCGGCTCGTTCTGAGTGGTGTC** **(SEQ ID NO 24),**

60 y a una segunda sonda seleccionada de las secuencias especificadas en la reivindicación 4 o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

65

11. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium kansasii* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos dos de las sondas siguientes:

5	MKA-ICG-1 :	GATGCGTTTGCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 25)
	MKA-ICG-2 :	GATGCGTTGCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 26)
	MKA-ICG-3 :	ATGCGTTGCCCTACGGGTAGCGT	(SEQ ID NO 27)
10	MKA-ICG-4 :	CGGGCTCTGTTGAGAGTTGTC	(SEQ ID NO 28)
	MKA-ICG-5 :	CCCTCAGGGATTTTCTGGGTGTTG	(SEQ ID NO 182)
15	MKA-ICG-6 :	GGACTCGTCCAAGAGTGTGTCC	(SEQ ID NO 183)
	MKA-ICG-7 :	TCGGGCTTGGCCAGAGCTGTT	(SEQ ID NO 184)
	MKA-ICG-8 :	GGGTGCGCAACAGCAAGCGA	(SEQ ID NO 185)
20	MKA-ICG-9 :	GATGCGTTGCCCCTACGGG	(SEQ ID NO 186)
	MKA-ICG-10 :	CCCTACGGGTAGCGTGTCTTTTG	(SEQ ID NO 187)

25 o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

12. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium chelonae* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos dos de las sondas siguientes:

30	MCH-ICG-1 :	GGTGTGGACTTTGACTTCTGAATAG	(SEQ ID NO 29)
	MCH-ICG-2 :	CGGCAAAACGTCCGACTGICA	(SEQ ID NO 30)
35	MCH-ICG-3 :	GGTGTGGTCCTTGACTTATGGATAG	(SEQ ID NO 210)

40 o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

13. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium gordonae* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos dos de las sondas siguientes:

45	MGO-ICG-1 :	AACACCCTCGGGTGCTGTCC	(SEQ ID NO 31)
	MGO-ICG-2 :	GTATGCGTTGTCGTTGCGGC	(SEQ ID NO 32)
50	MGO-ICG-5 :	CGTGAGGGGTCATCGTCTGTAG	(SEQ ID NO 33)

o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

55 14. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium ulcerans* o cepas de *M. marinum* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

60	MUL-ICG-1:	GGTTTCGGGATGTTGTCCCACC	(SEQ ID NO 175)
----	------------	------------------------	-----------------

65 y a una segunda sonda seleccionada de las secuencias especificadas en la reivindicación 4 o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

ES 2 323 161 T3

15. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium genavense* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos dos de las sondas siguientes:

MGV-ICG-1 : CGACTGAGGTCGACGTGGTGT (SEQ ID NO 176)

MGV-ICG-2 : GGTGTTTGAGCATTGAATAGTGGTTGC (SEQ ID NO 177)

MGV-ICG-3 : TCGGGCCGCGTGTTTCGTCAA (SEQ ID NO 211)

o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

16. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium xenopi* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

MXE-ICG-1: GTTGGGCAGCAGGCAGTAACC (SEQ ID NO 178)

y a una segunda sonda seleccionada de las secuencias especificadas en la reivindicación 4 o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

17. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium simiae* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

MSI-ICG-1: CCGGCAACGGTTACGTGTTC (SEQ ID NO 179)

y a una segunda sonda seleccionada de las secuencias especificadas en la reivindicación 4 o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

18. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium fortuitum* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a las sondas siguientes:

MFO-ICG-1 : TCGTTGGATGGCCTCGCACCT (SEQ ID NO 180)

MFO-ICG-2 : ACTTGGCGTGCGGATGCGGGAA (SEQ ID NO 181)

o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

19. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium celatum* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

MCE-ICG-1: TGAGGGAGCCCGTGCCTGTA (SEQ ID NO 190)

y a una segunda sonda seleccionada de las secuencias especificadas en la reivindicación 4 o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

20. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium haemophilum* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a la sonda siguiente:

MHP-ICG-1: CATGTTGGGCTTGATCGGGTGC (SEQ ID NO 191)

y a una segunda sonda seleccionada de las secuencias especificadas en la reivindicación 4 o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

21. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium malmoeense* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a las sondas siguientes:

MML-ICG-1: CGGATCGATTGAGTGCTTGTCCC (SEQ ID NO 188)

MML-ICG-2: TCTAAATGAACGCACTGCCGATGG (SEQ ID 189)

o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

22. Método de acuerdo con la reivindicación 4 para detectar e identificar una o más cepas de *Mycobacterium* en una muestra, en el cual el paso (iii) comprende hibridación a al menos una de las sondas siguientes:

MYC-ICG-1 : ACTGGATAGTGGTTGCGAGCATCTA (SEQ ID NO 1)

MYC-ICG-22 : CTTCTGAATAGTGGTTGCGAGCATCT (SEQ ID NO 2)

o a equivalentes de dichas sondas, con los equivalentes que se definen en la reivindicación 1.

23. Método de acuerdo con la reivindicación 4, para detectar e identificar específicamente especies de *Mycobacterium* en una muestra, en el cual el paso (ii) comprende amplificación de la región espaciadora 16S-23S de rRNA o parte de ella, utilizando al menos uno de los iniciadores siguientes:

MYC-P1: TCCCTTGTGGCCTGTGTG (SEQ ID NO 65)

MYC-P2: TCCTTCATCGGCTCTCGA (SEQ ID NO 66)

MYC-P3: GATGCCAAGGCATCCACC (SEQ ID NO 67)

MYC-P4: CCTCCCACGTCCTTCATCG (SEQ ID NO 68)

MYC-P5: CCTGGGTTTGACATGCACAG (SEQ ID NO 192)

o equivalentes de estos iniciadores, difiriendo dichos equivalentes en secuencia de los iniciadores mencionados anteriormente por cambio de uno o más nucleótidos, con la condición de que dichos equivalentes amplifican todavía específicamente la región espaciadora de especies de *Micobacterium* o parte de ella.

24. Composición que comprende al menos uno de los iniciadores o al menos dos de las sondas que se definen en las reivindicaciones 4 a 23.

25. Sonda que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 22.

26. Iniciador que se define en la reivindicación 23.

27. Método de hibridación inversa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el cual las sondas están inmovilizadas en una localización conocida sobre un soporte sólido, más preferiblemente sobre una tira de membrana.

28. Kit para la detección e identificación de al menos una cepa de especies de *Mycobacterium*, o la detección e identificación simultáneas de varios micro-organismos, de los cuales al menos una cepa de especies de *Mycobacterium* en una muestra, que comprende los componentes siguientes:

- (i) en caso apropiado, al menos un par de inicia dores adecuados para permitir la amplificación de la región espaciadora 16S-23S de rRNA o parte de ella;
- (ii) al menos dos de las sondas que se definen en la reivindicación 25;
- (iii) un tampón, o componentes necesarios para producir el tampón, que permite(n) la reacción de hibridación entre dichas sondas y los ácidos polinucleicos presentes en la muestra, o los productos amplificados de la misma;
- (iv) una solución, o componentes necesarios para producir la solución, que permite(n) el lavado de los híbridos formados en las condiciones de lavado apropiadas;
- (v) en caso apropiado, un medio para la detección de los híbridos resultantes de la hibridación que antecede.

Figura 1

AAGGAGCACC ACGAAAACGC CCCAACTGGT GGGGCGTAGG CCGTGAGGGG TTCTTGTCCTG TAGTGGGCGA
GAGCCGGGTG CATGACAACA AAGTTGGCCA CCAACACACT GTTGGGTCCT GAGGCAACAC TCGGACTTGT
TCCAGGTGTT GTCCACCCGC CTTGGTGGTG GGGTGTGGTG TTTGAGAACT GGATAGTGGT TCGGAGCATC
AATGGATACG CTGCCGGCTA GCGGTGGCGT GTTCTTTGTG CAATATTCTT TGGTTTTTGT TGTGT

(SEQ ID NO 76)

Figura 2

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CCCCAACTGG TGGGTGCGA GCCGTGAGG GTTCCCGTCT GTAGTGGACG
 GGGGCCCGNT GCGCAACAGC AATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCCGTC
 CGTGTGGAGT CCTCCATCT TGGTGGTGG GTGTGGTGT TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
 GATGAGCGCA TGGTCTTCGT GGCCGGCGTT CATCGAAATG TGTAATTCT TCCTTAACTC TTGTGTGT

(SEQ ID NO 77)

Figura 3

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CCCCAACTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCGTCT GTAGTGGACG
GGGGCCGGGT GCGCAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCCGTC
CGTGTGGAGT CCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
GATGAGCGCA TGGTCTTCGT GGCCGGGCGTT CATCGAAATG TGTAATTCT TTTTAACTC TTGTGTGT

(SEQ ID NO 78)

Figura 4

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCGTCT GTAGTGGACG
 GGGGCCGGNT GCACACACAGC AATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
 CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
 GATGAGCGCA TAGTCCTTGT GGCTGATGCG CTCGTCGAAA TGTGTAATT CTTCTTTGGT GTNTGTGTGT

(SEQ ID NO 79)

Figura 5

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA TCCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
AAAACCGGGT GCACAACAGC AATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
CGTGTGGAGT CCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
GATGAGCGCG TAGTCCTTTG TGGCTGATGC GTTCATCAAA ATGIGTAATT TCTTTTGG TTINTGTGTG
T

(SEQ ID NO 80)

Figura 6

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCGTCT GTAGTGGACG
 GGGGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTGATC
 CGTGTGGAGT CCTTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGT TGAATATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
 GATGAGCGCA TAGCCCTTGC GGCTGATCCG TTCGNCGAAA TGTGTAATTT CTTCTCTGGT TTCTGTGTGT

(SEQ ID NO 81)

Figura 7

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
GNAGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
GATGAGCGCG TAGTCCTTCG TGGCTGATGC GTTCATCGAA ATGTGTAATT TCTTCTTTGG TTTTGGGTGT
GT

(SEQ ID NO 82)

Figura 8

```

AAGGAGCACC ACGAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCGTCT GTAGTGGACG
GGGGCCGGGT GCACAACAGC AATGATCGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
CGTGTGGAGT CCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
GATGAGCGCA TAGTCCTTG GGGCTGATGT GTTCATCAA AATGTGTAAT TTCTTTTNG GTTTTNGTGT
GT

```

(SEQ ID NO 83)

Figura 9

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
GGAGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
GATGAGCGCG TAGTCCTTCG TGGCTGATGC GTTCATTGAA ATGTGTAATT TCTTCTCTGG TTTTGTGTG
T

(SEQ ID NO 84)

Figura 10

AAGGAGCACC ACGAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCCTCT GTAGTGGACG
 GGGGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
 CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
 GATGAGCGCA TAGTCCTTGT GGCTGATGCG CTCGTCGAAA TGTGTAATTT CTTCCTTTGGT TTTTGTGTGT

(SEQ ID NO 85)

Figura 11

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCCTCT GTAGTGGACG
 GGGGCCGGGT GCGCAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
 CGTGTGGAGT CCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTTGGTGT TTGAGTATTG GATAGTGGTT GCGAGCATCT
 AGATGAGCGC GTAGTCCTTG TGGCTGATGC GTTCGTCGAA ATGTGTAATT TCTTCTTTGG GTTTTGTGT
 GT

(SEQ ID NO 86)

Figura 12

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CCCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
 GNAGCCGGNT GCGCAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAAACAC TCGGNCGATC
 CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTNGTGTT TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
 GATGGGCGCG TAGTCCTTTG TGACTGATGC GTTCATCAAA ATGTGTAATT TCTTTTITGN NTTINGTGTG
 T

(SEQ ID NO 87)

Figura 13

AAGGAGCACC ACGAAAGCA CTCCAATGG TGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
GGAACCGGGT GCACAACAGC AATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
CGTGTGGAGT CCTCCATCT TGGTGGTGG GTGTGGTGT TGAATATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
GATGAGCGCA TAGTCCTTG TGGCTGACGC GTTCATCGAA ATGTGTAATT TCTTCTTTGG TTTTGTGTG

T

(SEQ ID NO 88)

Figura 14

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGANGG GTTCCCGTCT GTAGTGGACG
 GGGGCCGGGT GCACAAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
 CGTGTGGAGT CCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
 GATGAGCGCA TAGTCCTTAG GGCTGATGCG TTCGTGCGNAA TGTGTAATTT CTTCTTTGGT TTTTGTGTGT

(SEQ ID NO 89)

Figura 15

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA TCCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
AAAACCGGGT GCACAACAGC AAATAATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
CGTGTGGTGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
GATGAACGCC TAGTCCTTCG TGGCTGACGT GTTCATCGAA ATGTGTAATT TCTTNNTTA ACTCTTGTGT
GT

(SEQ ID NO 90)

Figura 16

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CCCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
 GGAGCCGGGT GCACAACAGC AATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACACAC TCGGTCAGTC
 CGTGTGGTGT CCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
 GATGAACGCG TAGTCCTTGT GACTGACGTG TTCATCGAAA TGTGTAATTT CTTTCTTAAC TCTTGTGTGT

(SEQ ID NO 91)

Figura 17

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
AAGCCCGGT GCACAACAGC AATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGAAC
CGTGTGGAGT CCTCCATCT TGGTGGTCGG GTGTGGTGT TGAATATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
GATGAACGCG TGGTCTTCAT GGCCGGCGTG TTCATCGAAA TGTGTAATAT CTTCTCTGGT TTTCGGGTGTG
T

(SEQ ID NO 92)

Figura 18

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
 AAAACCGGNT GCACAAACAGC AATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAAACAC TCGGTCGATC
 CGTGTGGAGT CCTTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
 GATGAACGCG TGGTCTTCAT GGCCGGCGTG TTCATCGAAA TGTGTAATT CTTTTNNAC TCTTGTGTGT

(SEQ ID NO 93)

Figura 19

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
AAGCCGGGT GCACAACAGC AATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCCGAAC
CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
GATGAACGCG TGGTCTTCAT GGCCGGCGTG TTCATCGAAA TGTGTAATTT CTTCTTTGGT TTNGTGTGT

(SEQ ID NO 94)

Figura 20

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
 AAAACCGGGT GCACAACAGC AATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACACAC TCGGTCGATC
 CGTGTGGAGT CCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
 GATGAACGCG TAGTCCTTCG NGGNCNGCGT GTTCATCGAA ATGTGTAATT TCTNTTNTAA CTCTNGTGTG
 T

(SEQ ID NO 95)

Figura 21

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA TCCCAATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
AAAACCGGGT GCACAACAGC AATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
GATGAACGCG TAGTCCTTCG GGGCCGGCGT GTTCATCGAA ATGTGTAATT TCTTTTTTAA CTCTTGTGTG
T

(SEQ ID NO 96)

Figura 22

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCANTTGG TGAAGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
 AAAACCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTGGAAC
 CGTGTGGAGT CCCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTI TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
 GATGAACGCG TGGTCTTCAT GGCCGGCGTG TTCATCGAAA TGTGTAATTT CTTCTTTAAC TCTTGTGTGT

(SEQ ID NO 97)

Figura 23

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTCCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
AAAACCGGGT GCACAACAGN AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
GATGAACGCG TGGTCTTCAT GGCCNGCGTG TTCATCGAAA TGTGTAATT CTTTTTTAAC TCTTGTGTGT

(SEQ ID NO 98)

Figura 24

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
 AAAACCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGTCGATC
 CGTGTGGAGT CCTCCATCT TGGTGGGGG GTGTGGTGTG TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
 GATGAACGCG TGGTCTTCAT GGCCGGCGTG TTCATCGAAA TGTGTAATT CTTTTTAAAC TCTTGTGTGT

(SEQ ID NO 99)

Figura 25

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CCCCAACTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTCCCTCGCCT GTAGTGGGCG
GGGGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGGCAACAC TCGGCTCGTT
CTGAGTGGTG TCCCTCCATC TTGGTGGTGG GGTGTGGTGT TTGAGTATTG GATAGTGGTT GCGAGCATCT
AAACGGATGC GTGGCCGGCA ACGGTGGCGT GTTCGTTGAA ATGTGTAATT TCTTTTTTGG TTTTGTGTG
T

(SEQ ID NO 100)

Figura 26

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA TCCCAACAAG TGGGGTGCAA NCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
 AAAGCCGGGT GCACGACAAC AAGCAAGCC AGACACACTA TTGGGTCCCTG AGGCACACT CCGGCTCTGT
 TCGAGAGTTG TCCCACCATC TTGGTGGTGG GGTGTGGTGT TTGAGAAATG GATAGTGGTT GCGAGCATCA
 AATGGATGCG TTGCCCTACG GGTAGCGTGT TCTTTTGTGC AATTTATTC TTTGGTTTTT GTGT

(SEQ ID NO 101)

Figura 27

AAGGAGCACC ATTTCCCAAGT CGATGAACTA GGGAACATAA AGTAGGCATC TGTAAGTGGAT ATCTACTTGG
TGAATATGTT TTGTAAATCC TGTCCACCCC GTGGATGGGT AGTCGGCAAA ACGTCGGACT GTCATAAGAA
TTGAAAACGCT GGCACACTGT TGGGTCCTGA GGCAACACGT TGTGTTGTCA CCCTGCTTGG TGGTGGGGTG
TGGACTTTGA CTTCTGAATA GTGGTTGCCA GCATCTAAAC ATAGCCTCGC TCGTTTTTCGA GTGGGGGCTGG
TTTTGCAATT TTA

(SEQ ID NO 102)

Figura 28

AAGGAGCACC ATTTCCAGT CCGATGAACT AGGGAACATA AAGTAGGCAT CTGTAGTGGG TATCTACTTG
 GTGAATATGT TTTGTAAATC CTGTCCACCC CCGTGGATGG GTAGTCGGCA AAACGTCGGA CTGTCATAAG
 AATTGAAACG CTGGCACACT GTTGGGTCCT GAGGCAACAC GTTGTGTGT CACCCCTGCTT GGTGGTGGGG
 TGTGGACTTT GACTTCTGAA TAGTGGTTGC GAGCATCTAA ACATAGCCTC GCTCGTTTTC GAGTGAGGCT
 GGTTTTTCGA ATTTTA

(SEQ ID NO 103)

Figura 29

AAGGAGCACC ACGAAGAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTCATCGTCT GTAGTGGACG
 AAGACCGGGT GCACGACAAC AAGCTAAGCC AGACACACTA TTGGGTCCTG AGGCAACACC CTCGGGTGCT
 GTCCCCCCAT CTIGGTGGTG GGGTGTGGTG TTTGAGAATT GGATAGTGGT TCGGAGCATC AAAATGTATG
 CGTTGTCGTT CTCGGCAACG TGTTCTTTT GTGCAATTTA TTCTTTGGTT TTTGTAGTGT TTGT

(SEQ ID NO 104)

Figura 30

AAGGAGCACC ACGAAGAGCA CTCCAATTGG TGGGTGCGA GCCGNGAGGG GTCATCGTCT GTAGTGGACG
 AAGACTGGGT GCACGACAAC AAAGCAAGCC AGACACACTA TTGGGTCCCTG AGGCAACACC CTCGGGTGCT
 GCCCCTCCAT CTTGGTGGTG GGGTGTGGTG TTTGAGAACT GGATAGTGGT TCGGAGCATC AAAAATGTAT
 GCGTTGTCGT TCGCGACAAC GTGTTCTTTT TGTGCAATTT TAATTCTTTT GGTTTTGGTA GTGTTTGT

(SEQ ID NO 105)

Figura 31

AAGGAGCACC ACGAGAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCAA GCCGTGAGGG GTCATCGTCT GTAGTGGACG
AAGACCGGGT GCACGACAAC AAGCAAAGCC AGACACACTA TTGGGTCCTG AGGCAACACC CTCGGGTGCT
GTCCCCCCAT CTTGGTGGTG GGGTGTGGTG TTGAGAACT GGATAGTGGT TCGAGCATC AAAATGTATG
CGTTGTCGTT CGCGGCAACG TGTTCCTTTT GTGCAATTTT TATTCTTTGG TTTTGTAGT GTTTGT

(SEQ ID NO 106)

Figura 32

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CCCCAATTGG TGGGGTGCAA GCCGTGAGGG GTTCCCGCCT GTAGTGGGCG
 GGGCCGGGTG CGCAACAGCA AATGATTGCC AGACACACTA TTGGGCCCTG AGGCAACACT CCGATCGATT
 GAGTGCTTGT CCCCCCATCT TGGTGGTGCG GTGTGGTGTI TGAGAACTGG ATAGTGGTTG CGAGCAICTA
 AATGAACGCA CTGCCGATGG TGGTGTGTTT GTTTGTGTA ATTTATTCT TTGGTTTITG TGTTTGT

(SEQ ID NO 107)

Figura 33

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTNAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGATG
 GCAGCCGGGT GCACANCAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAAACAC TCGGTCAGTC
 CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGNGTT TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGANCACTTA
 GATGAACGCG TAGTCCTCNG TGGCTGACGT GTTCATCAAA ATGTGTAATT TCTTTTANGG GTTNGGGTGT
 CT

(SEQ ID NO 108)

Figura 34

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGNGAGGG GTTCTCGCCT GTAGTGGNCG
 AGGGCCGGAT GCACAACAC ACATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GANACAACAC TCGGCCAGTC
 CGTGTGGTGT CCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT TGAGTATNGG ATAGTNGTTG NGANCAATCTA
 AACGGCTGCG TNGNCNNGAA CGGTGGCGTG TTCGNTAAAA TGTGTAATT CTTTNNNGGT TTGGGTGTNT

(SEQ ID NO 109)

Figura 35

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGCCT GTAGTGGGCG
ANGGCCGGGT GCACAACAAC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGCCAGTC
CGTGTGGTGT CCCNCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA
AANGGNTGCC TTGCCGNNAN CNGTGGCGTN TTCGNTAAAA TGTGTAANTT CTTTTTNGGT TTGTGTGTGT

(SEQ ID NO 110)

Figura 36

ATCGAAGATC CCGGCTTCTT CATAAGCTCC CACACGAATT GCTTGATTCA CTGGTTAGAC GATTGGGTCT
 GTAGCTCAGT TGGTTAGAGC GCACCCCTGA TAAGGTGAG GTCGGCAGTT CGAATCTGCC CAGACCCACC
 AATTGTTGGT GTGCTGCGTG ATCCGATACG GGGCCATAGC TCAGCTGGGA GAGCGCCTGC TTGACACGCA
 GGAGGTCAGG AGTTCGATCC TCCTTGGCTC CACCATCTAA AACAAATCGTC GAAAGCTCAG AAATGAATGT
 TCGTGGATGA ACATTGATTT CTGGTCTTTG CACCAGAACT GTTCTTTAA AATTCGGGTA TGTGATAGAA
 GTAAGACTGA ATGATCTCTT TCACTGGTGA TCATTCAAGT CAAGGTAAAA TTTGCGAGTT CAAGCGCGAA
 TTTTCGGCGA ATGTCGTCTT CACAGTATAA CCAGATTGCT TGGGGTTATA T

(SEQ ID NO 111)

Figura 37

ATCGAAGACA TCAGCTTCTT CATAAGTATC CACACGAATT GCTTGATTCA TAGTCGAACG AATGCTGTAA
CGCGACCCGT GTTATAGGTC TGTAGCTCAG TTGGTTAGAG CGCACCCCTG ATAAGGGTGA GGTCGGCAGT
TCAAAATCTGC CCAGACCTAC CAATTGCTTG GTCGAGAAGA ATACGGGGCC ATAGCTCAGC TGGGAGAGCG
CCTGCCCTTG ACGCAGGAGG TCAGCGGTTT GATCCCGCTT GGCTCCACCA CTCTCTCGTG TTGCGGTGAG
TGTTAAAGAG TTCAGAAATG ATGCCGCTTC AGGTTTGTC TGTGAGTGC TGATTCTGG TCTTTTGACC
GGTACGAAAA TCGTTCTTTA AAAATTTGGA TATGTGATAG AAGTGACTGA TTAATTGCTT TCACTGGCAA
TTGATCTGGT CAAGGTAAAA TTTGTAGTTC TCAAGACGCA AATTTTCGGC GAATGTCGTC TTCACGATTG
AGACAGTAAC CAGATTGCTT GGGGTTATAT

(SEQ ID NO 112)

ES 2 323 161 T3

Figura 38

ATCGAAGACA CCGGCTTCGT CATAAGCTCC CACACGAATT GCTTGATTCA CTTGCGAAAG GCGATTGGGT
TTAGACCCGA GAGTAACGAT TGGGTCTGTA GCTCAGTTGG TTAGAGCGCA CCCCTGATAA GGGTGAGGTC
GGCAGTTCGA ATCTGCCCCAG ACCCACC AAT CGAAGGGGCC ATAGCTCAGC TGGGAGAGCG CCTGCTTTGC
ACGCAGGAGG TCAGCGGTTT GATCCCGCTT GGCTCCACCA TTAACCTCTAG TCGCCGAAAG CTCAGAAATG
AGTGTTTACC AGGATGAGGT TGATTGCCCTG GGTGGAACAT TGATTCTGG ACTTTGCCCC AGAACTGTTC
TTTAAAAAAT TGGGTATGTG ATAGAAAGTAG ACCGATGTGT TGCTTTCACT GGCAGCATGT CGCGTCAAGG
TAAAAATTGC GTGTTCTCTA TGCAAAATTT CGCGGAATGT CGTCTTCACG TTATAGACAG TAACCAGATT
GCTTGGGGTT ATAT

(SEQ ID NO 113)

Figura 39

ATCGAAGACT TCAGCTTCTT CATAAGTTCC CACACGAATT GCTTGATTCA CTTCGAAAAA GCGATTGGGT
TGAGACCCGA GAGTGACGAT TGGGTCTGTA GCTCAGTTGG TTAGAGCGCA, CCCCTGATAA GGGTGAGGTC
GGCAGTTCGA ATCTGCCCCAG ACCCACC AAT TGTCCGGGATG GCCAGTGTCA AATGGGGCCA TAGCTCAGCT
GGGAGAGCGC CTGCTTTGCA CGCAGGAGGT CAGGAGTTCTG ATCCTCCTTG GCTCCACCAT CAACTCACGA
TCGCTGAAAG CTCAGAAATG AACATTGGTA GTTCAATGTT GATTCTGGT CTTTGCGCCA GAACTGTTCT
TTAAAAATTT GGGTATGTGA TAGAAGTGAC TAACAGCGTG TTTCACCTGCA CGTTGTTAAT CAAGGCCAAA
TTTGCGAGTT CAAGCGCGAA TTTTCGGCGA ATGTCGTCTT CACGTTACGA ATCTATAACC AGATTGCTTG
GGTTATAT

(SEQ ID NO 114)

Figura 40

ATCGACGACA TCAGCTGTCT CATAAGCTCC CACACGAATT GCTTGATTCA TTGAAGAAGA CGATTAGGTT
 AGCAACCTTC GATTGGGTCT GTAGCTCAGT TGGTTAGAGC GCACCCTGA TAAGGGTGAG GTCGGCAGTT
 CGAATCTGCC CAGACCCACC AATTGCTGG GGCATAGCT CAGCTGGGAG AGCGCCTGCC TTGCACGCAG
 GAGGTCAGCG GTTCGATCCC GCTTGGCTCC ACCACCCCGC TTGCCAGTTT GTCAAAGCTT AGAAATGAAT
 ATTGCGGTCC AATATTGATT TCTGAACCTT ATCAGATCG TTCTTTAAAA ATTGGGTAT GTGATAGAAA
 GATAGACTGG ACAGCACTTT CACTGGTGTG TGTTCAGGCT AAGGTAATAA TTGTAGTAA TTACAAGTTT
 TCGGCGAATG TTGTCTTCAC AGTATAACCA GATTGCTTGG GGTTATAT

(SEQ ID NO 115)

Figura 41

TAAGGAAAG GAAACCTGTG AGTTTTCGTT CTTCTCTGTT TGTTTCAGTTT TGAGAGGTTA ATTCTTCTCT
 ATACTGTTTG TTCTTTGAAA ACTAGATAAG AAAGTTAGTA AAGTTAGCAT AAATAGGTAA CTATTTATGA
 CACAAGTAAC CGAGAATCAT CTGAAAGTGA ATCTTTCATC TGATTGGAAG TATCATCGCT GATACGAAAA
 ATCAGAAAAA CAACCTTTAC TTCATCGAAG TAAATT

(SEQ ID NO 116)

Figura 42

CTAAGGAAAA GGAAACCTGT GAGTTTTCGT TCTTCTCTAT TTGTTTCAGTT TTGAGAGGTT AGTACTTCTC
 AGTATGTTTG TTCTTTGAAA ACTAGATAAG AAAGTTAGTA AAGTTAGCAT AGATAATTTA TTATTTATGA
 CACAAGTAAC CGAGAATCAT CTGAAAAGTGA ATCTTTTCATC TGATTGGAAG TATCATCGCT GATACGGAAA
 ATCAGAAAAA CAACCTTTAC TTCGTAGAAG TAAATT

(SEQ ID NO 117)

Figura 43

TAAGGAAAAG GAAACCTGTG AGTTTTCGTT CTCTCTGTT TGTTCAGTTT TGAGAGGTTA TTACTTCTCT
 GTATGTTTGT TCTTTGAAA CTAGATAAGA AAGTTAGTAA AGTTAGCATA AGTAGTGTA CTATTTATGA
 CACAAGTAAC CGAGAATCAT CTGAAAGTGA ATCTTTCATC TAATTTCGACG TATCATCGCT GATACAGACA
 ATTAGAAAAA CAACCTTTAC TTCGACGAAG TAAATT

(SEQ ID NO 118)

Figura 44

GGCCTATAGC TCAGCTGGTT AGAGCGCACC CCTGATAAGC GTGAGGTCGA TGGTTCGAGT CCATTTAGGC
CCACTTTTTC TTTCTGACAG AAGAAACACT GTATAACCTA TTAAAGGGGC CTTAGCTCAG CTGGGAGAGC
GCCTGCTTTG CACGCAGGAG GTCAGCGGTT CGATCCCGCT AGGCTCCACC AAAATTGTTC TTTGAAAACT
AGATAAGAAA GTTAGTAAAG TTAGCATAAA TAGGTAACCTA TTATGACAC AAGTAACCGA GAATCATCTG
AAAGTGAATC TTTCATCTGA TTGGAAGTAT CATCGCTGAT ACGAAAAATC AGAAAAACAA CCTTTACTTC
ATCGAAGTAA ATT

(SEQ ID NO 119)

Figura 45

TAAGGAAAAG GAAACCTGTG AGTTTTCGTT CTTCTCTATT TGTTCAAGTTT TGAGAGGGTTA CTCTCTTTTA
TGTCAGATAA AGTATGCAAG GCACTATGCT TGAAGCATCG CGCCACTACA TTTTGTGACGG GCCTATAGCT
CAGCTGGTTA GAGCGCACGC CTGATAAGCG TGAGGTCGAT GGTTGAGTC CATTAGGCC CACTTTTCT
TTCTGACATA AGAAATACAA ATAATCATAC CCTTTACGG GGCCTTAGCT CAGCTGGGAG AGCGCCTGCT
TTGCACGCAG GAGGTCAGCG GTTCGATCCC GCTAGGCTCC ACCAAAATTG TTCTTTGAAA ACTAGATAAG
AAAGTTAGTA AAGTTAGCAT AGATAATTTA TTATTTATGA CACAAGTAAC CGAGAATCAT CTGAAAGTGA
ATCTTTTCATC TGATTGGAAG TATCATCGCT GATACGGAAA ATCAGAAAAA CAACCTTTAC TTCGTAGAAG
TAAATT

(SEQ ID NO 120)

ES 2 323 161 T3

Figura 46

TAAGGAAAG GAAACCTGTN AGTTTNCGTN CTCTCTGTT TGTCAGATAA AGTACGCACG GCACGTTGCC TTGGGCAAG AGCCACTACA TGTNCAGTTT TNAGAGGTTA CTCTCTTTNA
 CAGCTGGTTA GAGCGCACGC CTGATAAGCG TGAGGTCGAT GGTTGAGTC CATTAGGCC CACTTTTCT
 TTCTGACAGA AGAAATCATT TGCACATCCT ATTAATAAGG GNCCTTAGCT CAGCTGGGAG AGCGCTGCT
 TTGCACGCAG GAGGTCAGCG GTTCGATCCC GCTAGGCTCC ACCCAAATT GTTCTTTGAA AACTAGATAA
 GAAAGTTAGT AAAGTTAGCA TAAGTAGTAT AACTATTAT GACACAAGTA ACCGAGAATC ATCTGAAAAGT
 GAATCTTTCA TCTAATTCTGA CGTATCATCG CTGATACAGA CAATTNGAAA AACAAACCTTT ACTTCGACGA
 AGTAAATT

(SEQ ID NO 121)

Figura 47

TAAGGATAAG GATAACTGTC TTAGGACGGT TTGACTAGGT TGGGCAAGCG TTTTITTAAT CTTGTATTCT
 ATTCCTTTG CATGTTAAG CGTTGTTCC AAAACATTTA GTTTACGATC AAGTATGTTA TGTAATAAAT
 ATGGTAACAA GTAAATTCAC ATATAATAAT AGACGTTTAA GAATATATGT CTTTAGGTGA TGTAACTTG
 CATGGATCAA TAATTTACA

(SEQ ID NO 122)

Figura 48

TAAGGATAAG GAAGAAGCCT GAGAAGGTTT CTGACTAGGT TGGGCAAGCA TTTATAATGA AGAGCAAGCA
 TTCTATTCA TTTGTGTTGT TAAGAGTAGC GTGGTGAGGA CGAGACATAT AGTTTGTGAT CAAGTATGTT
 ATTGTAAAGA AATAATCATG GTAACAAGTA TATTTCACGC ATAATAATAG ACGTTTAAGA GTATTGTCT
 TTTAGGTGAA GTGCTTGCAT GGATCTATAG AAATTACA

(SEQ ID NO 123)

Figura 49

CAAATGGAGT TTTTATTTT TATTATCTT AAACACCCCAT TAATTTTTC GGTGTTAAA CCCAAATCAA
TGTTTGGTCT CACAACCTAAC ACATTGGTC AGTTTGTATC CAGTTCTGAA AGAATGTTTT TGAACAGTTC
TTTCAAAACT GAAAACGACA ATCTTCTAG TTCCAAAAT AAATACCCAAA GGATCAATAC AATAAGTTAC
TAAGGGCTTA TGGT

(SEQ ID NO 124)

Figura 50

CTAATGAAGT TTTTACTTT TTCTTTTCAT CTTTAAATAA GATAAATACT AAACAAAACA TCAAAATCCA
TTTATTATC GGTGGTAAAT TAAACCCAAA TCCCTGTTTG GTCTACAAC TAACATATTT GGTCAGATTG
TATCCAGTTC TGAAAGAACA TTTCCGCTTC TTTCAAAACT GAAACGACA ATCTTTCTAG TTCCAAATAA
ATACCAAAGG ATCAATACAA TAAGTTACTA AGGCTTATG GT

(SEQ ID NO 125)

Figura 51

AACGAAAGAT TGACGATTGG TAAGAATCCA CAACAAGTTG TTCTTCATAG ATGTATCTGA GGGTCTGTAG
CTCAGTTGGT TAGAGCACAC GCTTGATAAG CGTGGGGTCA CAAGTTCAAG TCTTGTGAGA CCCACCATGA
CTTTGACTGG TTGAAGTTAT AGATAAAAAGA TACATGATTG ATGATGTAAG CTGGGGACTT AGCTTAGTTG
GTAGAGCGCC TGCTTTGCAC GCAGGAGGTC AGGAGTTGGA CTCTCCTAGT CTCCACCAGA ACTTAAGATA
AGTTCGGATT ACAGAAATTA GTAAATAAAG ATTGAGATCT TGGTTTATTA ACTTCTGTGA TTTCATTATC
ACGGTAATTA GTGTGATCTG ACGAAGACAC ATTAATCTAG TAACAGATTG GCAAAATTGA GTCTGAAATA
AATTGTTTAC TCAAGAGTTT AGGTTAAGCA ATTAATCTAG ATGAATTGAG AACTAGCAA TTAAGTGAAT
CAAGCGTTTT GGTATGTGAA TTTAGATTGA AGCTGTACAG TGCTTAAGTG CACAGTGCTC TAAACTGAAA
TGTTGAAGTT ACTAACTTGT AGGTAACATC GACTGTTTGG GGTTGTAT

(SEQ ID NO 126)

Figura 52

AACGAAAGAT TGACGATTGG TAAGAAATCCA CGACAAGTTG TTCTTCATAG ATGTATCTGA GGGTCTGTAG
 CTCAGTTGGT TAGAGCACAC GCTTGATAAG CGTGGGGTCA CAAGTTC AAG TCTTGTCAGA CCCACCATGA
 CTTTGACTGG TTGAAGTTAT AGAAAAGAAG ATACATAACT GATGATGTAA GCTGGGGACT TAGCTTAGTT
 GGTAGAGCGC CTGCTTTGCA CGCAGGAGGT CAGGAGTTCTG ACTCTCCTAG TCTCCACCA

(SEQ ID NO 127)

Figura53

AACGAAAGAT TGATGGCCGG TAAGAAATCCA CAACAAGTTG TTCTTCGAAG ATGTATCTGA GGGTCTGTAG
 CTCAGTTGGT TAGAGCACAC GCTTGATAAG CGTGGGGTCA CAAGTTCAAG TCTTGTCAGA CCCACCAAAT
 CTGAAAGATA TGTCGTTTCA TATGATTAAA GCTGGGGACT TAGCTTAGTT GGTAGAGCGC CTGCTTTGCA
 CGCAGGAGGT CAGGAGTTGG ACTCTCCTAG TCTCCACCA

(SEQ ID NO 128)

Figura 54

AACGAAAGAT TGACGATTGG TAAGAATCCA CAACAAGTTG TTCTTCATGA CGATGTATCT GAGGGTCTGT
 AGCTCAGTTG GTTAGAGCAC ACGCTTGATA AGCGTGGGGT CACAAGTTCA AGTCTTGTCA GACCCACCAA
 ATCTGACTAA CAAGCATTAT TAAATGCTGA ATACAGAAAA ACAGAGACAT TGACTTATTG ATAAGCTGGG
 GACTTAGCTT AGTTGGTAGA GCGCCTGCTT TGCACGCAGG AGGTCAGGAG TTCGACTCTC CTAGTCTCCA
 CCA

(SEQ ID NO 129)

Figura 55

AACGAAAGAT TGGTGACCGG TAAGAATCCA CAACAAGTTG TTCTTGAAG ATGTATCTGA GGGTCTGTAG
 CTCAGTTGGT TAGAGCACAC GCTTGATAAG CGTGGGTCA CAAGTTCAAG TCTTGTGAGA CCCACCACTA
 CTGACGGAAGT GATGAATAAT CACAAGCTGC TAGATGAAAA GATATGTCGT TCATTATGAT TAAAGCTGGG
 GACTTAGCTT AGTTGGTAGA GCGCCTGCTT TGCACGCAGG AGGTCAGGAG TTCGACTCTC CTAGTCTCCA
 CCA

(SEQ ID NO 130)

Figura 56

TAAGGAAGAT CGAGAAATTGG AAAGAGGTCG GATTATCCG GATGATCCTT CTCCATCTTA TTAGAACATA
 GATCGCAGGC CAGTCAGCCT GACGATCGCT TGCAGGCGTG CCGCCTTCGT TTCTCTTTCT TCATTGTTGA
 TTGCTCACGG GCCGTACCGC AGCTGACGCT GCTGGCCCTG CGCAGGCGCG GCCCATCAGG GCCGACGGCC
 GGTCCGCCCTT GCNAAGCTTC GCTTCGGGGT GGATCTGTGG ATCGCGTAGT AGCGTTTGCG TCGGTATCTG
 GGCTTGTAGC TCAGTTGGTT AGAGCACACG CTTGATAAGC GTGGGGTCGG AGGTTCAAGT CCTCCCAGGC
 CCACCAAGTT ACTTGATGAG GGGCCGTAGC TCAGCTGGGA GAGCACCTGC TTTGCAAGCA GGGGGTCGTC
 GGTTCGATCC CGTCCGGCTC CACCATCATG TTGGTGTGA GACGGATATT GGCAATCAAC AAAAGAAAGA
 AACAAAGTTG CGGACTNNTA CGAAAGTCTG CCTGTTCTGT ATGAAATCGT GAAGAGAAGA TGTAATCCGA
 TCAACTGAAG AGTTGATGTC GCAAGAAGCT TGCTCAAGCC TTGCATAATG ATTGATGTGT TTAACCGCCA
 TCACCGAATG TATCTCGAGA AGCTGGTCTT TCTGCTGATA CTGTTGAAAC GAGCATTTGC AGTCGAATGG
 CAACATTCCG CGTCGCATAA TCGGGCTTTA AGAGCTGAGT TTTGATGGAT ATTGGCAATG AGAGTGATCA
 AGTGTCTTAA GGGCATTGGT GGATGCCCTG GCATGCAC

(SEQ ID NO 131)

Figura 57

TAAGGAGGAT CGAGAATTGG AAAGAGGCCG GATTATCCG GATGATCCTT CTCCATCTTA TTAGAACATA
GATCGCAGNC CAGTCAGCCT GACGATCGCT TGCAGGCGTG CCGCCTTCGT TTCTCTTTCT TCATTGTTGA
TTGCTCACGG GCCGTACCGC AGCTGACGCT GCTGGCCCTG CGCAGGCGCG GNCCATCAGG GCCGACGGCC
GGTCGGCCCTT GCCAAGCTTC GCTTCGGGT GGATCTGTGG ATCGCGTAGT AGCGTTTGG TCGGTATCTG
GGCTTGTAGC TCAGTTGGTT AGAGCACACG CTTGATAAGC GTGGGTCGG AGGTTCAAGT CCTCCCAGGC
CCACCAAGTT ACTTGATGAG GGGCCGTAGC TCAGCTGGGA GAGCACCTGC TTTGCCAAGCA GGGGTCGTC
GGTTCGATCC CGTCCGGCTC CACCATCATG TTGGTGTGA GACGGATATT GGCAATCAAC AAAAGAAAGA
AACAAAGTTG CGGACTNTTA CGAAAGTCTG CCTGTTCTGT ATGAAATCGT GAAGAGAAGA TGTAATCGGA
TCAACTGAAG AGTTGATGTC GCAAGAAGCT TGCTCAGCC TTGCATAATG ATTGATGTGT TTAACCGCCA
TCACCGATTG TAICTCGAGA AGCTGGTCTT TCTGCTGATA CTGTTGAAAC GAGCATTTGC AGTCGAATGG
CAACATTCCG CGTCGCATAA TGGGGCTTTA AGAGCTGAGT TTTGATGGAT ATTGGCAATG AGAGTGATCA
AGTGTCTTAA GGCATTGGT GGATGCCCTG GCATGCAC

(SEQ ID NO 132)

ES 2 323 161 T3

Figura 58

CCTTAAAGAA CTGTTCTTTG CAGTGCTCAC ACAGATTGTC TGATGAAAAG TAAATAGCAA GCGTCTTGC
GAAGCAGACT GATACGTCCC CTTCGTCTAG AGGCCCAGGA CACCGCCCTT TCACGGCGGT AACAGGGGT
CGAATCCCT AGGGACGCC ACTTGCGCGG TAATGTGTA AAGCGTTGCC ATCAGTATCT CAAAAC TGAC
TTACGAGTCA CGTTGAGAT ATTTGCTCTT TAAAAATCTG GATCAAGCTG AAAATTGAAA CACAGAACAA
CGAAAGTTGT TCGTGAGTCT CTCAAATTT CGCAACACGA TGATGAATCG TAAGAAACAT CTTCGGGTG
TGA

(SEQ ID NO 133)

Figura59

CCTTAAAGAA CTGTTCTTTG CAGTGCTCAC ACAGATTGTC TGATGAAAAA CGAGCAGTAA AACCTCTACA
 GGCTTGTAGC TCAGGTGGTT AGAGCGCACC CCTGATAAGG GTGAGGTCGG TGGTTCAAGT CCACTCAGGC
 CTACCAAATT TTCCCTGAAT ACTGCCGTTGT GAAATAACTC ACATACTGAT GTATGCTTCG TTATTCCACG
 CCTTGCTCA GGAAAAATTA TCGGTAAAGA GGTCTGACT ACACGATGGG GCTATAGCTC AGCTGGGAGA
 GCGCCTGCTT TGCACGCAGG AGGTCTGCCG TTCGATCCCC CATAGCTCCA CCATATCGTG AGTGTTTACG
 AAAAAATACT TCAGAGTGTA CCTGAAAGGG TTCACTGCCA AGTTTGTCTC TTTAAAAATC TGGATCAAGC
 TGAAAAATTGA AACACAGAAC AACGAAAGTT GTTCGTGAGT CTCTCAAATT TTCGCAACAC GATGATGAAT
 CGTAAGAAAC ATCTTCGGGT TGTGA

(SEQ ID NO 134)

Figura 60

CCTTAAAGAA GCGTACTTTG CAGTGCTCAC ACAGATTGTC TGATGAAAAG TAAATAGCAA GCGTCTTGC
GAAGCAGACT GATACGTCCC CTTCGTCTAG AGGCCCCAGGA CACCGCCCTT TCACGGCGGT AACAGGGGTT
CGAATCCCCCT AGGGGACGCC ACTTGCGCGG TAATGTGTGA AAGCGTTGCC ATCAGTATCT CAAAAC TGAC
TTACGAGTCA CGTTTGAGAT ATTTGCTCTT TAAAATCTG GATCAAGCTG AAAATTGAAA CACAGAACAA
CGAAAGTTGT TCGTGAGTCT CTCAAAATTT CGCAACACGA TGATGAATCG TAAGAAACAT CTCGGGTTG
TGA

(SEQ ID NO 135)

Figura 61

CCTTAAAGAA CTGTTCTTTG AAGTGCTCAC ACAGATTGTC TGATGAAAAA CGAGCAGTAA AACCTCTACA
GGCTTGTAGC TCAGGTGGTT AGAGCGCACC CCTGATAAGG GTGAGGTCGG TGGTTCAAGT CCACTCAGGC
CTACCAAATT TTCCCTGAAT ACTGCCGTTGT GAAATAACTC ACATACTGAT GTATGCTTCG TTATTCCACG
CCTTGTCTCA GGAAAAATTA TCGGTAAAGA GGTCTGACT ACACGATGGG GCTATAGCTC AGCTGGGAGA
GCGCCTGCTT TGCACGCAGG AGGTCIGCGG TTCGATCCCG CATAGCTCCA CCATCTCGTG AGTGTTTACG
AAAAAATACT TCAGAGTGTA CCTGAAAGGG TTCACTGCCA AGTTTGTCTC TTAAAAAATC TGGATCAAGC
TGAAAAATTGA AACACAGAAC AACGAAAAGTT GTTCGTGAGT CTCTCAAATT TTCGCAACAC G

(SEQ ID NO 136)

Figura 62

CCTTAAAGAA GCGTACTTTG AAGTGCTCAC ACAGATTGTC TGATGAAAAG TGAATAGCAA GCGTCTTGC
GATTGAGACT TCAGTGTCCTC CTTCGTCTAG AGCCCCAGGA CACCGCCCTT TCACGGCGGT AACAGGGGTT
CGAATCCCCT AGGGACGCC AGCGTTCAAA CTGATGAGGT CAAACCTCCA GGGACGCCAC TTGCTGGTTT
GTGAGTGAAA GTCACCTGCC TTAATATCTC AAAACTGACT TACGAGTCAC GTTTGAGATA TTTGCTCTTT
AAAAATCTGG ATCAAGCTGA AAATTGAAAC ACAGAACAAAC GAAAGTTGTT CGTGAGTCTC TCAAATTTTC
GCAACACGAT GATGAATCGT AAGAAACATC TTCGGGTTGT GA

(SEQ ID NO 137)

Figura 63

CCTTAAAGAA ACGGTCTTTG AAGTGCTCAC ACAGATTGTC TGATGAAAAA CGAGCAGTAA AACCTCTACA
 GGCTTGTAGC TCAGGTGGTT AGAGCGCACC CCTGATAAGG GTGAGGTCGG TGGTTCAAGT CCACTCAGGC
 CTACCAAATT TTCCCTGAAT ACTGCCGTGT GAAATAACTC ACATACTGAT GTATGCTTCG TTATTCCACG
 CCTTGCTCA GGA AAAATTA TCGGTAAAGA GGTCTGACT ACACGATGGG GCTATAGCTC AGCTGGGAGA
 GCGCCTGCTT TGCACGCAGG AGGTCTGCGG TTCGATCCCG CATAGCTCCA CCATCTCGTG AGTGTTTACG
 AAAAAATACT TCAGAGTGTA CCTGAAAGGG TTCACCTGCCA AGTTTGTCTC TTTAAAAATC TGGATCAAGC
 TGAAAAATTGA AACACAGAAC AACGAAAGTT GTTCGTGAGT CTCTCAAATT TTCGCAACAC GATGATGAAT
 CGTAAGAAAC ATCTTCGGGT TGTGA

(SEQ ID NO 138)

Figura 64

CTAAGGATAT ATTGGAACA TCTTCTTCGG AAGATGCGGA ATAACGTGAC ATATTGTATT CAGTTTGGAA
TGTTTATTTA ACATTCAAAT ATTTTTCGT TAAAGTGATA TTGCTTTTGA AAATAAAGCA GTATGCGAGC
GCTTGACTAA AAAAAATTGT ACATTGAAA CTAGATAAGT AAGTAAAATA TAGATTTTAC CAAGCAAAAC
CGAGTGAATA AAGAGTTTTA AATAAGCTTG AATCATAAG AAATAATCGC TAGTGTTTCA AAGAACAATC
ACAAGATTAA TAACGCGTTT AAATCTTTTT ATAAAAGAAC GTAACGTTT GACTTATAAA
AATGGTGGA ACATA

(SEQ ID NO 139)

Figura 65

CTAAGGATAT ATTGGGAACA TCTTCTTCAG AAGATGCGGA ATACGTGAC ATATTGTATT CAGTTTGGAA
TGTTTATTTA ACATTCAAAT ATTTTGTGTT TAAAGTGATA TTGCTTATGC GAGCNCTTGA CAATCTATTG
TTTTTAAAGA AAGCGGTTGT CAGACAATGC ATTAAGAAAA ATTAAGCGG AGTTTACTTT TGTAATGAG
CATTTGATTT TTGAAAAATA AAGCAGTATG CGAGCGCTTG ACTAAAAAGA AATTGTACAT TGAAAACTAG
ATAAGTAAGT AAAATATAGA TTTTACCAAG CAAAACCGAG TGAATAAAGA GTTTTAAATA AGCTTGAATT
CATAAGAAAT AATCGCTAGT GTTCGAAAGA AACTCACAA GATTAATAAC GCGTTTAAAT CTTTTTATAA
AAGAAAACGT TTAGCAGACA ATGAGTTAAA TTATTTTAAA GCAGAGTTTA CTTATGTAAA TGAGCATTTA
AAATRAATGAA AACGAAGCCG TATGTGAGCA TTTGACTTAT AAAAATGGTG GAAACATA

(SEQ ID NO 140)

ES 2 323 161 T3

Figura 66

CTAAGGATAT ATTGGAACA TCTTCTTCAG AAGATGCGGA ATAACGTGAC ATATTGTATT CAGTTTGTGAA
 TGTATTATTA ACATTCAAAT ATTTTITGGT TAAAGTGATA TTGCTTATGC GAGCGCTTGA CAATCTATTTC
 TTTTAAAGA AAGCGGTTGT CAGACAATGC ATTAAGAAAA ATTAAGCGG AGTTTACTTT TGTAATGAG
 CATTTGATTT TTTGAAAAATA AAGCAGTATG CGAGCGCTTG ACTAAAANGA AATTGTACAT TGAAAACTAG
 ATAAGTAAGT AAAATATAGA TTTTACCAAG CAAAACCGAG TGAATAAAGA GTTTTGAATA AGCTTGAATT
 CATAAGAAAT AATCGCTAGT GTTCGAAAGA ACACTCACAA GATTAAATAC GCGTTTAAAT CTTTTTATAA
 AAGAACGTAA CTTCATGTTA ACGTTTGACT TATAAAAATG GTGGAACAT A

(SEQ ID NO 141)

Figura 67

CTAAGGATAT ATTGGAACA TCTTCTCAG AAGATGCGGA ATAACGTGAC ATATTGTATT CAGNTTTGAA
TGTTTATTTA ACATTCAAAA AATGGGCCCTA TAGCTCAGCT GGTTAGAGCG CACGCCCTGAT AAGCGTGAGG
TCGGTGGTTC GAGTCCACTT AGGCCCCACCA TTATTGTAC ATTGAAAAC AGATAAGTAA GTAAAAATATA
GATTTACCA AGCAAAACCG AGTGAATAAA GAGTTTTTAAA TAAGCTTGAA TTCATAAGAA ATAATCGCTA
GTGTTCGAAA GAACACTCAC AAGATTATA ACGCGTTTAA ATCTTTTAT AAAAGAACGT AACTTCATGT
TAACGTTTGA CTTATAAAA TGGTGGAAAC ATA

(SEQ ID NO 142)

Figura 68

CTAAGGATAT ATTGGAACA TCTTCYTCAG AAGATGCGGA ATAATGTGAC ATATTGTATT CAGTTTGGAA
TGTTTATTTA ACATTCAAAT ATTTTGTGGT TAAAGTGATA TTGCTTATGC GAGCGCTTGA CTAAAAAGAA
ATTGTACATT GAAAACTAGA TAAGTAACTA AAANTATAGA TTTTACCAAG CAAAACCGAG TGAATAAAGA
GTTTTAAATA AGCTTGAATT CATAAGAAAT AATCGCTAGT GTTCGAAAGA ACCTCACAA GATTAATAAC
GCGTTTAAAT CTTTTTATAA AAGAACGTAA CTTCATGTTA ACGTTTGACT TATAAAAATG GTGGAAACAT
A

(SEQ ID NO 143)

Figura 69

C'TAAGGATAT ATTCGGAACA TCTTCTACGA AGATGAGGGA ATAACGTGAC ATATTGTATT CAGTTTGGAA
TGTTTATTAA CATTCAATTG TACATTGAAA ACTAGATAAG TAAGTAAGAT TTTACCAAGC AAAACCGAGT
GAATAGAGTT TTAATAAAGC TTGAATTTCAT AAATAATCGC TAGTGTTCCG AAGACNTCCA CAAGATTAAAT
AACTAGTTTT AGCTATTTAT TTTGAATAAC AATTCAAAT ATGGTGGGAC ATA

(SEQ ID NO 144)

Figura 70

AAGGATAAGG AACTGCACAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTG TGCCCTTAGC TCAGCTGGGA
GAGCGCCTGC TTTGCACGCA GGAGGTCAGC GGTCGATCC CGTAGGCTC CATTGGIGAG AGATCACCAA
GTAATGCACA TTGAAAATTG AATATCTATA TCAAAATAGTA ACAAGAAAAT AAACCGAAAA CGCTGTAGTA
TTAATAAAGA GTTATGACT GAAAGGTCAA AAAATAA

(SEQ ID NO 145)

Figura 71

AAGGAATGG AACACGTTTA TCGTCTTATT TAGTTTGAG AGGTCTTG TG GGCCTTAGC TCAGCTGGGA
GAGCGCCTGC TTNGCACGCA GGAGGTCAGC GGTTGATCC CGCTAGGCTC CATCAGGATA CANTCCTACT
AACTTAATA CAAGTGAAGT TGAACACGCA ACTCACTTCC TAGGAAAATA GACAAATCTTC GCTTGTGTGC
AAGGCACACA TGGTCAGATT CCTAATTTTC TACAGAAGTT TCGCTAAAGC GAGCGTTGCT TAGTATCCTA
TATAATAGTC CATNGAAAAT TGAATATCTA TATCAATTC CACGATCTAG AAATAGATTG TGGAAACGTA
ACAAGAAATT AACCCGNAAA CGCTG

(SEQ ID NO 146)

Figura 72

AAGGATAAGG AACTGCACAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTGTC GGGCCTTAGC TCAGCTGGGA
GAGCGCCTGC TTGTCACGCA GGAGGTCAGC GGTCGATCC CGCTAGGCTC CATTGGTGAG AGATCACCAA
GTAATGCACA TTGAAAATG AATATCTATA TCAAATAGTA ACAAGAAAAT AAACCGAAAC GCTGTAGTAT
TAAAAGAGTT TATGACTGAA AGGTCAGAAA ATAA

(SEQ ID NO 147)

Figura 73

CTAAGGATAT ATTGGGAACA TCTTCTTACG AAGATGCAGG AATAACATTG ACATATTGTA TTCAGN'TGTG
AATGCTCATT GGAGNATTCA TNGCATNATT TGGTNCATTG ACANCTAGAT AAGNAAGTAA AA'TTTATGAT
TTTACCAAGC AAAACCGAGT GAATTAGAGT TNTNNAACAA GCTTTGATTT CAAAAAGAAA TAATCGCTAG
TGTTCGAAAG AACACTCACA GATTANTAAC ATCTTGGGTT TTCACCCGAC TTGTTCGTNT CGAAAGTCAA
AAAA

(SEQ ID NO 148)

Figura 74

AAGGATAAGG AACTGCGCAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTG TG GGCCTTAGC TCAGCTGGGA
GAGCGCCTGC TTTGCACGCA GGAGGTCAGC GGTTCGATCC CGTAGGCTC CATTTGGTGAG AGATCACCAA
GTAATGCACA TTGAAAATTG AATATCTATA TCAAATAGTA ACAAGAAAAT AAACCGAAAA CGCTGTAGTA
TTAATAAGAG TTTATGACTG AAAGGTCAAA AAATAA

(SEQ ID NO 149)

Figura 75

AAGGATAAGG AACTGCCGCA TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTGTC GGGCCTTAGC TCAGCTGGGA
 GAGCGCCTGC TTGSCACGCA GGAGGTCAGC GGTCGATCC CGCTAGGCTC CATGGTGAG AGATCACCAA
 GTAATGCACA TTGAAAAATTG AATATCTATA TCAATAGTA ACAAGAAAT AAACCGAAA CGCTGTAGTA
 TTAATAAGAG TTTATGACTG AAAGGTCAGA AAATAA
 (SEQ ID NO 150)

Figura 76

AAGGAAAAGG AACTGCGCAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTGTG GGGCCTTAGC TCAGCTGGGA
 GAGCGCCTGC TTGTCACGCA GGAGGTCAGC GGTTCGATCC CGCTAGGCTC CATTTGGTGAG AGATCACCCAA
 GTAATGCACA TTGAATAATTG AATATCTATA TCAATAGTA ACAAGAAAT AAACCGAAAA CGCTGTAGTA
 TTAATAAGAG TTTATGACTG AAAGGTCAGA AAATAA
 (SEQ ID NO 151)

Figura 77

AAGGATAAGG AACTGCGCAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGTCTTGTG GGGCCTTAGC TCAGCTGGGA
 GAGCGCCTGC TTGCGCACGCA GGAGGTCAGC GGTTCGATCC CGCTAGGCTC CATTGGTGAG AGATCACCAA
 GTAATGCACA TTGAAAATTG AATATCTATA TCAAATAGTA ACAAGAAAAT AAACCGAAAC GCTGTAGTAT
 TAAAAGAGTT TATGACTGAA AGTCAGAAA ATAA

(SEQ ID NO 152)

Figura 78

AAGGATAAGG AACTGCGCAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTGTT GGGCCTTAGC TCAGCTGGGA
 GAGCGCCTGC TTGTCACGCA GGAGGTCAGC GGTCGATCC CGCTAGGCTC CATTGGTGAG AGATCACCAA
 GTAATGCACA TTGAAATG AATATCTATA TCAAATAGTA ACAAGAAAAT AAACCGAAAC GCTGTAGTAT
 TAAAGAGTT TATGACTGAA AGTCAAAA TAA

(SEQ ID NO 153)

Figura 79

TAAGGAAGAT CGAGAAATTGG AAAGAGGTCCG GATTTATCCG GATGATCCTT CTCCATCTTA TTAGAACATA
GATCGCAGGC CAGTCAGCCT GACGATCGCT TGCAGGCGTG CCGCCTTCGT TTCTCTTTCT TCATTGTTGA
TTGCTCACGG GCCGTACCGC AGCTGACGCT GCTGGCCCTG CGCAGGCGCG GCCCATCAGG GCCGAACGGC
CGGTCGGCCT TGCNAAGCTT CGCTTCGGG TGGATCTGTG GATCGCGTAG TAGCGTTTGC GTCGGTATCT
GGGCTTGTA CTGAGTTGGT TAGAGCACAC GCTTGATAAG CGTGGGTCG GAGGTTCAAG TCCTCCCAGG
CCCACCAAGT TACTTGATGA GGGGCCGTAG CTCAGCTGGG AGAGCACCTG CTTTGCAAGC AGGGGGTCGT
CGGTTGATC CCGTCCGGCT CCACCATCAT GTTGGTGTG AGACGGATAT TGGCAATCAA CAAAAGAAAG
AAACAAAGTT GCGGACTNTT ACGAAAGTCT GCCTGTTCTG TATGAAATCG TGAAGAGAAG ATGTAATCGG
ATCAACTGAA GAGTTGATGT CGCAAGAAGC TTGCTCAAGC CTTGCATAAT GATTGATGT TTAAACCGCC
ATCACCGATT GTATCTCGAG AAGCTGGTCT TTCTGCTGAT ACTGTTGAAA CGAGCAATTG CAGTCGAATG
GCAACATTG GCGTCGCATA ATGCGGCTTT AAGAGCTGAG TTTTGATGGA TATTGGCAAT GAGAGTGATC
AAGTGTCTTA AGGGCATTGG TGGATGCCCTT GGCATGCAC

(SEQ ID NO 154)

Figura 80

```

AAGGAGCACCC ACGAGAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGTAA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
GAAGCCGGGT GCACAACAAC AAGCAAGCCA GACACACTAT TGGGTCCTGA GGCAACATCT CTGTTGGTTT
CGGGATGTG TCCCAACCATC TTGGTGGTGG GGTGTGGTGT TTGAGAAATG GATAGTGGTT GCGAGCATCA
ATTGGATGCG CTGCCCTTTG GTGGCGTGT CTGTTGTGCA ATTTATTCT TTGGTTTTG TGTTTAT

      (SEQ ID NO 157)

```

Figura 81

AAGGAGCACC ACGAGAAACA CCCCAATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
 AGGGCCGGGT GCACAACAAC AGGCAATCGC CGGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGCCGACT
 GAGGTCGACG TGGTGTCCCT CCATCTTGGT GGTGGGGTGT GGTGTTGAG CATTGAATAG TGGTTGCGAG
 CATCTAGCCG GATGCGTTCC CCAGTGGTGC GCGTTCGTCA AAAATGTGTA ATTTTCTTTT TGGTTTGTGT
 GTTCGT

(SEQ ID NO 158)

Figura 82

AAGGAGCACC ACGAGAAACA CCCCATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
 AGGGCCGGGT GCACAAACAAC AGGCAATCGC CGGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGCCGACT
 GAGTCCGACG TGGTGTCCCT CCATCTTGGT GGTGGGGTGT GGTGTTGAG CATTGAATAG TGGTTCCGAG
 CATCTAGACG GATGCCGTTCC CCAGTGGTGC GCGTTCGTCA AAAATGTGA ATTTTCTTT TGGTTTGT
 GTTCGT
 (SEQ ID NO 159)

Figura 83

AAGGAGCACC ACGAGAAACA CCCCAATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
 AGGNNCGGGT NNACAACAAC NGCCAATCGC CGGACACACT ATTGGGNCCT GAGACAACAC TCGGCCGACT
 GAGGTCGACG TGGTGTCCCT CCATCTTGGT GGTGGGGTGT GGTGTTGAG CATTGAATAG TGGTTGCCGAG
 CATCTAGCCG GATGCGTTCC CCAGTGGTGC GCGTTCGTCA AAAATGTGTA ATTTTCTNT TGGTTTTTGT
 GTTCGT

(SEQ ID NO 160)

Figura 84

AAGGAGCACC ACGAGAAACA CTCCAATTGG TGGAGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
AGGGCCGGGT GCACAACAGC AGACAATCGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGCCGACT
TTGGTCGACG TGGTGTCCCT CCATCTTGGT GGTTGGGTGT GGTGTTTGAG CATTGAATAG TGGTTGCGAG
CATCTAGACG GATGCGTTGC CCTCGGGCCG CGTGTTCGTC AAAAATGTGT AATTTTCTCT TTTGGTTTTT
GTGTTCTG

(SEQ ID NO 161)

Figura 85

AAGGAGCACC ACGAGAAACA CTCCAATTGG TGGAGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
GGAGCCGGGT GCACAACAAC AGGCAATCGC CAGACACACT ATTGGGCCCT GAGACAACAC TCGGCCGGCT
TTGAGTCGAA GTGGTGTCCC TCCATCTTGG TGGTGGGGTG TGGTGTTGA GCATTGAATA GTGGTTGCCA
GCAICTAGAC GGATGCGTTG CCTTCGGGCC GCGTGTTCGT CAAAAATGTG TAATTTTTC TTTTGGTTT
TGTGTTTCGT

(SEQ ID NO 162)

Figura 36

AGGGAGCACC GNAACGCAT CCCGCCGTGGG GTGTGGGTTT GCGGTGTTGT GCGGTCGGNC CGAGGTGTTG
GGCAGCAGGC AGTAACCNCC GGAACACTGT TGGGTTTTGA GNNAACACCC GTGGTGGTGT TGTGCTCCCC
GTGGTGNCGG GGTGTGGTGT TTGAGTGTG GATAGTGGTT GCGAGCATCT GGCAAAGACT GTGGTAAGCG
GTTTTGTG ANTGTTTCT GGTGTTGT

(SEQ ID NO 163)

Figura 87

AAGGAGCACC ACGAGAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
ACGGNCGGGT GCACAACAAC AGNCAATCGC CAGACACACT ATTGGNCCCT GAGACAACAC TCGGCCGACT
TNGGTTGAAG TGGTGTCCT CCATCTTGGT GGTGGGGTGT GGIGTTGAG TATTGGATAG TGGTTCCGAG
CATCTAANTG AACGCGTCCG CGNCAACGGT TACGTGTTCC TTTTGTGTA TTNNTTCTAT TGGTTTTTGT
GTTCGT

(SEQ ID NO 164)

ES 2 323 161 T3

Figura 88

AAGGAGCACC ACGAGAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTCTCTGTCT GTAGTGGACG
 AGGGCCGGGT GCACAACAAC AGGCAATCGC CAGACACACT ATTGNCCTT GAGACAACAC TCGGCCGACT
 TTGGTCGAAG TGGTGTCCCC CCATCTTGGT GGTGGGGTGT GGTGTTGAG TATTGGATAG TGGTTGCCGA
 CATCTAAATG AACGCGTTGC CGGCAACGGT TACGTGTTCTG TTTTAGTGTA ATNTTTTCTA ATGGTTTTTG
 TGTTCGT

(SEQ ID NO 165)

Figura 89

AAGGAGCACC ACGAGACCTG GGCCGGCCCC GCAGATCGCG GGATCAGCTG AGCTTTCAGG CGATTGCTTG
GATGGCCTCG CACCTGTAGT GGGTGGGGT CTGGTGCACT CAACAACCTT GGCGTGGGAT GCGGGAAGC
ATCTCGGGA AATCATCAGA CACACTATTG GGCTTTGAGA CAACAGGCCC GCAGNCCTGN CCCGTTGGGG
GCAGNGGGTG TGTGTTGCC TCACCTTTGGT GGTGGGGGTG GTGTTGATT TGTGGATAGT GGTTCGAGC
ATCTAGCGCG CAGAATGTGT GGTCTCACTC CTTGTGGGTG GGCCTGGTT TTGTGTGCGA TTGATGTGCA
ATTCTTTTG AAACTCATTT TTGGTTTGT GTGTTGT

(SEQ ID NO 166)

ES 2 323 161 T3

Figura 90

AAGGAGCACC ACGAAAAACT CCCCAATTGG TGGGGTGTAAGCCGTGAGGG GTTCCCGTCT GTAGTGGACG
 GGGGCCGGGT GCGCAACAGC AAGCGAAACG CCGGACACAC TATTGGGTCC TGAGGCAACA CTCGGGTTTG
 TCCCCCTCAG GGATTTTCTG GGTGTTGTCC CACCATCTTG GTGGTGGGT GTGGTGTG AGAATTGGAT
 AGTGGTTGCG AGCATCAAAT GGATGCGTTG CCCCTACGGG TAGCGTGTTC TTTGTGCAA TTTTATTCNT
 TGGTTTTTGT GTTTGT

(SEQ ID NO 167)

Figura 91

AAGGAGCACC ACGAGAAGCA CTCCAACTGG TGGGGTGCAA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT GTAGTGGACG
 AGAGCCGGGT GCGCGACAAC GAACGAGCCA GACACACTAT TGGGTCCTGA GGCAACACTC GGGCTTGGCC
 AGAGCTGTTG TCCCACCATC TTGGTGGTGG GGTGTGGTGT TTGAGAAATG GATAGTGGTT GCGAGCATCA
 AATGGATGCG TTGCCCCCTAC GGTGGCGTG TTCTTTTGTG CAATTTTATT CTTTGGTTTT TGTGTTTTGT

(SEQ ID NO 168)

Figura 92

AAGGAGCACC ACGAAAAACA CCCCAACTGG TGGGGTGTA GCGGTGAGGG GCTCCCCGTCT GTAGTAGACG
GGCGCCGGGT GCGCAACAGC AAGCGAGCCA GACACACTAT TGGGTCCCTGA GSCAACACTC GGGCTTGTCT
TGGACTCGTC CAAGAGTGTT GTCCCACCAT CTGGGTGGTG GGGTGTGGTG TTGAGAAATT GGATAGTGGT
TGCGAGCATC ANCTGGATGC GTTGCCCCCA GGGTAGCGT GTTCTTTTGT GCAATTNTAT TCNNTGGTTT
TTGTGTTAGT

(SEQ ID NO 169)

Figura 93

AAGGAGCACC ACGAAAAACA CTCGCGATCC GGTGGGGTGT GAGCCGTGAG GGAGCCCGTG CCTGTAGTGG
 GTGTGGGTTG GGTGCGCGAC AACAAATGGG AAAAATCGCT GGGCACACTA TTGGGCTTTG AGGCAACACCC
 TGGTTTGTTT TGGGTGGTGT CGCTCCAATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG TGAGTTGTGG ATAGTGGTTG
 CGAGCATCTA AGCAAAAGCT GTTGTTTGAC GGTTTTGTG GAGTGTGTG TGTGT

(SEQ ID NO 170)

Figura 94

AAGGAGCACC ACGAAAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGTA GCGGTGAGGG GTTCTCATCT GTAGTGGACG
 AGAGCCGGGT GCACAAACAGC AAATGAATCG CCAGACACAC TGTGGGTCC TGAGGCAACA CTCAGGCTTG
 TCCCATGTTG GGCTTGATCG GGTGCTGTCC CCCCATCTTG GTGGTGGGT GTGGTGTG AGTATTGGAT
 AGTGGTTGCG AGCATCTAAA TGGATACGTT GCCAGTAATG GTGGCGTATT CATTGAAAAAT GTGTAATTTT
 CTTCTTTGGT TTTGTGTGT

(SEQ ID NO 171)

Figura 95

AAGGAGCACC ACGAAAAACA CTCCAAATTGG TGGGGTGTAAG GCCGTGAGGG GTTCTCATCT GTAGTGGACG
 AGAGCCGGGT GCACAACAGC AAATGAATCG CCAGACACAC TGTGGGTCC TGAGGCAACA CTCAGGCTTG
 TCCCATGTTG GGCTTGATCG GGTGCTGTCC CCCCATCTTG GTGGTGGGGT GTGGTGTGTTG AGTATTGGAT
 AGTGGTTGCG AGCAATCTAAA TGGATACGTT GCCAGTAATG GTGGCGTGTGTT CATGAAAAAT GTGTAATTTT
 CTTCTTTGGT TTTGTGTGT

(SEQ ID NO 172)

Figura 96

AAGGAGCACC ACGAAAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGTA GCGGTGAGGG GTTCTCATCT GTAGTGGACG
 AGAGCCGGGT GCACAACAGC AAATGAATCG CCAGACACAC TGTGGGTCC TGAGGCAACA CTCAGGCTTG
 TCCCATGTTG GGCTTGATCG GGTGCTGTCC CCCCATCTTG GTGGTGGGT GTGGTGTG AGTATTGGAT
 AGTGGTTGCG AGCATCTAAA TGGANACGTT GCCAGTAATG GTGGCGTGTT CATTGAAAAAT GTGTAATTTT
 CTTCTTTGGT TTTGTGTGT

(SEQ ID NO 173)

Figura 97

AAGGAGCACC ATTTCTCAGT CGAATGAACT GAGAACATAA AGCGAGTATC TGTAGTGGAT ACATGCTTGG
TGAATATGTT TTATAAATCC TGTCCACCCC GTGGATAGGT AGTCGGCAAA ACGTCGGACT GTCATAAGAA
TTGAAACGCT GGCACACTGT TGGGTCCTGA GGCACACACAT TGTGTTGTCA CCCTGCTTGG TGGTGGGGTG
TGGTCCTTGA CTTATGGATA GTGGTTGCCA GCATCTAAAC ATAGCCTCGC TCGTTTTCGA GTGAGGCTGG
TTTTTGCAAT TTTATTAGCT

(SEQ ID NO 174)

Figura 98

CCTAATGATA TTGATTCGCG TGAAGTGCTC ACACAGATTG TCTGATGAAA AAGTAACGAG CAGAAATACC
TTTATAGGCT TGTAGCTCAG GTGGTTAGAG CGCACCCCTG ATAAGGGTGA GGTCGGTGGT TCAAGTCCAC
TCAGGCCCTAC CACTTCTCGA AGTGGAAGAAG GTACTGCACG TGACTGTATG GGGCTATAGC TCAGCTGGGA
GAGCGCCTGC CTTGCACGCA GGAGGTCAGC GGTTGCATCC CGCTTAGCTC CACCATATAG TCCTGTATT
CAATACTTCA GAGTGTACTG GCAACAGTAT GCTGCCGAAGT ATTTGCTCT TTAACAATCT GGAACAAGCT
GAAAATTGAA ACATGACAGC TGAAACTTAT CCTCCCGTAG AAGTATIGGG GTAAGGATTA ACCTGTCATA
GAGTCTCTCA AATGTAGCAG CACGAAAGTG GAAACACCTT CGGGTTGTGA

(SEQ ID NO 195)

Figura 99

CCTAATGATA TTGATTGCGG TGAAGTGCTC ACACAGATTG TTTGATAGAA ACGTAATGAG CAAAAGCGCT
 ACCTGTTGAT GTAATGAGTC ACTGACTCAT GCTGATACGA ACCGATTAAAG ACAGTCAGTT TAATCGGATT
 TTCGTGTCCC CATCGTCTAG AGGCCTAGGA CACTGCCCTT TCACGGCTGT AACAGGGGT CGAATCCCCT
 TGGGACGCC ATTCGATAAT GAGTGAAGA CATTATCACC GGTCTTGA ACCGAAACA TCTTAAAGAT
 GACTCTTGCG AGTCGTGTTT AAGATATTGC TCTTAAACA TCTGGAACAA GCTGAAAATT GAAACATGAC
 AGCTGAAACT TATCCCTCCG TAGAAGTATT GGGGTAAGGA TTAACCTGTC ATAGAGTCTC TCAAATGTAG
 CAGCACGAAA GTGGAACAC CTTCCGGTTG TGA

(SEQ ID NO 196)

Figura 100

TAAGGATAAG GAAGAAGCCT GAGAAGGTTT CTGACTAGGT TGGGCAAGCA TTTATATGTA AGAGCAAGCA
TTCCTATTCA TTTGTGTTGT TAAGAGTAGC GCGGTGAGGA CGAGACATAT AGTTTGTGAT CAAGTATGTT
ATTGTAAAGA AATAATCATG GTAACAAGTA TATTTCACGC ATAATAATAG ACGTTTAAGA GTATTGTCT
TTTAGGTGAA GTGCTTGCAAT GGATCTATAG AAATTACA

(SEQ ID NO 197)

Figura 101

TAAGGATAAG GAAACCTGTG AATCTTTTTC CCTTCTTTTG TTCAGTTTGG AGAGGTTTCAT CTCTCAAAAC
 GTGTTCTTTG AAAACTAGAT AAGAAAAGTT AGTGTAATAA GACGAAGAGA AACCGTAGGT TTTTCTTCAA
 CCAAAACCGA GAATCAAACC GAGAAAGAAT CTTTCCGTTT TCATAAGCGA TCGCACGTTT ATGAAAACAC
 AACACACCT TCGTAAGAAG GATGA

(SEQ ID NO 213)

Figura 102

TAAGGATAAG GAAACCTGTG AATCTTTTTC CCTTCTTTTG TTCAGTTTTG AGAGGTCAAT GACGCTCATA
CTGAGTACCA GGTGACACGT TTTTGAGGTG TCTCTTCGTA TGAGGGCCT ATAGCTCAGC TGGTTAGAGC
GCACGCCCTGA TAAGCGTGAG GTCGGTGGTT CGAGTCCACT TAGGCCCACT TTTTGAATA AACCTTTCTT
TTTTATATGT TAATAAGGGG CCTTAGCTCA GCTGGGAGAG CGCCTGCTTT GCACGCAGGA GGTGAGCGGT
TCGATCCCCG TAGGCTCCAC CAAAGATAGT TTGTTCTTTG AAAACTAGAT AAGAAAAGTT AGTGTA AAAA
GACGAAGAGA AACCGTAGGT TTTTCTTCAA CCAAAACCGA GAATCAAACC GAGAAAAGAT CTTTCCGTTT
TCATAAGCGA TCGCACGTTT ATGAAAACAC AACACACCT TCGTAAGAAG GATGA

(SEQ ID NO 214)

Figura 103

TAAGGATAAG GAAACCTGTG AATCTTTTTC CCTTCTTTTG TTCAGTTTTG AGAGTCAAT GACGCTCATA
CTGAGTACCA GGTGACACGT TTTTGAGTG TCTCTTCGTA TGAGGGCCT ATAGCTCAGC TGGTtagagc
GCACGCCCTGA TAAGCGTGAG GTCGGTGGTT CGAGTCCACT TAGGCCCACT TTTTGAATA AACCTTTCTT
TTTTATATGT TAATAAGGGG CCTTAGCTCA GCTGGGAGAG CGCCTGCTTT GCACGCAGGA GGTcagcgggT
TCGATCCCGC TAGGCTCCAC CAAAGATAGT TTGTTCTTTG AAACTAGAT AAGAAAAAGTT AGTGTAaaaa
GACGAAGAGA AACCGTAGGT TTTTCTTCAA CCAAAACCGA GAAAGAATCT TTCCGTTTTTc ATAAGCGATC
GCACGTTTAT GAAACACAA CAACACCTTC GTAAGAAGGA TGA

(SEQ ID NO 215)

LISTA DE SECUENCIAS

(1) INFORMACIÓN GENERAL:

- 5 (i) SOLICITANTE
- (A) NOMBRE: Innogenefics N.V.
- (B) CALLE: Industriepark Zwijnaarde 7 Bus 4
- 10 (C) CIUDAD: Gent
- (E) PAÍS: Bélgica
- (F) CÓDIGO POSTAL (ZIP): 9052
- (G) TELÉFONO: 00-32-09.241.07.11
- 15 (H) TELEFAX: 00-22-09.241.07.66
- (ii) TÍTULO DE LA INVENCION: DETECCIÓN, IDENTIFICACIÓN Y DIFERENCIACIÓN SIMULTÁNEAS DE TAXONES BACTERIANOS UTILIZANDO UN ENSAYO DE HIBRIDACIÓN
- 20 (iii) NÚMERO DE SECUENCIAS: 216
- (iv) FORMATO REPRODUCIBLE EN ORDENADOR
- (A) TIPO DE MEDIO: Disquete
- 25 (B) ORDENADOR: IBM PC compatible
- (C) SISTEMA OPERATIVO: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Versión #1.25 (EPO)

30 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 1:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 25 pares de bases
- 35 (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal
- 40 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (iii) ANTI-SENTIDO: NO
- 45 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEC ID NO: 1:

ACTGGATAGT GGTGCGAGC ATCTA 25

50 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 2:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 25 pares de bases
- 55 (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal
- 60 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (iii) ANTI-SENTIDO: NO
- 65 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 2:

CTTCTGAATA GTGGTTGCGA GCATCT 26

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 3:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 25 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANT-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 3:

GGGTGCATGA CAACAAAGTT GGCCA 25

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 4:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 24 pares de basta

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 4:

GACTTGTTCC AGGTGTTGTC CCAC 24

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 5:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(a) LONGITUD: 2.1 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNC

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 5:

CGGCTAGCGG TGGCGTGTTC T 21

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 6:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LQNCIITUD: 26 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

ES 2 323 161 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

5 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 6:

10 CAAQAGCAAA TGATTGCCAG ACACAC 26

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 7:

15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

20 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

25 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 7:

30 GAGGGGTTCC CGTCTGTAGT G 21

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 8:

35 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 22 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

40 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

45 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 8:

50 TGAGGGGTTT TCGTCTGTAG TG 22

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 9:

55 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

60 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

65 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

ES 2 323 161 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 9:

CACTCGGTCG ATCCGTGTGG A 21

5 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 10:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 10 (A) LONGITUD: 21 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
(D) TOPOLOGÍA: lineal

15 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

20 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 10:

TGGGTCCGTC CGTGTGGAGT C 21

25 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 11:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 30 (A) LONGITUD: 20 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
(D) TOPOLOGÍA: lineal

35 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

40 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 11:

GTGGCCGGCG TTCATCGAAA 20

45 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 12:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 50 (A) LONGITUD: 25 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
(D) TOPOLOGÍA: lineal

55 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

60 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 12:

GCATAGTCCT TAGGGCTGAT GCGTT 25

65

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 13:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 25 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
10 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

15 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 13:

GCTGATGCGT TCGTCGAAAT GTGTA 25

20 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 14:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 25 (A) LONGITUD: 23 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
30 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

35 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 14:

CTGATGCGTT CGTCGAAATG TGT 23

40 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 15:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA

- 45 (A) LONGITUD: 22 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
50 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

55 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 15:

TGATGCGTTC GTCGAAATGT GT 22

60 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 16:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 65 (A) LONGITUD: 27 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple

ES 2 323 161 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 16:

GGCTGATGCG TTCGTCGAAA TGTGTAA 27

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 17:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 24 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 17:

ACTAGATGAA CGCGTAGTCC TTGT 24

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 18:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 22 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 18:

TGGACGAAAA CCGGGTGCAC AA 22

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 19:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 38 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

ES 2 323 161 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 19:

GTGTAATTTC TTTTAACT CTTGTGTGA AGTAAGTG 38

5

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 20:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

10

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

15

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

20

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 20:

TGGCCGGCGT GTTCATCGAA A 21

25

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 21:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA

30

(A) LONGITUD: 26 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

35

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

40

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 21:

GCACTTCAAT TGGTGAAGTG CGAGCC 26

45

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 22:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

50

(A) LONGITUD: 19 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

55

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

60

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 22

GCGTGGTCTT CATGGCCGG 19

65

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 23:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA

ES 2 323 161 T3

- (A) LONGITUD: 18 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 23:

ACGCGTGGTC CTTCGTGG 18

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 24:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 22 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 24:

TCGGCTCGTT CTGAGTGGTG TC 22

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 25:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 25:

CTTCTGAATA GTGGTTGCGA GCATCT 26

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 26:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

ES 2 323 161 T3

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

5 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 26:

GATGCGTTTG CTACGGGTAG CGT 23

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 27:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

15 (B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

20 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

25 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 27:

ATGCGTTGCC CTACGGGTAG CGT 23

30 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 28:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 22 pares de bases

35 (B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

40 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

45 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 28:

CGGGCTCTGT TCGAGAATTG TC 22

50 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 29:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 25 pares de bases

55 (B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

60 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

65 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 29:

GGTGTGGACT TTGACTTCTG AATAG 25

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 30:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 30:

CGGCAAAACG TCGGACTGTC A 21

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 31:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 20 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 31:

AACACCCTCG GGTGCTGTCC 20

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 32:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 32:

GTATGCGTTG TCGTTCGCGG C 21

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 33:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 22 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

ES 2 323 161 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

5 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 33:

10 CGTGAGGGGT CATCGTCTGT AG 22

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 34:

15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

20 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

25 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 34:

30 TGGTGTGCTG CGTGATCCGA T 21

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 35:

35 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 26 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

40 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

45 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 35:

50 TGAATGTTTCG TGGATGAACA TTGATT 26

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 36:

55 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

60 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

65 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

ES 2 323 161 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 36:

CACTGGTGAT CATTCAAGTC AAG 23

5 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 37:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 33 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

15 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

20 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 37:

TGAATGTTTCG TWATGAACA TTGATTTCTG GTC 33

25 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 38:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 29 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

35 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

40 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 38:

CTCTTTCACT GGTGATCATT CAAGTCAAG 29

45 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 39:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 31 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

55 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

60 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 39:

CAAGTAACCG AGAATCATCT GAAAGTGAAT C 31

65

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 40:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 36 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- 10 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

15 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 40:

AAACAACCTT TACTTCGTAG AAGTAAATTG GTTAAG 36

20

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 41:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 25 (A) LONGITUD: 32 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- 30 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

35 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 41:

TGAGAGGTTA GTACTTCTCA GTATGTTTGT TC 32

40

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 42:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 45 (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- 50 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

55 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 42:

AGGCACTATG CTTGAAGCAT CGC 23

60

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 43:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 65 (A) LONGITUD: 38 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple

ES 2 323 161 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 43:

GTAGCATAA ATAGGTAAC TTTATGACA CAAGTAAC 38

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 44:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 36 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 44:

AGTTAGCATA AGTAGTGTA CTATTTATGA CACAAG 36

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 45:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 26 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 45:

GGAAGAAGCC TGAGAAGGT TCTGAC 26

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 46:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 33 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

ES 2 323 161 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 46:

GCATTATAT GTAAGAGCAA GCATTCTATT TCA 33

5 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 47:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 10 (A) LONGITUD: 22 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

15 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

20 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 47:

GAGTAGCGTG GTGAGGACGA GA 22

25 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 48:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 30 (A) LONGITUD: 26 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

35 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

40 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 48:

GGATAACTGT CTTAGGACGG TTTGAC 26

45 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 49:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 50 (A) LONGITUD: 30 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

55 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

60 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 49:

ATCGGTGGTA AATTAAACCC AAATCCCTGT 30

65 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 50:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

ES 2 323 161 T3

(A) LONGITUD: 30 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 50:

CAGTTCTGAA AGAACATTTC CGCTTCTTTC 30

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 51

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 30 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 51:

CACCCATTAA TTTTTCGGT GTTAAAACCC 30

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 52:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 31 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 52:

CAAACTGAA AACGACAATC TTTCTAGTTC C 31

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 53:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 30 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

ES 2 323 161 T3

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

5 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 53:

TACCAAGCAA AACCGAGTGA ATAAAGAGTT 30

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 54:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

15 (B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

20 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

25 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 54:

CAGAAGATGC GGAATAACGT GAC 23

30 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 55:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 26 pares de bases

35 (B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

40 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

45 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 55:

AACGAAGCCG TATGTGAGCA TTTGAC 26

50 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 56:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 31 pares de bases

55 (B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

60 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

65 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 56:

GAACGTAACT TCATGTTAAC GTTTGACTTA T 31

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 57:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 27 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 57:

GCTTAAGTGC ACAGTGCTCT AAACCTGA 27

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 58:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 27 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 58:

CACGGTAATT AGTGTGATCT GACGAAG 27

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 59:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 22 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 59:

CGTGCCGCCT TCGTTTCTCT TT 22

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 60:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 22 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

ES 2 323 161 T3

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 60:

TTGCTTCGG GGTGGATCTG TG 22

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 61:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 28 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 61:

CAAACTGAC TTACGAGTCA CGTTTGAG 28

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 62:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 25 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 62:

GATGTATGCT TCGTTATTCC ACGCC 25

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 63:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

ES 2 323 161 T3

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 63:

5 GGTCAAACCT CCAGGGACGC C 21

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 64:

10 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 24 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

15 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

20 (ii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 64:

25 GCGGTAATGT GTGAAAGCGT TGCC 24

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 65:

30 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 18 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

35 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

40 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 65:

45 TCCCTTGTGG CCTGTGTG 18

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 66:

50 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 19 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

55 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

60 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 66:

65 TCCTTCATCG GCTCTCGA 19

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 67:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 18 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- 10 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

15 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 67:

GATGCCAAGG CATCCACC 18

20 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 68:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 25 (A) LONGITUD: 19 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- 30 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

35 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 68:

CCTCCCACGT CCTTCATCG 19

40 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 69:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 45 (A) LONGITUD: 22 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- 50 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

55 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 69:

AAGGTTTCTG ACTAGGTTGG GC 22

60 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 70:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 65 (A) LONGITUD: 22 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple

ES 2 323 161 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 70:

GGTGAAGTGC TTGCATGGAT CT 22

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 71:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 71:

ACCTGTGAGT TTTCGTTCTT CTC 23

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 72:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 24 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 72:

CTATTTGTTT AGTTTTGAGA GGTT 24

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 73:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

ES 2 323 161 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 73:

ATTTTCCGTA TCAGCGATGA TAC 23

5
(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 74:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 10 (A) LONGITUD: 22 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
(D) TOPOLOGÍA: lineal

15 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

20 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 74:

ACGAAGTAAA GGTGTGTTTT CT 22

25
(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 75:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 30 (A) LONGITUD: 25 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
(D) TOPOLOGÍA: lineal

35 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

40 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 75:

GAGAGGTTAC TCTCTTTTAT GTCAG 25

45
(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 76:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 50 (A) LONGITUD: 275 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
(D) TOPOLOGÍA: lineal

55 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

60 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 76:

65

ES 2 323 161 T3

	AAGGAGCACC ACGAAAACGC CCCAACTGGT GGGGCGTAGG CCGTGAGGGG TTCTTGCTCTG	60
	TAGTGGGCGA GAGCCGGGTG CATGACAACA AAGTTGGCCA CCAACACACT GTTGGGTCCT	120
5	GAGGCAACAC TCGGACTTGT TCCAGGTGTT GTCCACCGC CTTGGTGGTG GGGTGTGGTG	180
	TTTGAGAACT GGATAGTGGT TGCGAGCATC AATGGATACG CTGCCGGCTA GCGGTGGCGT	240
10	GTTCTTTGTG CAATATTCTT TGGTTTTTGT TGTGT	275

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 77:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 278 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 77:

	AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CCCCAACTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCGTCT	60
	GTAGTGGACG GGGGCCGGNT GCGCAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT	120
	GAGACAACAC TCGGTCCGTC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT	180
35	TGAGTATTGG ATAGTGTTG CGAGCATCTA GATGAGCGCA TGGTCTTCGT GGCCGGCGTT	240
	CATCGAAATG TGTAATTCT TCCTTAACTC TTGTGTGT	278

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 78:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 278 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 78:

	AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CCCCAACTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCGTCT	60
	ATAGTGGACG GGGGCCGGT GCGCAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT	120
	AAGACAACAC TCGGTCCGTC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT	180
60	AGAGTATTGG ATAGTGTTG CGAGCATCTA GATGAGCGCA TGGTCTTCGT GGCCGGCGTT	240
65	ATCGAAATG TGTAATTCT TTTTAACTC TTGTGTGT	278

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 79:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 280 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 79:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCGTCT    60
GTAGTGGACG GGGCCCGGNT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT    120
GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT    180
TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAGCGCA TAGTCCCTGT GGCTGATGCG    240
CTCGTCGAAA TGTGTAATT TTTCTTTGGT GTNTGTGTGT    280
    
```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 80:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 281 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 80:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA TCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT    60
GTAGTGGACG AAAACCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT    120
GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT    180
TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAGCGCG TAGTCCTTTG TGGCTGATGC    240
GTTTCATCAA ATGTGTAATT TCTTTTGGG TTTNIGTGTG T    281
    
```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 81:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 280 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

ES 2 323 161 T3

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 81:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCCTCT    60
TAGTGAGACG GGGGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT    120
GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGT    180
TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAGCGCA TAGCCCTTGC GGCTGATGCG    240
TTCGNCGAAA TGTGTAATTT CTTCTCTGGT TTCTGTGTGT    280

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 82:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 282 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 82:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT    60
TAGTGAGACG GNAGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT    120
GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGT    180
TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAGCGCG TAGTCCTTCG TGGCTGATGC    240
GTTTCATCGAA ATGTGTAATT TCTTCTTTGG TTTTGGGTGT GT    282

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 83:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 282 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 83:

ES 2 323 161 T3

	AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCCTCT	60
	GTAGTGGACG GGGGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATCGC CAGACACACT ATTGGGCCCT	120
5	GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT	180
	TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAGCGCA TAGTCCTTTG GGGCTGATGT	240
10	GTTTCATCAA AATGTGTAAT TTCTTTTNG GTTTTNGTGT GT	282

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 84:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 281 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: simple
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (iii) ANTI-SENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 84:

	AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT	60
	GTAGTGGACG GGAGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT	120
	GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT	180
35	TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAGCGCG TAGTCCTTCG TGGCTGATGC	240
	GTTTCATTGAA ATGTGTAATT TCTTCTCTGG TTTTGTGTG T	281

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 85:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 280 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: simple
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (iii) ANTI-SENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 85:

	AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCCTCT	60
	GTAGTGGACG GGGGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT	120
60	GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT	180
	TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAGCGCA TAGTCCTTGT GGCTGATGCG	240
65	CTCGTCGAAA TGTGTAATTT CTCTTTTGGT TTTTGTGTGT	280

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 86:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 282 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 86:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCCCCTCT    60
GTAGTGGACG GGGGCCGGGT GCGCAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT    120
GAGACAACAC TCGGTGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGTGTGT    180
TTGAGTATTG GATAGTGGTT CCGAGCATCT AGATGAGCGC GTAGTCCTTG TGGCTGATGC    240

GTTCTGTCGAA ATGTGTAATT TCTTCTTTGG GTTTTGTGT GT                                282

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 87:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 281 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 87:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CCCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT    60
GTAGTGGACG GNAGCCGGNT GCGCAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT    120
GAGACAACAC TCGGNCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTNGTGT    180
TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGGGCGCG TAGTCCTTTG TGA CTGATGC    240
GTTTCATCAA ATGTGTAATT TCTTTTTTGN NTTTNGTGTG T                                281

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 88:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 281 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

ES 2 323 161 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 88:

```

10      AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT      60
      GTAGTGGACG GGAACCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT      120
15      GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG      180
      TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAGCGCA TAGTCCTTTG TGGCTGACGC      240
      GTTCATCGAA ATGTGTAATT TCTTCTTTGG TTTTGTGTG T      281

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 89:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 280 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 89:

```

40      AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGANGG GTTCCCGTCT      60
      GTAGTGGACG GGGGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT      120
      GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTG      180
45      TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAGCGCA TAGTCCTTAG GGCTGATGCG      240
      TTCGTCGNA A TGTGTAATTT CTTCTTTGGT TTTTGTGTG      280

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 90:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 282 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 90:

ES 2 323 161 T3

	AAGGAGCACC ACGAAAAGCA TCCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT	60
	GTAGTGGACG AAAACCGGGT GCACAACAGC AAATAATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT	120
5	GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGTGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGT	180
	TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAACGCG TAGTCCTTCG TGGCTGACGT	240
10	GTTCATCGAA ATGTGTAATT TCTTNTNTTA ACTCTTGTGT GT	282

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 91:

- 15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 280 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: simple
 - 20 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- 25 (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (iii) ANTI-SENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 91:

	AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CCCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCCTCT	60
	GTAGTGGACG GGAGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT	120
30	GAGACAACAC TCGGTCAGTC CGTGTGGTGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGT	180
35	TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAACGCG TAGTCCTTGT GACTGACGTG	240
	TTCATCGAAA TGTGTAATTT CTTTCTAAC TCTTGTGTGT	280

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 92:

- 45 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 281 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: simple
 - 50 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- 55 (iii) ANTI-SENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 92:

	AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT	60
	GTAGTGGACG AAAGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT	120
60	GAGACAACAC TCGGTCGAAC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGT	180
65	TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAACGCG TGGTCTTCAT GGCCGGCGTG	240
	TTCATCGAAA TGTGTAATAT CTTCTCTGGT TTTCGGTGTG T	281

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 93:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 280 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 93:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT    60
GTAGTGGACG AAAACCGGNT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT    120
GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT    180
TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAACGCG TGGTCTTCAT GGCCGGCGTG    240
TTCATCGAAA TGTGTAATTT CTTTTTNAC TCTTGTGTGT    280

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 94:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 280 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(i) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 94:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT    60
GTAGTGGACG AAAGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT    120
GAGACAACAC TCGGTCGAAC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT    180
TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAACGCG TGGTCTTCAT GGCCGGCGTG    240
TTCATCGAAA TGTGTAATTT CTTCTTTGGT TTTNGTGTGT    280

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 95:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 281 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

ES 2 323 161 T3

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 95:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT    60
GTAGTGGACG AAAACCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT    120
GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTTGAGT CCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT    180
TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAACGCG TAGTCCTTCG NNGNCNGCGT    240
GTTTCATCGAA ATGTGTAATT TCTNTTNTAA CTCTNGTGTG T                        281

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 96:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 281 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 96:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA TCCCAATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT    60
GTAGTGGACG AAAACCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT    120
GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTTGAGT CCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT    180
TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAACGCG TAGTCCTTCG GGGCCGGCGT    240
GTTTCATCGAA ATGTGTAATT TCTTTTNTAA CTCTTGTGTG T                        281

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 97:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 280 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 97:

ES 2 323 161 T3

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTGC GA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT      60
GTAGTGGACG AAAACCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT      120
GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT      180
TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAACGCG TGGTCTTCAT GGCCGGCGTG      240
TTCATCGAAA TGTGTAATTT CTTTTTTAAC TCTTGTGTGT      280

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 98:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 280 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 98:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTGC GA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT      60
GTAGTGGACG AAAACCGGGT GCACAACAGN AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT      120
GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT      180
TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAACGCG TGGTCTTCAT GGCCNGCGTG      240
TTCATCGAAA TGTGTAATTT CTTTTTTAAC TCTTGTGTGT      280

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 99:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 280 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 99:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTTCAATTGG TGAAGTGC GA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT      60
GTAGTGGACG AAAACCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT      120
GAGACAACAC TCGGTCGATC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGTT      180
TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GATGAACGCG TGGTCTTCAT GGCCGGCGTG      240
TTCATCGAAA TGTGTAATTT CTTTTTTAAC TCTTGTGTGT      280

```

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 100:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 281 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 100:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CCCCAACTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTCCTCGCCT      60
GTAGTGGGCG GGGGCCGGGT GCACAACAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT      120
GAGGCAACAC TCGGCTCGTT CTGAGTGGTG TCCCTCCATC TTGGTGGTGG GGTGTGGTGT      180
TTGAGTATTG GATAGTGGTT GCGAGCATCT AAACGGATGC GTGGCCGGCA ACGGTGGCGT      240
GTTCTGTGAA ATGTGTAATT TCTTTTTTGG TTTTGTGTG T                                281
    
```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 101:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 274 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 101:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA TCCCAACAAG TGGGGTGCAA NCCGTGAGGG GTTCTCGTCT      60
GTAGTGGACG AAAGCCGGGT GCACGACAAC AAGCAAAGCC AGACACACTA TTGGGTCCTG      120
AGGCAACACT CGGGCTCTGT TCGAGAGTTG TCCCACCATC TTGGTGGTGG GGTGTGGTGT      180
TTGAGAATTG GATAGTGGTT GCGAGCATCA AATGGATGCG TTGCCCTACG GGTAGCGTGT      240
TCTTTTGTGC AATTTTATTC TTTGGTTTTT GTGT                                274
    
```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 102:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 293 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

ES 2 323 161 T3

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

5 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 102:

	AAGGAGCACC ATTTCCAGT CGATGAACTA GGGAAACATA AGTAGGCATC TGTAGTGGAT	60
10	ATCTACTTGG TGAATATGTT TTGTAAATCC TGTCACCCC GTGGATGGGT AGTCGGCAAA	120
	ACGTCGGACT GTCATAAGAA TTGAAACGCT GGCACACTGT TGGGTCCTGA GGCAACACGT	180
	TGTGTTGTCA CCCTGCTTGG TGGTGGGGTG TGGACTTTGA CTTCTGAATA GTGGTTGCGA	240
15	GCATCTAAAC ATAGCCTCGC TCGTTTTTGA GTGGGGCTGG TTTTGCAATT TTA	293

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 103:

20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 296 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

25 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

30 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 103:

35	AAGGAGCACC ATTTCCAGT CGGATGAACT AGGGAACATA AAGTAGGCAT CTGTAGTGGG	60
	TATCTACTTG GTGAATATGT TTTGTAAATC CTGTCCACCC CCGTGGATGG GTAGTCGGCA	120
40	AAACGTCGGA CTGTCATAAG AATTGAAACG CTGGCACACT GTTGGGTCCT GAGGCAACAC	180
	GTTGTGTTGT CACCCTGCTT GGTGGTGGGG TGTGGACTTT GACTTCTGAA TAGTGGTTGC	240
	GAGCATCTAA ACATAGCCTC GCTCGTTTTT GAGTGAGGCT GGTTTTTGCA ATTTTA	296

45 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 104:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

50 (A) LONGITUD: 274 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

55 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

60 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 104:

65

ES 2 323 161 T3

	AAGGAGCACC ACGAAGAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTCATCGTCT	60
5	GTAGTGGACG AAGACCGGGT GCACGACAAC AAGCTAAGCC AGACACACTA TTGGGTCCTG	120
	AGGCAACACC CTCGGGTGCT GTCCCCCAT CTTGGTGGTG GGGTGTGGTG TTTGAGAATT	180
	GGATAGTGGT TCGAGCATC AAAATGTATG CGTTGTCGTT CTCGGCAACG TGTTCTTTT	240
10	GTGCAATTTA TTCTTTGGTT TTTGTAGTGT TTGT	274

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 105:

- 15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 278 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - 20 (C) TIPO DE CADENA: simple
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
 - (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
 - 25 (iii) HIPOTÉTICA: NO
 - (iii) ANTI-SENTIDO: NO
 - (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 105:

	AAGGAGCACC ACGAAGAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGNGAGGG GTCATCGTCT	60
	GTAGTGGACG AAGACTGGGT GCACGACAAC AAAGCAAGCC AGACACACTA TTGGGTCCTG	120
35	AGGCAACACC CTCGGGTGCT GCCCCCTCCAT CTTGGTGGTG GGGTGTGGTG TTTGAGAACT	180
	GGATAGTGGT TCGAGCATC AAAAATGTAT GCGTTGTCGT TCGCGACAAC GTGTTCTTTT	240
	TGTGCAATTT TAATTCYTTT GGTITTGGTA GTGTTTGT	278

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 106:

- 45 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 276 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: simple
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
 - 50 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
 - (iii) HIPOTÉTICA: NO
 - 55 (iii) ANTE-SENTIDO: NO
 - (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 106:

	AAGGAGCACC ACGAGAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCAA GCCGTGAGGG GTCATCGTCT	60
60	GTAGTGGACG AAGACCGGGT GCACGACAAC AAGCAAAGCC AGACACACTA TTGGGTCCTG	120
	AGGCAACACC CTCGGGTGCT GTCCCCCAT CTTGGTGGTG GGGTGTGGTG TTTGAGAACT	180
	GGATAGTGGT TCGAGCATC AAAATGTATG CGTTGTCGTT CGCGGCAACG TGTTCTTTT	240
65	GTGCAATTTT TATTCTTTGG TTTTGTAGT GTTTGT	276

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 107:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 277 pares de bases
 (B) TIPO: ácido nucleico
 (C) TIPO DE CADENA: simple
 10 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

15 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 107:

```

20  AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CCCCAATTGG TGGGGTGCAA GCCGTGAGGG GTTCCCGCCT      60
    GTAGTGGGCG GGGCCGGGTG CGCAACAGCA AATGATTGCC AGACACACTA TTGGGCCCTG      120
    AGGCAACACT CGGATCGATT GAGTGCTTGT CCCCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGT      180
25  TGAGAACTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA AATGAACGCA CTGCCGATGG TGGTGTGTTC      240
    GTTTTG7GTA ATTTTATTCT TTGGTTTTTG TGTITGT      277
  
```

30 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 108:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 35 (A) LONGITUD: 282 pares de bases
 (B) TIPO: ácido nucleico
 (C) TIPO DE CADENA: simple
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

40 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

45 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 108:

```

50  AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCCAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTNAGGG GTTCTCGTCT      60
    GTAGTGGATG GCAGCCGGGT GCACANCAGC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT      120
    GAGACAACAC TCGGTCAGTC CGTGTGGAGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGNGTT      180
    TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGANCATCTA GATGAACGCG TAGTCCTCNG TGGCTGACGT      240
55  GTTCATCAAA ATGTGTAATT TCTTTTANGG GTTTNGGTGT CT      282
  
```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 109:

60 (ii) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 280 pares de bases
 (B) TIPO: ácido nucleico
 65 (C) TIPO DE CADENA: simple
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

ES 2 323 161 T3

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 109:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCGAATTGG TGGGGTGCGA GCCGNGAGGG GTTCTCGCCT      60
GTAGTGGNCG AGGGCCGGAT GCACAACAAC ACATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT      120
GANACAACAC TCGGCCAGTC CGTGTGGTGT CCCGCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGT      180
TGAGTATNGG ATAGTNGTTG NGANCATCTA AACGGCTGCG TNGNCNNGAA CGGTGGCGTG      240
ITCGNTAAAA TGTGTAATTT CTTTNNNGGT TTGGGTGTNT      280

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 110

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 280 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 110:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAGCA CTCGAATTGG TGGGGTGCGA GCCGTGAGGG GTTCTCGCCT      60
GTAGTGGGCG ANGGCCGGGT GCACAACAAC AAATGATTGC CAGACACACT ATTGGGCCCT      120
GAGACAACAC TCGGCCAGTC CGTGTGGTGT CCCNCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGT      180

TGAGTATTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA AANGNTGCG TTGCCGNNAN CNGTGGCGTN      240
ITCGNTAAAA TGTGTAANTT CTTTTNNGGT TTGTGTGTGT      280

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 111:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 471 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 111:

ES 2 323 161 T3

	ATCGAAGATC CCGGCTTCTT CATAAGCTCC CACACGAATT GCTTGATTCA CTGGTTAGAC	60
	GATTGGGTCT GTAGCTCAGT TGGTTAGAGC GCACCCCTGA TAAGGGTGAG GTCGGCAGTT	120
5	CGAATCTGCC CAGACCCACC AATTGTTGGT GTGCTGCGTG ATCCGATACG GGGCCATAGC	180
	TCAGCTGGGA GAGCGCCTGC TTTGCACGCA GGAGGTCAGG AGTTCGATCC TCCTTGGCTC	240
10	CACCATCTAA AACAAATCGTC GAAAGCTCAG AAATGAATGT TCGTGGATGA ACATTGATTT	300
	CTGGTCTTTG CACCAGAACT GTTCTTTAAA AATTCGGGTA TGTGATAGAA GTAAGACTGA	360
	ATGATCTCTT TCACTGGTGA TCATTCAAGT CAAGGTAAAA TTTGCGAGTT CAAGCGCGAA	420
15	TTTTCGGCGA ATGTCGTCTT CACAGTATAA CCAGATTGCT TGGGGTTATA T	471

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 112:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 52D pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - 25 (C) TIPO DE CADENA: simple
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- 30 (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (iii) ANTI-SENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 112:

	ATCGAAGACA TCAGCTTCTT CATAAGTATC CACACGAATT GCTTGATTCA TAGTCGAACG	60
	AATGCTGTAA CGCGACCCGT GTTATAGGTC TGTAGCTCAG TTGGTTAGAG CGCACCCCTG	120
40	ATAAGGGTGA GGTGGCAGT TCAAATCTGC CCAGACCTAC CAATTGCTTG GTCGAGAAGA	180
	ATACGGGGCC ATAGCTCAGC TGGGAGAGCG CCTGCCTTGC ACGCAGGAGG TCAGCGGTTT	240
45	GATCCCGCTT GGCTCCACCA CTCTCTCGTG TTGCGGTGAG TGTAAAGAG TTCAGAAATG	300
	ATGCCGCTTC AGGTTTGTC TGTGTAGTGC TGATTTCTGG TCTTTTGACC GGTACGAAAA	360
	TCGTTCTTTA AAAATTTGGA TATGTGATAG AAGTGACTGA TTAATTGCTT TCACTGGCAA	420
50	TTGATCTGGT CAAGGTAAAA TTTGTAGTTC TCAAGACGCA AATTTTCGGC GAATGTCGTC	480
	TTACCGATTG AGACAGTAAC CAGATTGCTT GGGGTTATAT	520

55 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 113:

- 60 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
 - (A) LONGITUD: 504 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: simple
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
- 65 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- (iii) HIPOTÉTICA: NO

ES 2 323 161 T3

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 113:

```

5      ATCGAAGACA CCGGCTTCGT CATAAGCTCC CACACGAATT GCTTGATTCA CTTGCGAAAAG      60
      GCGATTGGGT TTAGACCCGA GAGTAACGAT TGGGTCTGTA GCTCAGTTGG TTAGAGCGCA      120
10     CCCCTGATAA GGGTGAGGTC GGCAGTTCGA ATCTGCCCAG ACCCACC AAT CGAAGGGGCC      180
      ATAGCTCAGC TGGGAGAGCG CCTGCTTTGC ACGCAGGAGG TCAGCGGTTT GATCCCCTT      240
      GGCTCCACCA TTAACCTCTAG TCGCCGAAAG CTCAGAAATG AGTGTATTACC AGGATGAGGT      300
15     TGATTGCCTG GGTGAACAT TGATTTCTGG ACTTTGCGCC AGAACTGTTT TTTAAAAATT      360
      TGGGTATGTG ATAGAAGTAG ACCGATGTGT TGCTTTCACT GGCAGCATGT CGCGTCAAGG      420
20     TAAAATTTGC GTGTTCTCTA TGCAAATTTT CGGCGAATGT CGTCTTCACG TTATAGACAG      480
      TAACCAGATT GCTTGGGGTT ATAT      504
  
```

25 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 114:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 499 pares de bases

(B) TIPO: Ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: Lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

40 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 114:

```

      ATCGAAGACT TCAGCTTCTT CATAAGTTCC CACACGAATT GCTTGATTCA CTTGCGAAAA      60
45     GCGATTGGGT TGAGACCCGA GAGTGACGAT TGGGTCTGTA GCTCAGTTGG TTAGAGCGCA      120
      CCCCTGATAA GGGTGAGGTC GGCAGTTCGA ATCTGCCCAG ACCCACC AAT TGTCGGGATG      180
      GCCAGTGTCA AATGGGGCCA TAGCTCAGCT GGGAGAGCGC CTGCTTTGCA CGCAGGAGGT      240
50     CAGGAGTTTC ATCTCCTTG GCTCCACCAT CAACTCACGA TCGCTGAAAG CTCAGAAATG      300
      AACATTGGTA GTTCAATGTT GATTTCTGGT CTTTGCGCCA GAACTGTTCT TTTAAAAATT      360
      GGGTATGTGA TAGAAGTGAC TAACAGCGTG TTTCACTGCA CGTTGTTAAT CAAGGCAAAA      420
55     TTTGCGAGTT CAAGCGCGAA TTTTCGGCGA ATGTCGTCTT CACGTTACGA ATCTATAACC      480
      AGATTGCTTG GGGTTATAT      499
  
```

60 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 115:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 468 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

ES 2 323 161 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 115:

```

10      ATCGACGACA TCAGCTGTCT CATAAGCTCC CACACCAATT GCTTGATTCA TTGAAGAAGA      60
      CGATTAGGTT AGCAACCTTC GATTGGGTCT GTAGCTCAGT TGGTTAGAGC GCACCCCTGA      120
15      TAAGGGTGAG GTCGGCAGTT CGAATCTGCC CAGACCCACC AATTGCTGG GGCCATAGCT      180
      CAGCTGGGAG AGCGCCTGCC TTGCACGCAG GAGGTCAGCG GTTCGATCCC GCTTGGCTCC      240
      ACCACCCCGC TTGCCAGTTT GTCAAAGCTT AGAAATGAAT ATTCGCGTCG AATATTGATT      300
20      TCTCAACTTT ATCAGAATCG TTCTTTAAAA ATTTGGGTAT GTGATAGAAA GATAGACTGG      360
      ACAGCACTTT CACTSGTGTG TGTTCAAGGCT AAGGTAAAT TTGTGAGTAA TTACAAGTTT      420
      TCGGCGAATG TTGTCTTCAC AGTATAACCA GATTGCTTGG GGTATATAT      468

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 116:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 246 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 116:

```

45      TAAGGAAAAG GAAACCTGTG AGTTTTCGTT CTTCTCTGTT TGTTCAAGTTT TGAGAGGTTA      60
      ATTCTTCTCT ATACTGTTTG TTCTTTGAAA ACTAGATAAG AAAGTTAGTA AAGTTAGCAT      120
      AAATAGGTAA CTATTTATGA CACAAGTAAC CGAGAATCAT CTGAAAGTGA ATCTTTTCATC      180
50      TGATTGGAAG TATCATCGCT GATACGAAAA ATCAGAAAAA CAACCTTTAC TTCATCGAAG      240
      TAAATT      246

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 117:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 246 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

ES 2 323 161 T3

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 117:

```

5      CTAAGGAAAA GGAAACCTGT GAGTTTTTCGT TCTTCTCTAT TTGTTTCAGTT TTGAGAGGTT      60
      AGTACTTCTC AGTATGTTTG TTCTTTGAAA ACTAGATAAG AAAGTTAGTA AAGTTAGCAT      120
10     AGATAATTTA TTATTTATGA CACAAGTAAC CGAGAATCAT CTGAAAGTGA ATCTTTTCATC      180
      TGATTGGAAG TATCATCGCT GATACGGAAA ATCAGAAAAA CAACCTTTAC TTCGTAGAAG      240
      TAAATT                                     246

```

15

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 118:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

20

(A) LONGITUD: 246 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

25

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

30

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 118:

```

35     TAAGGAAAAG GAAACCTGTG AGTTTTTCGTT CTTCTCTGTT TGTTTCAGTTT TGAGAGGTTA      60
      TTACTTCTCT GTATGTTTGT TCTTTGAAAA CTAGATAAGA AAGTTAGTAA AGTTAGCATA      120
      AGTAGTGTA CTATTTATGA CACAAGTAAC CGAGAATCAT CTGAAAGTGA ATCTTTTCATC      180
40     TAATTCGACG TATCATCGCT GATACAGACA ATTAGAAAAA CAACCTTTAC TTCGACGAAG      240
      TAAATT                                     246

```

45

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 119:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

50

(A) LONGITUD: 363 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

55

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

60

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 119:

65

ES 2 323 161 T3

	GGCCTATAGC TCAGCTGGTT AGAGCGCACG CCTGATAAGC GTGAGGTCGA TGGTTCGAGT	60
	CCATTTAGGC CCACTTTTTC TTTCTGACAG AAGAAACACT GTATAACCTA TTAAAGGGGC	120
5	CTTAGCTCAG CTGGGAGAGC GCCTGCTTTG CACGCAGGAG GTCAGCGGTT CGATCCCGCT	180
	AGGCTCCACC AAAATTGTTT TTTGAAAAC AGATAAGAAA GTTAGTAAAG TTAGCATAAA	240
	TAGGTAACCTA TTTATGACAC AAGTAACCGA GAATCATCTG AAAGTGAATC TTTTATCTGA	300
10	TTGGAAGTAT CATCGCTGAT ACGAAAAATC AGAAAAACAA CCTTTACTTC ATCGAAGTAA	360
	ATT	363

15 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 120:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 496 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

25 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

30 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 120:

	TAAGGAAAAG GAAACCTGTG AGTTTTCGTT CTTCTCTATT TGTTCAGTTT TGAGAGGTTA	60
	CTCTCTTTTA TGTCAGATAA AGTATGCAAG GCACTATGCT TGAAGCATCG CGCCACTACA	120
35	TTTTTGACGG GCCTATAGCT CAGCTGGTTA GAGCGCACGC CTGATAAGCG TGAGGTCGAT	180
	GGTTCGAGTC CATTTAGGCC CACTTTTTCT TTCTGACATA AGAAATACAA ATAATCTATC	240
	CCTTTTACGG GGCCTTAGCT CAGCTGGGAG AGCGCCTGCT TTGCACGCAG GAGGTCAGCG	300
40	GTTCCGATCCC GCTAGGCTCC ACCAAAATTG TTCTTTGAAA ACTAGATAAG AAAGTTAGTA	360
	AAGTTAGCAT AGATAATTTA TTATTTATGA CACAAGTAAC CGAGAATCAT CTGAAAGTGA	420
45	ATCTTTCATC TGATTGGAAG TATCATCGCT GATACGGAAA ATCAGAAAAA CAACCTTTAC	480
	TTCGTAGAAG TAAATT	496

50 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 121:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 498 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

60 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

65 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 121:

ES 2 323 161 T3

	TAAGGAAAAG GAAACCTGTN AGTTTNCGTN CTTCTCTGTT TGTNCAGTTT TNAGAGGTTA	60
	CTCTCTTTNA TGTCAGATAA AGTACGCACG GCACGTTGCC TTGGGCAAAG AGCCACTACA	120
5	TTATTGACGG GCCTATAGCT CAGCTGGTTA GAGCGCACGC CTGATAAGCG TGAGGTCGAT	180
	GGTTCGAGTC CATTTAGGCC CACTTTTTCT TTCTGACAGA AGAAATCATT TGCACATCCT	240
	ATTAATAAGG GNCCTTAGCT CAGCTGGGAG AGCGCCTGCT TTGCACGCAG GAGGTCAGCG	300
10	GTTTCGATCCC GCTAGGCTCC ACCCAAAATT GTTCTTTGAA AACTAGATAA GAAAGTTAGT	360
	AAAGTTAGCA TAAGTAGTAT AACTATTTAT GACACAAGTA ACCGAGAATC ATCTGAAAGT	420
	GAATCTTTCA TCTAATTGCA CGTATCATCG CTGATACAGA CAATTNGAAA AACAACTTTT	480
15	ACTTCGACGA AGTAAATT	498

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 122:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 229 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (iii) ANTI-SENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 122:

	TAAGGATAAG GATAACTGTC TTAGGACGGT TTGACTAGGT TGGGCAAGCG TTTTTTAAAT	60
35	CTTGTAATTCT ATTCCTTTTG CATTGTTAAG CGTTGTTTCC AAAACATTTA GTTTACGATC	120
	AAGTATGTTA TGTAATAAT ATGGTAACAA GTAAATTCAC ATATAATAAT AGACGTTTAA	180
40	GAATATATGT CTTTAGGTGA TGTAACTTG CATGGATCAA TAATTTACA	229

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 123:

- (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 248 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (iii) ANTI-SENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 123:

	TAAGGATAAG GAAGAAGCCT GAGAAGGTTT CTGACTAGGT TGGGCAAGCA TTTATATGTA	60
	AGAGCAAGCA TTCTATTTCA TTTGTGTTGT TAAGAGTAGC GTGGTCAGGA CGAGACATAT	120
	AGTTTGTGAT CAAGTATGTT ATTGTAAAGA AATAATCATG GTAACAAGTA TATTTACGCG	180
65	ATAATAATAG ACGTTTAAAG GTATTTGTCT TTTAGGTGAA GTGCTTGCAT GGATCTATAG	240
	AAATTACA	248

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 124:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 224 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
10 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

15 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 124:

20 CAAATGGAGT TTTTATTTTT TATTATCTT AAACACCCAT TAATTTTTTC GGTGTTAAAA 60
CCCAAATCAA TGTTTGGTCT CACAACCTAAC ACATTTGGTC AGTTTGTATC CAGTTCTGAA 120
AGAATGTTTT TGAACAGTTC TTCAAACCT GAAAACGACA ATCTTTCTAG TTCCAAAAAT 180
25 AAATACCAAA GGATCAATAC AATAAGTTAC TAAGGGCTTA TGGT 224

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 125:

30 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 252 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
35 (C) TIPO DE CADENA: simple
(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

40 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 125:

45 CTAATGAAGT TTTTACTTTT TTCTTTTCAT CTTTAATAAA GATAAATACT AAACAAAACA 60
TCAAAATCCA TTTATTTATC GGTGGTAAAT TAAACCCAAA TCCCTGTTTG GTCTCACAAC 120
50 TAACATATTT GGTGAGATTG TATCCAGTTC TGAAAGAACA TTCCGCTTC TTCAAACCT 180
GAAAACGACA ATCTTTCTAG TTCCAAATAA ATACCAAAGG ATCAATACAA TAAGTTACTA 240
AGGGCTTATG GT 252

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 126:

60 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 608 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
65 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

ES 2 323 161 T3

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 126:

5	AACGAAAGAT TGACGATTGG TAAGAATCCA CAACAAGTTG TTCTTCATAG ATGTATCTGA	60
	GGGTCTGTAG CTCAGTTGGT TAGAGCACAC GCTTGATAAG CGTGGGGTCA CAAGTTCAAG	120
	TCTTGTGAGA CCCACCATGA CTTTGACTGG TTGAAGTTAT AGATAAAAGA TACATGATTG	180
10	ATGATGTAAG CTGGGGACTT AGCTTAGTTG GTAGAGCGCC TGCTTTGCAC GCAGGAGGTC	240
	AGGAGTTCGA CTCTCCTAGT CTCCACCAGA ACTTAAGATA AGTTCGGATT ACAGAAATTA	300
15	GTAATAAAG ATTGAGATCT TGGTTTATTA ACTTCTGTGA TTTCATTATC ACGGTAATTA	360
	GTGTGATCTG ACGAAGACAC ATTAACTCAT TAACAGATTG GCAAAATTGA GTCTGAAATA	420
	AATTGTTTAC TCAAGAGTTT AGGTTAAGCA ATTAATCTAG ATGAATTGAG AACTAGCAAA	480
20	TTAACTGAAT CAAGCGTTTT GGTATGTGAA TTTAGATTGA AGCTGTACAG TGCTTAAGTG	540
	CACAGTGCTC TAAACTGAAA TGTGAAGTT ACTAAGTTGT AGGTAACATC GACTGTTTGG	600
	GGTTGTAT	608

25

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 127

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

30

(A) LONGITUD: 269 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

35

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

40

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 127:

45	AACGAAAGAT TGACGATTGG TAAGAATCCA CGACAAGTTG TTCTTCATAG ATGTATCTGA	60
	GGGTCTGTAG CTCAGTTGGT TAGAGCACAC GCTTGATAAG CGTGGGGTCA CAAGTTCAAG	120
	TCTTGTGAGA CCCACCATGA CTTTGACTGG TTGAAGTTAT AGAAAAGAAG ATACATAACT	180
50	GATGATGTAA GCTGGGGACT TAGCTTAGTT GGTAGAGCGC CTGCTTTGCA CGCAGGAGGT	240
	CAGGAGTTCG ACTCTCCTAG TCTCCACCA	269

55

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 128:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

60

(A) LONGITUD: 249 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

65

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

ES 2 323 161 T3

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 128:

5	AACGAAAGAT TGATGGCCGG TAAGAATCCA CAACAAGTTG TTCTTCGAAG ATGTATCTGA	60
	GGGTCTGTAG CTCAGTTGGT TAGAGCACAC GCTTGATAAG CGTGGGGTCA CAAGTTCAAG	120
10	TCTTGTGAGA CCCACCAAAT CTGAAAGATA TGTCGTCAT TATGATTAAA GCTGGGGACT	180
	TAGCTTAGTT GGTAGAGCGC CTGCTTTGCA CGCAGGAGGT CAGGAGTTCG ACTCTCCTAG	240
	TCTCCACCA	249

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 129:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 283 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 129:

35	AACGAAAGAT TGACGATTGG TAAGAATCCA CAACAAGTTG TTCTTCATGA CGATGTATCT	60
	GAGGGTCTGT AGCTCAGTTG GTTAGAGCAC ACGCTTGATA AGCGTGGGGT CACAAGTTCA	120
	AGTCTTGTCA GACCCACCAA ATCTGACTAA CAAGCATTAT TAAATGCTGA ATACAGAAAA	180
40	ACAGAGACAT TGAATTATTG ATAAGCTGGG GACTTAGCTT AGTTGGTAGA GCGCCTGCTT	240
	TGCACGCAGG AGGTCAGGAG TTCGACTCTC CTAGTCTCCA CCA	283

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 130:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 283 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 130:

ES 2 323 161 T3

	AACGAAAGAT TGGTGACCGG TAAGAATCCA CAACAAGTTG TTCTTCGAAG ATGTATCTGA	60
	GGGTCTGTAG CTCAGTTGGT TAGAGCACAC GCTTGATAAG CGTGGGGTCA CAAGTTCAAG	120
5	TTCTTGTCAGA CCCACCACTA CTGACGAAGT GATGAATAAT CACAAGCTGC TAGATGAAAA	180
	GATATGTCGT TCATTATGAT TAAAGCTGGG GACTTAGCTT AGTTGGTAGA GCGCCTGCTT	240
10	TGCACGCAGG AGGTCAGGAG TTCGACTCTC CTAGTCTCCA CCA	283

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 131:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 808 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 131:

	TAAGGAAGAT CGAGAATTGG AAAGAGGTCG GATTATCCG GATGATCCTT CTCCATCTTA	60
	TTAGAACATA GATCGCAGGC CAGTCAGCCT GACGATCGCT TGCAGGCGTG CCGCCTTCGT	120
	TTCTCTTTCT TCATTGTTCA TTGCTCACGG GCCGTACCGC AGCTGACGCT GCTGGCCCTG	180
35	CGCAGGCGCG GCCCATCAGG GCCGACGGCC GGTCCGCCCTT GCNAAGCTTC GCTTCGGGGT	240
	GGATCTGTGG ATCGCGTAGT AGCGTTTGCG TCGGTATCTG GGCTGTAGC TCAGTTGGTT	300
	AGAGCACACG CTTGATAAGC GTGGGGTCGG AGGTTCAAGT CCTCCCAGGC CCACCAAGTT	360
40	ACTTGATGAG GGGCCGTAGC TCAGCTGGGA GAGCACCTGC TTTGCAAGCA GGGGGTCGTC	420
	GSTTCGATCC CGTCCGGCTC CACCATCATG TTGGTGTGTA GACGGATATT GGCAATCAAC	480
	AAAAGAAAGA AACAAAGTTT CGGACTNTTA CGAAAGTCTG CCTGTTCTGT ATGAAATCGT	540
45	GAAGACAAGA TGTAATCGGA TCAACTGAAG AGTTGATGTC GCAAGAAGCT TGCTCAAGCC	600
	TTGCATAATG ATTGATGTGT TTAACCGCCA TCACCGATTG TATCTCGAGA AGCTGGTCTT	660
50	TCTGCTGATA CTGTTGAAAC GAGCATTTGC AGTCGAATGG CAACATTCCG CGTCGCATAA	720
55	TGCGGCTTTA ACAGCTGAGT TTTGATGGAT ATTGGCAATG AGAGTGATCA AGTGTCTTAA	780
	GGGCATTGGT GGATGCCTTG GCATGCAC	808

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 132:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 808 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

ES 2 323 161 T3

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

5 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 132:

10	TAAGGAGGAT CGAGAATTGG AAAGAGGCCG GATTATCCG GATGATCCTT CTCCATCTTA	60
	TTAGAACATA GATCGCAGNC CAGTCAGCCT GACGATCGCT TGCAGGCGTG CCGCCTTCGT	120
	TTCTCTTTCT TCATTGTTGA TTGCTCACGG GCCGTACCGC AGCTGACGCT GCTGGCCCTG	180
15	CGCAGGCGCG GNCCATCAGG GCCGACGGCC GGTGCGCCTT GCGAAGCTTC GCTTCGGGGT	240
	GGATCTGTGG ATCGCGTAGT AGCGTTTGCG TCGGTATCTG GGCTTGTAGC TCAGTTGGTT	300
	AGAGCACACG CTTGATAAGC GTGGGTCGG AGGTTCAAGT CCTCCCAGGC CCACCAAGTT	360
20	ACTTGATGAG GGGCCGTAGC TCAGCTGGGA GAGCACCTGC TTTGCAAGCA GGGGGTCGTC	420
	GGTTCGATCC CGTCCGGCTC CACCATCATG TTGGTGTGA GACGGATATT GGCAATCAAC	480
	AAAAGAAAGA AACAAAGTTG CGGACTNTTA CGAAAGTCTG CCTGTTCTGT ATGAAATCGT	540
25	GAAGAGAAGA TGTAATCGGA TCAACTGAAG AGTTGATGTC GCAAGAAGCT TGCTCAAGCC	600
	TTGCATAATG ATTGATGTGT TTAACCGCCA TCACCGATTG TATCTCGAGA AGCTGGTCTT	660
30	TCTGCTGATA CTGTTGAAAC GAGCATTTGC AGTCGAATGG CAACATTCCG CGTCGCATAA	720
	TGCGGCTTTA AGAGCTGAGT TTTGATGGAT ATTGGCAATG AGAGTGATCA AGTGTCTTAA	780
	GGGCATTGGT GGATGCCTTG GCATGCAC	808
35		

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 133:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

40 (A) LONGITUD: 353 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

45 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

50 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 133:

55	CCTTAAAGAA CTGTTCTTTG CAGTGCTCAC ACAGATTGTC TGATGAAAAG TAAATAGCAA	60
	GGCGTCTTGC GAAGCAGACT GATACGTCCC CTTCGTCTAG AGGCCAGGA CACCGCCCTT	120
	TCACGGCGGT AACAGGGGTT CGAATCCCCT AGGGGACGCC ACTTGC GCGG TAATGTGTGA	180
60	AAGCGTTGCC ATCAGTATCT CAAAAGTGAC TTACGAGTCA CGTTTGAGAT ATTTGCTCTT	240
	TAAAAATCTG GATCAAGCTG AAAATTGAAA CACAGAACAA CGAAAGTTGT TCGTGAGTCT	300
65	CTCAAATTTT CGCAACACGA TGATGAATCG TAAGAAACAT CTTCGGGTTG TGA	353

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 134:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 515 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 134

```

CCTTAAAGAA CTGTTCTTTG CAGTGCTCAC ACAGATTGTC TGATGAAAAA CGAGCAGTAA      60
AACCTCTACA GGCTTGTAGC TCAGGTGGTT AGAGCGCACC CCTGATAAGG GTGAGGTCGG      120
TGGTTCAAGT CCACTCAGGC CTACCAAATT TTCCCTGAAT ACTGCGTTGT GAAATAACTC      180
ACATACTGAT GTATGCTTCG TTATTCCACG CCTTGTCTCA GGAAAAATTA TCGGTAAAGA      240
GGTTCGACT ACACGATGGG GCTATAGCTC AGCTGGGAGA GCGCCTGCTT TGCACGCAGG      300
AGGTCTGCGG TTCGATCCCG CATAGCTCCA CCATATCGTG AGTGTTTACG AAAAAATACT      360
TCAGAGTGTA CCTGAAAGGG TTCACTGCGA AGTTTTGCTC TTTAAAAATC TGGATCAAGC      420
TGAAAATTGA AACACAGAAC AACGAAAGTT GTTCGTGAGT CTCTCAAATT TTCGCAACAC      480
GATGATGAAT CGTAAGAAAC ATCTTCGGGT TGTGA      515
    
```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 135:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 353 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ED NO: 135:

```

CCTTAAAGAA GCGTACTTTG CAGTGCTCAC ACAGATTGTC TGATGAAAAG TAAATAGCAA      60
GGCGTCTTGC GAAGCAGACT GATACGTCCC CTTCGTCTAG AGGCCCAGGA CACCGCCCTT      120
TCACGGCGGT AACAGGGGTT CGAATCCCTT AGGGGACGCC ACTTGCGCGG TAATGTGTGA      180
AAGCGTTGCC ATCAGTATCT CAAAACGTAC TTACGAGTCA CGTTTGAGAT ATTGCTCTT      240
TAAAAATCTG GATCAAGCTG AAAATTGAAA CACAGAACAA CGAAAGTTGT TCGTGAGTCT      300
CTCAAATTTT CGCAACACGA TGATGAATCG TAAGAAACAT CTTCGGGTTG TGA      353
    
```

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 136:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 481 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
10 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ii) HIPOTÉTICA: NO

15 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 136:

```

20 CCTTAAAGAA CTGTTCTTTG AAGTGCTCAC ACAGATTGTC TGATGAAAAA CGAGCAGTAA      60
AACCTCTACA GGCTGTAGC TCAGGTGGTT AGAGCGCACC CCTGATAAGG GTGAGGTCGG      120
TGGTTCAGGT CCACTCAGGC CTACCAAATT TTCCCTGAAT ACTGCGTTGT GAAATAACTC      180
25 ACATACTGAT GTATGCTTCG TTATTCCACG CCTTGTCTCA GGAAAAATTA TCGGTAAAGA      240
GGTTCTGACT ACACGATGGG GCTATAGCTC AGCTGGGAGA GCGCCTGCTT TGCACGCAGG      300
AGGTCTGCGG TTCGATCCCG CATAGCTCCA CCATCTCGTG AGTGTTTACG AAAAAATACT      360
30 TCAGAGTGTA CCTGAAAGGG TTCACTGCGA AGTTTTGCTC TTTAAAAATC TGGATCAAGC      420
TGAAAATTGA AACACAGAAC AACGAAAGTT GTTCGTGAGT CTCTCAAATT TTCGCAACAC      480
G                                          481
35

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 137:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 40 (A) LONGITUD: 392 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
45 (C) TIPO DE CADENA: simple
(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

50 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 137:

```

55 CCTTAAAGAA GCGTACTTTG AAGTGCTCAC ACAGATTGTC TGATGAAAAG TGAATAGCAA      60
GGCGTCTTGC GATTGAGACT TCAGTGTCCTT CTTCGTCTAG AGGCCAGGA CACCGCCCTT      120
TCACGGCGGT AACAGGGGT CCAATCCCTT AGGGGACGCC AGCGTTCAA CTGATGAGGT      180
60 CAAACCTCCA GGGACGCCAC TTGCTGTTT GTGAGTGAAA GTCACCTGCC TTAATATCTC      240
AAAACCTGACT TACGAGTCAC GTTTGAGATA TTTGCTCTTT AAAAACTGG ATCAAGCTGA      300
AAATTGAAAC ACAGAACAAAC GAAAGTTGTT CGTGAGTCTC TCAAATTTTC GCAACACGAT      360
65 GATGAATCGT AAGAAACATC TTCGGTGTGT GA                                          392

```

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 138:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 515 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 138:

```

CCTTAAAGAA ACGGTCCTTG AAGTGCTCAC ACAGATTGTC TGATGAAAAA CGAGCAGTAA      60
AACCTCTACA GGCTTGTAGC TCAGGTGGTT AGAGCGCACC CCTGATAAGG GTGAGGTCGG      120
TGGTTCAAGT CCACTCAGGC CTACCAAATT TTCCCTGAAT ACTGCGTTGT GAAATAACTC      180
ACATACTGAT GTATGCTTCG TTATTCCACG CCTTGCTCTCA GGAAAAATTA TCGGTAAAGA      240
GGTCTGACT ACACGATGGG GCTATAGCTC AGCTGGGAGA GCGCCTGCTT TGCACGCAGG      300
AGGTCTGCGG TTCGATCCCG CATAGCTCCA CCACTCTCGTG AGTGTTTACG AAAAAATACT      360

TCAGAGTGTA CCTGAAAGGG TTCACTGCGA AGTTTGTCTC TTTAAAAATC TGGATCAAGC      420
TGAAAATTGA AACACAGAAC AACGAAAGTT GTTCGTGAGT CTCTCAAATT TTCGCAACAC      480
GATGATGAAT CGTAAGAAAC ATCTTCGGGT TGTGA                                  515

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 139:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 365 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 139:

```

CTAAGGATAT ATTCGGAACA TCTTCTTCGG AAGATGCGGA ATAACGTGAC ATATTGTATT      60
CAGTTTGAAG TGTATTATTA ACATTCAAAT ATTTTGTGGT TAAAGTGATA TTGCTTTTGA      120
AAATAAAGCA GTATGCGAGC GCTTGACTAA AAAAAATTGT ACATTGAAAA CTAGATAAGT      180
AAGTAAATA TAGATTTTAC CAAGCAAAAC CGAGTGAATA AAGAGTTTAA AATAAGCTTG      240
AATTCATAAG AAATAATCGC TAGTGTTTGA AAGAACAATC ACAAGATTAA TAACGCGTTT      300
AAATCTTTT ATAAAAGAAC GTAACCTCAT GTTAACGTTT GACTTATAAA AATGGTGGA      360
ACATA                                  365

```

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 140:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 548 pares de bases
 (B) TIPO: ácido nucleico
 (C) TIPO DE CADENA: simple
 10 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

15 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 140:

5	CTAAGGATAT ATTCGGAACA TCTTCTTCAG AAGATGCGGA ATAACGTGAC ATATTGTATT	60
20	CAGTTTGGAA TGTTTATTTA ACATTCAAAT ATTTTTTGGT TAAAGTGATA TTGCTTATGC	120
	GAGCNCCTGA CAATCTATTC TTTTAAAGA AAGCGGTTGT CAGACAATGC ATTAAGAAAA	180
	ATTAAAGCGG AGTTTACTTT TGTAATGAG CATTTGATTT TTTGAAAATA AAGCAGTATG	240
25	CGAGCGCTTG ACTAAAAGA AATTGTACAT TGAAACTAG ATAAGTAAGT AAAATATAGA	300
	TTTTACCAAG CAAAACCGAG TGAATAAAGA GTTTTAAATA AGCTTGAATT CATAAGAAAT	360
30	AATCGCTAGT GTTCGAAAGA AACTCACAA GATTAATAAC GCGTTTAAAT CTTTTTATAA	420
	AAGAAAACGT TTAGCAGACA ATGAGTTAAA TTATTTTAAA GCAGAGTTTA CTTATGTAAA	480
	TGAGCATTTA AAATAATGAA AACGAAGCCG TATGTGAGCA TTTGACTTAT AAAAATGGTG	540
35	GAAACATA	548

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 141:

40 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 471 pares de bases
 (B) TIPO: ácido nucleico
 45 (C) TIPO DE CADENA: simple
 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

50 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 141:

55	CTAAGGATAT ATTCGGAACA TCTTCTTCAG AAGATGCGGA ATAACGTGAC ATATTGTATT	60
	CAGTTTGGAA TGTTTATTTA ACATTCAAAT ATTTTTTGGT TAAAGTGATA TTGCTTATGC	120
	GAGCGCTTGA CAATCTATTC TTTTAAAGA AAGCGGTTGT CAGACAATGC ATTAAGAAAA	180
60	ATTAAAGCGG AGTTTACTTT TGTAATGAG CATTTGATTT TTTGAAAATA AAGCAGTATG	240
	CGAGCGCTTG ACTAAAANGA AATTGTACAT TGAAACTAG ATAAGTAAGT AAAATATAGA	300
	TTTTACCAAG CAAAACCGAG TGAATAAAGA GTTTTGAATA AGCTTGAATT CATAAGAAAT	360
65	AATCGCTAGT GTTCGAAAGA AACTCACAA GATTAATAAC GCGTTTAAAT CTTTTTATAA	420
	AAGAACGTAA CTTTATGTTA ACGTTTGACT TATAAAAATG GTGGAACAT A	471

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 142:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 383 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 142:

20	CTAAGGATAT ATTCCGAACA TCTTCTTCAG AAGATGCGGA ATAACGTGAC ATATTGTATT	60
	CAGNTTTGAA TGTTTATTTA ACATTCAAAA AATGGGCCTA TAGCTCAGCT GGTTAGAGCG	120
	CACGCCTGAT AAGCGTGAGG TCGGTGGTTC GAGTCCACTT AGGCCACCA TTATTTGTAC	180
25	ATTGAAAAC AGATAAGTAA GTAAAATATA GATTTTACCA AGCAAAACCG AGTGAATAAA	240
	GAGTTTAAA TAAGCTTGAA TTCATAAGAA ATAATCGCTA GTGTTGAAA GAACACTCAC	300
	AAGATTAATA ACGCGTTTAA ATCTTTTAT AAAAGAACGT AACTTCATGT TAACGTTTGA	360
30	CTTATAAAAA TGGTGGAAAC ATA	383

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 143:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 351 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 143:

50	CTAAGGATAT ATTCCGAACA TCTTCYTCAG AAGATGCGGA ATAATGTGAC ATATTGTATT	60
	CAGTTTGGAA TGTTTATTTA ACATTCAAAT ATTTTGGT TAAAGTGATA TTGCTTATGC	120
55	GAGCGCTTGA CTA AAAAGAA ATTGTACATT GAAACTAGA TAAGTACGTA AAANTATAGA	180
	TTTACCAAG CAAAACCGAG TGAATAAAGA GTTTTAAATA AGCTTGAATT CATAAGAAAT	240
60	AATCGCTAGT GTTCGAAAGA ACACTCACAA GATTAATAAC GCGTTTAAAT CTTTTATAA	300
	AAGAACGTAA CTTTCATGTTA ACGTTTGACT TATAAAATG GTGGAAACAT A	351

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 144:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

ES 2 323 161 T3

(A) LONGITUD: 263 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 144:

```

CTAAGGATAT ATTCCGAACA TCTTCTACGA AGATGAGGGA ATAACGTGAC ATATTGTATT      60
CAGTTTGTAA TGTATTATAA CATTCAATTTG TACATTGAAA ACTAGATAAG TAAGTAAGAT      120
TTTACCAAGC AAAACCGAGT GAATAGAGTT TTAAATAAGC TTGAATTCAT AAATAATCGC      180
TAGTGTTTCA AAGACNTCCA CAAGATTAAT AACTAGTTTT AGCTATTTAT TTTGAATAAC      240
AATTCAAAAT ATGGTGGGAC ATA                                          263

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 145:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 247 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(ii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 145:

```

AAGGATAAGG AACTGCACAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTGTT GGGCCTTAGC      60
TCAGCTGGGA GAGCGCCTGC TTTGCACGCA GGAGGTCAGC GGTTCGATCC CGCTAGGCTC      120
CATTGGTGAG AGATCACCAA GTAATGCACA TTGAAAATTG AATATCTATA TCAAATAGTA      180
ACAAGAAAAT AAACCGAAAA CGCTGTAGTA TTAATAAAGA GTTTATGACT GAAAGGTCAA      240
AAAATAA                                          247

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 146:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 375 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

ES 2 323 161 T3

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 146

5	AAGGAAATCG AACACGTTA TCGTCTTATT TAGTTTTGAG AGGTCTTGTG GGGCCTTAGC	60
	TCAGCTGGGA GAGCGCCTGC TTNGCACGCA GGAGGTCAGC GGTTCGATCC CGCTAGGCTC	120
10	CATCAGGATA CANTCCTACT AAACCTTAATA CAAGTGAAGT TGAACACGCA ACTCACTTCC	180
	TAGGAAAATA GACAATCTTC GCTTGCTGTC AAGGCACACA TGGTCAGATT CCTAATTTTC	240
	TACAGAAAGT TCGCTAAAGC GAGCGTTGCT TAGTATCCTA TATAATAGTC CATNGAAAAT	300
15	TGAATATCTA TATCAAATTC CACGATCTAG AAATAGATTG TGGAAACGTA ACAAGAAATT	360
	AACCCGNAAA CGCTG	375

20 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 147:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 244 pares de bases

25 (B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

30 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

35 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 147:

40	AAGGATAAGG AACTGCACAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTGTG GGGCCTTAGC	60
	TCAGCTGGGA GAGCGCCTGC TTTGCACGCA GGAGGTCAGC GGTTCGATCC CGCTAGGCTC	120
	CATTGGTGAG AGATCACCAA GTAATGCACA TTGAAAATTG AATATCTATA TCAAATAGTA	180
	ACAAGAAAAT AAACCGAAAC GCTGTAGTAT TAAAAGAGTT TATGACTGAA AGGTCAGAAA	240
45	ATAA	244

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 148:

50 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 284 pares de bases

55 (B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

60 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

65 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 148:

ES 2 323 161 T3

	CTAAGGATAT ATTCGGAACA TCTTCTTACG AAGATGCAGG AATAACATTG ACATATTGTA	60
	TTCAGNTGTG AATGCTCATT GGAGNATTCA TNGCATNATT TGGTNCATTG ACANCTAGAT	120
5	AAGNAAGTAA AATTTATGAT TTTACCAAGC AAAACCGAGT GAATTAGAGT TNTNNAACAA	180
	GCTTTGATTT CAAAAAGAAA TAATCGCTAG TGTTCGAAAG AACACTCACA GATTANTAAC	240
10	ATCTTGGGTT TTCACCCGAC TTGTTCTGTT CGAAAGTCAA AAAA	284

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 149:

15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 246 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

25 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 149:

	AAGGATAAGG AACTGCGCAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTGTT GGGCCTTAGC	60
	TCAGCTGGGA GAGCGCCTGC TTTGCACGCA GGAGGTCAGC GGTTCGATCC CGCTAGGCTC	120
35	CATTGGTGAG AGATCACCAA GTAATGCACA TTGAAAATTG AATATCTATA TCAAATAGTA	180
	ACAAGAAAAT AAACCGAAAA CGCTGTAGTA TTAATAAGAG TTTATGACTG AAAGGTCAAA	240
	AAATAA	246

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 150:

45 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 247 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

55 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 150:

	AAGGATAAGG AACTGCGCAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTGTT GGGCCTTAGC	60
	TCAGCTGGGA GAGCGCCTGC TTTGCACGCA GGAGGTCAGC GGTTCGATCC CGCTAGGCTC	120
	CATTGGTGAG AGATCACCAA GTAATGCACA TTGAAAATTG AATATCTATA TCAAATAGTA	180
65	ACAAGAAAAT AAACCGAAAA CGCTGTAGTA TTAATAAGAG TTTATGACTG AAAGGTGAGA	240
	AAAATAA	247

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 151:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 247 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 151:

```

AAGGAAAAGG AACTGCGCAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTGTC GGGCCTTAGC      60
TCAGCTGGGA GAGCGCCTGC TTTGCACGCA GGAGGTCAGC GGTTCGATCC CGCTAGGCTC      120
CATTTGGTGAG AGATCACCAA GTAATGCACA TTGAAAATTG AATATCTATA TCAAATAGTA      180
ACAAGAAAAT AAACCGAAAA CGCTGTAGTA TTAATAAGAG TTTATGACTG AAAGGTCAGA      240
AAAATAA                                     247

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 152:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 244 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 152:

```

AAGGATAAGG AACTGCGCAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTGTC GG3CCTTAGC      60
TCAGCTGGGA GAGCGCCTGC TTTGCACGCA GGAGGTCAGC GGTTCGATCC CGCTAGGCTC      120
CATTTGGTGAG AGATCACCAA GTAATGCACA TTGAAAATTG AATATCTATA TCAAATAGTA      180
ACAAGAAAAT AAACCGAAAC GCTGTAGTAT TAAAAGAGTT TATGACTCAA AG3TCAGAAA      240
ATAA                                     244

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 153:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 243 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

ES 2 323 161 T3

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

5 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 153:

10	AAGGATAAGG AACTGCGCAT TGGTCTTGTT TAGTCTTGAG AGGTCTTGTT GGGCCTTAGC	60
	TCAGCTGGGA GAGCGCCTGC TTTGCACGCA GGAGGTCAGC GGTTCGATCC CGCTAGGCTC	120
	CATTGGTGAG AGATCACCAA GTAATGCACA TTGAAAATTG AATATCTATA TCAAATAGTA	180
15	ACAAGAAAAT AAACCGAAAC GCTGTAGTAT TAAAAGAGTT TATGACTGAA AGGTCAAAAA	240
	TAA	243

20 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 154:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

25 (A) LONGITUD: 809 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

30 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

35 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 154:

40	TAAGGAAGAT CGAGAATTGG AAAGAGGTCG GATTATCCG GATGATCCTT CTCCATCTTA	60
	TTAGAACATA GATCGCAGGC CAGTCAGCCT GACGATCGCT TGCAGGCGTG CCGCCTTCGT	120
	TTCTCTTTCT TCATTGTTGA TTGCTCACGG GCCGTACCGC AGCTGACGCT GCTGGCCCTG	180
45	CGCAGGCGCG GCCCATCAGG GCCGAACGGC CGGTCGGCCT TGCNAAGCTT CGCTTCGGGG	240
	TGGATCTGTG GATCGCGTAG TAGCGTTTGC GTCGGTATCT GGGCTTGTAG CTCAGTTGGT	300
	TAGAGCACAC GCTTGATAAG CGTGGGGTCG GAGGTTCAAG TCCTCCCAGG CCCACCAAGT	360
50	TACTTGATGA GGGGCCGTAG CTCAGCTGGG AGAGCACCTG CTTTGCAAGC AGGGGGTCGT	420
55	CGGTTTCGATC CCGTCCGGCT CCACCATCAT GTTGGTGTTG AGACGGATAT TGGCAATCAA	480
	CAAAAGAAAG AAACAAGTTT GCGGACTNTT ACGAAAGTCT GCCTGTTCTG TATGAAATCG	540
	TGAAGAGAAG ATGTAATCGG ATCAACTGAA GAGTTGATGT CGCAAGAAGC TTGCTCAAGC	600
60	CTTGATAAT GATTGATGTG TTAAACCGCC ATCACCATTG GTATCTCGAG AAGCTGGTCT	660
	TTCTGCTGAT ACTGTTGAAA CGAGCATTTC CAGTCGAATG GCAACATTCG GCGTCGCATA	720
	ATGCGGCTTT AAGAGCTGAG TTTTGATGGA TATTGGCAAT GAGAGTGATC AAGTGCTCTTA	780
65	ACGGCATTGG TGGATGCCTT GGCATGCAC	809

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 155:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 155:

TGGGGTGAAG TCGTAACAAG GTA 23

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 156:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 156:

CCTTTCCCTC ACGGTACTGG T 21

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 157:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 277 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(III) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 157:

AAGGAGCACC ACGAGAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGTA A GCGGTGAGGG GTTCTCGTCT 60
GTAGTGGACG GAAGCCGGGT GCACAACAAC AAGCAAGCCA GACACACTAT TGGGTCCTGA 120
GGCAACATCT CTGTTGGTTT CGGGATGTTG TCCCACCATC TTGGTGGTGG GGTGTGGTGT 180
TTGAGAATTG GATAGTGGTT GCGAGCATCA ATTGGATGCG CTGCCCTTTG GTGGCGTGTT 240
CTGTTGTGCA ATTTTATTCT TTGGTTTTTG TGTTTAT 277

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACION PARA LA SECUENCIA ID NO: 158:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 286 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA simple
10 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTUICA: NO

15 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 158:

```

20  AAGGAGCACC ACGAGAAACA CCCCAATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT 60
    GTAGTGGACG AGGGCCGGGT GCACAACAAC AGGCAATCGC CGGACACACT ATTGGGCCCT 120
    GAGACAACAC TCGGCCGACT GAGGTCGACG TGGTGTCCCT CCATCTTGGT GGTGGGGTGT 180
    GGTGTTTGAG CATTGAATAG TGGTTGCGAG CATCTAGCCG GATGCGTTCC CCAGTGGTGC 240
25  GCGTTCGTCA AAAATGTGTA ATTTTCTTT TGGTTTTTGT GTTCGT 286

```

30 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 159:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 35 (A) LONGITUD: 286 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
(D) TOPOLOGÍA: lineal

40 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

45 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 159:

```

50  AAGGAGCACC ACGAGAAACA CCCCAATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT 60
    GTAGTGGACG AGGGCCGGGT GCACAACAAC AGGCAATCGC CGGACACACT ATTGGGCCCT 120
    GAGACAACAC TCGGCCGACT GAGGTCGACG TGGTGTCCCT CCATCTTGGT GGTGGGGTGT 180
    GGTGTTTGAG CATTGAATAG TGGTTGCGAG CATCTAGACG GATGCGTTCC CCAGTGGTGC 240
55  GCGTTCGTCA AAAATGTGTA ATTTTCTTT TGGTTTTTGT GTTCGT 286

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 160:

60 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA

- (A) LONGITUD: 279 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
65 (C) TIPO DE CADENA: simple
(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

ES 2 323 161 T3

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 160:

```

AAGGAGCACC ACGAGAAACA CCCCATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT    60
GTAGTGGACG AGGCGGGTAC AACAAACGCC ATCGCCGGAC AACTATTGG GCCTGAGACA    120
ACACTCGGCC GACTGAGGTC GACGTGGTGT CCCTCCATCT TGGTGGTGGG GTGTGGTGT    180
TGAGCAATGA ATAGTGGTTG CGAGCATCTA GCCGGATGCG TTCCCAGTG GTGCGCGTTC    240
GTCAAAAATG TGTAATTTTT CTTTGGTTTT TGTGTTTCGT    279

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 161:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 288 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 161:

```

AAGGAGCACC ACGAGAAACA CTCCAATTGG TGGAGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT    60
GTAGTGGACG AGGGCCGGGT GCACAACAGC AGACAATCGC CAGACACACT ATTGGGCCCT    120
GAGACAACAC TCGGCCGACT TTGGTCGACG TGGTGTCCCT CCATCTTGGT GGTGGGGTGT    180
GGTGTTTGAG CATTCAATAG TGGTTGCGAG CATCTAGACG GATGCGTTGC CCTCGGGCCG    240
CGTGTTTCGT AAAAATGTGT AATTTTTTCT TTTGGTTTTT GTGTTTCGT    288

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 162:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 289 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 162:

ES 2 323 161 T3

	AAGGAGCACC ACGAGAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT	60
5	GTAGTGGACG AGGGCGGGTG CACAACAACA GCAATCGCCA GACACACTAT TGGCCCTGAG	120
	ACAACACTCG GCCGACTTGG TTGAAGTGGT GTCCCTCCAT CTTGGTGGTG GGGTGTGGTG	180
	TTTGAGTATT GGATAGTGGT TCGGAGCATC TAATGAACGC GTCGCCGCAA CGGTTACGTG	240
10	TTCGTTTTGT GTAATTTTTC TATTGGTTTT TGTCTTCGT	279

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 163:

- 15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 232 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: simple
 - 20 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- 25 (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (iii) ANTI-SENTIDO: NO
- (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 163:

	AAGGAGCACC ACGAGAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT	60
	GTAGTGGACG AGGGCGGGTG GCACAACAAC AGGCAATCGC CAGACACACT ATTGGCCCTG	120
	AGACAACACT CGGCCGACTT TGGTCGAAGT GGTGTCCCC CATCTTGGTG GTGGGGTGTG	180
35	GTGTTTCACT ATTGCATAGT GGTTCGAAC ATCTAAATGA ACGCGTTGCC GGCAACGGTT	240
	ACGTGTTCTG TTTAGTGTA TTTTCTAAT GGTTTTGTG TTCGT	285

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 164:

- 45 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 279 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - (C) TIPO DE CADENA: simple
 - 50 (D) TOPOLOGÍA: lineal
- (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
- (iii) HIPOTÉTICA: NO
- (iii) ANTI-SENTIDO: NO
- 55 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 164:

	AAGGAGCACC ACGAGAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT	60
60	GTAGTGGACG AGGGCGGGTG CACAACAACA GCAATCGCCA GACACACTAT TGGCCCTGAG	120
	ACAACACTCG GCCGACTTGG TTGAAGTGGT GTCCCTCCAT CTTGGTGGTG GGGTGTGGTG	180
	TTTGAGTATT GGATAGTGGT TCGGAGCATC TAATGAACGC GTCGCCGCAA CGGTTACGTG	240
65	TTCGTTTTGT GTAATTTTTC TATTGGTTTT TGTCTTCGT	279

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 165:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 285 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 165:

```

AAGGAGCACC ACGAGAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGTGA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT    60
GTAGTGGACG AGGGCCGGGT GCACAACAAC AGGCAATCGC CAGACACACT ATTGGCCCTG    120
AGACAACACT CGGCCGACTT TGGTCGAAGT GGTGTCCCCC CATCTTGGTG GTGGGGTGTG    180
GTGTTTGAGT ATTGGATAGT GGTTCGGAAC ATCTAAATGA ACGCGTTGCC GGCAACGGTT    240
ACGTGTTTCGT TTTAGTGTA TTTTCTAAT GGTTTTGTG TTCGT                    285

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 166:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 384 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 166:

```

AAGGAGCACC ACGAGACCTG GGCCGGCCCC GCAGATCGCG GGATCAGCTC AGCTTTCAGG    60
CGATTGCTTG GATGGCCTCG CACCTGTAGT GGGTGGGGGT CTGGTGCACT CAACAAACTT    120
GGCGTGGGAT GCGGGAAGC ATCTGCGGAA AATCATCAGA CACACTATTG GGCTTTGAGA    180
CAACAGGCCC GCAGCCTGCC CGTTGGGGGC AGGGGTGTGT TGTTCCTCA CTTTGGTGGT    240
GGGGGTGGTG TTTGATTTGT GGATAGTGGT TGCGAGCATC TAGCGCGCAG AATGTGTGGT    300
CTCACTCCTT GTGGGTGGGG CCTGGTTTTG TGTGCGATTG ATGTGCAATT TCTTTTGAAA    360
CTCATTTTTT GGTTTTGTG TTGT                    384

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 167:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 295 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

ES 2 323 161 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 167:

```

AAGGAGCACC ACGAAAAACT CCUCAATTGG TGCGGTGTAA GCCGTGAGGG GTTCCCGTCT    60
GTAGTGACG GGGGCCGGGT GCGCAACAGC AAGCGAAACG CCGGACACAC TATTGGGTCC    120
TGAGGCAACA CTCGGGTTTG TCCCCCTCAG GGATTTTCTG GGTGTTGTCC CACCATCTTG    180
GTGGTGGGGT GTGGTGTGGT AGAATTGGAT AGTGGTTGCG AGCATCAAAT GGATGCGTTG    240
CCCCACGGG TAGCGTGTTC TTTGTGCAA TTTTATTCTT GGTTTTGTG TTTGT    295

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 168:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 279 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 168:

```

AAGGAGCACC ACGAGAAGCA CTCCAACTGG TGGGGTGCAA GCCGTGAGGG GTTCTCGTCT    60
GTAGTGACG AGAGCCGGGT GCGCGACAAC GAACGAGCCA GACACACTAT TGGGTCCTGA    120
GGCAACACTC GGGCTTGGCC AGAGCTGTTG TCCCACCATC TTGGTGGTGG GGTGTGGTGT    180
TTGAGAATTG GATAGTGGTT GCGAGCATCA AATGGATGCG TTGCCCCCTAC GGGTGGCGTG    240
TTCTTTTGTG CAATTTTATT CTTTGGTTTT TGTGTTTGT    279

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 169:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 286 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 169:

ES 2 323 161 T3

	AAGGAGCACC ACGAAAAACA CCCCAACTGG TGGGGTGTA GCGGTGAGGG GCTCCCGTCT	60
	GTAGTAGACG GCGCCCGGGT GCGCAACAGC AAGCGAGCCA GACACACTAT TGGGTCCTGA	120
5	GGCAACACTC GGGCTTGTCT TGGACTCGTC CAAGAGTGTT GTCCCACCAT CTTGGTGGTG	180
	GGGTGTGGTG TTTGAGAAAT GGATAGTGGT TGCGAGCATC ACTGGATGCG ITGCCCCCAG	240
10	GGGTAGCGTG TTCTTTTGTG CAATTTATTC TGGTTTTTGT GTTAGT	286

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 170:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 265 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 170:

	AAGGAGCACC ACGAAAAACA CTCCGCATCC GGTGGGGTGT GAGCCGTGAG GGAGCCCGTG	60
	CCTGTAGTGG GTGTGGGTTG GGTGCGCGAC AACAAATGGG AAAAATCGCT GGGCACACTA	120
	TTGGGCTTTG AGGCAACACC TGGTTTGTTC TGGGTGGTGT CGCTCCATCT TGGTGGTGGG	180
35	GTGTGGTGTG TGAGTCTGG ATAGTGGTTG CGAGCATCTA AGCAAAAGCT GTTGTGTTGAC	240
	GGTTTTTGTC GAGTGTGTGT TGTGT	265

40 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 171:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 299 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 171:

	AAGGAGCACC ACGAAAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGTA GCGGTGAGGG GTTCTCATCT	60
60	GTAGTGGACG AGAGCCCGGT GCACAACAGC AAATGAATCG CCAGACACAC TGTTGGGTCC	120
	TGAGGCAACA CTCAGGCTTG TCCCATGTTG GGCCTGATCG GGTGCTGTCC CCCCATCTTG	180
	GTGGTGGGGT GTGGTGTTC AGTATTGGAT AGTGTTGCG AGCATCTAAA TGGATACGTT	240
65	GCCAGTAATG GTGGCGTATT CATTGAAAT GTGTAATTTT CTTCTTTGGT TTTGTGTGT	299

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 172:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 299 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
10 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

15 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 172:

20 **AAGGAGCACC ACGAAAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGTA GCGGTGAGGG GTTCTCATCT 60**
G TAGTGGACG AGAGCCGGGT GCACAACAGC AAATGAATCG CCAGACACAC TGTGGGGTCC 120
TGAGGCAACA CTCAGGCTTG TCCCATGTTG GGCTTGATCG GGTGCTGTCC CCCCATCTTG 180
GTGGTGGGGT GTGGTGTGTT AGTATTGGAT AGTGGTTGCG AGCATCTAAA TGGATACGTT 240
25 **GCCAGTAATG GTGGCGTGTT CATTGAAAAT GTGTAATTTT CTTCTTTGGT TTTGTGTGT 299**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 173:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 30 (A) LONGITUD: 298 pares de bases
35 (B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

45 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 173:

50 **AAGGAGCACC ACGAAAAACA CTCCAATTGG TGGGGTGTA GCGGTGAGGG GTTCTCATCT 60**
G TAGTGGACG AGAGCCGGGT GCACAACAGC AAATGAATCG CCAGACACAC TGTGGGGTCC 120
TGAGGCAACA CTCAGGCTTG TCCCATGTTG GGCTTGATCG GGTGCTGTCC CCCCATCTTG 180
GTGGTGGGGT GTGGTGTGTT AGTATTGGAT AGTGGTTGCG AGCATCTAAA TGGAACGTTG 240
55 **CCAGTAATGG TGGCGTGTTT ATTGAAAATG TGTAATTTTC TTCTTTGGTT TTTGTGTGT 298**

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 174:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 60 (A) LONGITUD: 300 pares de bases
(B) TIPO: ácido nucleico
(C) TIPO DE CADENA: simple
65 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

ES 2 323 161 T3

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 174:

```

5      AAGGAGCACC ATTTCTCAGT CGAATGAACT GAGAACATAA AGCGAGTATC TGTAGTGGAT      60
      ACATGCTTGG TGAATATGTT TTATAAATCC TGTCCACCCC GTGGATAGGT AGTCGGCAAA      120
10     ACGTCGGACT GTCATAAGAA TTGAAACGCT GGCACACTGT TGGGTCCTGA GGCAACACAT      180
      TGTGTTGTCA CCCIGCTTGG TGGTGGGGTG TGGTCCTGA CTTATGCATA GTGGTTGCGA      240
15     GCATCTAAAC ATAGCCTCGC TCGTTTTCGA GTGAGGCTGG TTTTTCGAAT TTTATTAGCT      300
  
```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 175:

- 20 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 22 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - 25 (C) TIPO DE CADENA: simple
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
 - (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
 - 30 (iii) HIPOTÉTICA: NO
 - (iii) ANTI-SENTIDO: NO
 - (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 175:

```

35     GGTTTCGGGA TGTTGTCCCA CC      22
  
```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 176:

- 40 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 21 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - 45 (C) TIPO DE CADENA: simple
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal
 - (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc
 - 50 (iii) HIPOTÉTICA: NO
 - (iii) ANTI-SENTIDO: NO
 - (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 176:

```

55     CGACTGAGGT CGACGTGGTG T      21
  
```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 177:

- 60 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:
- (A) LONGITUD: 27 pares de bases
 - (B) TIPO: ácido nucleico
 - 65 (C) TIPO DE CADENA: simple
 - (D) TOPOLOGÍA: lineal

ES 2 323 161 T3

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

5 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 177:

GGTGTGTTGAG CATTGAATAG TGGTTGC 27

10

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 178:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

15

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

20

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

25

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 178:

GTTGGGCAGC AGGCAGTAAC C 21

30

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 179:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

35

(A) LONGITUD: 20 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

40

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

45

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 179:

CCGGCAACGG TTACGTGTTT 20

50

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 180:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

55

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

60

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

65

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

ES 2 323 161 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 180:

TCGTTGGATG GCCTCGCACC T 21

5

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 181:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

10

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

15

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

20

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 181:

ACTTGCGGTG GGATGCGGGA A 21

25

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 182:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

30

(A) LONGITUD: 24 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

35

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

40

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 182:

CCCTCAGGGA TTTTCTGGGT GTTG 24

45

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 183:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

50

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

55

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

60

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 183:

GGACTCGTCC AAGAGTGTTG TCC 23

65

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 184:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 5 (A) LONGITUD: 21 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- 10 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

15 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 184:

TCGGGCTTGG CCAGAGCTGT T 21

20

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 185:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 25 (A) LONGITUD: 20 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- 30 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

35 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 185:

GGGTGCGCAA CAGCAAGCGA 20

40

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 186:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 45 (A) LONGITUD: 19 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- 50 (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

55 (iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 186:

GATGCGTTGC CCCTACGGG 19

60

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 187:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- 65 (A) LONGITUD: 24 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico

ES 2 323 161 T3

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 187:

CCCTACGGGT AGCGTGTCT TTTG 24

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 188:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA:SEQ ID NO: 188:

CGGATCGATT GAGTGCTTGT CCC 23

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 189:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA:SEQ ID NO: 189:

TCTAAATGAA CGCACTGCCG ATG 23

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 190:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 20 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

ES 2 323 161 T3

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 190:

5 **TGAGGGAGCC CGTGCCTGTA** 20

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 191:

10 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 22 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

15 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

20 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 191:

25 **CATGTTGGGC TTGATCGGGT GC** 22

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 192:

30 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 20 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

35 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

40 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 192:

45 **CCTGGGTTTG ACATGCACAG** 20

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 193:

50 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

55 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

60 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 193:

65 **GCGTAGTAGC GTTTCGCTCG G** 21

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 194:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 194:

CGCAAGAAGC TTGCTCAAGC C 21

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 195:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 470 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 195:

CCTAATGATA TTGATTCGCG TGAAGTGCTC ACACAGATTG TCTGATGAAA AAGTAACGAG	60
CAGAAATACC TTTATAGGCT TGTAGCTCAG GTGGTTAGAG CGCACCCTG ATAAGGGTGA	120
GGTCGGTGGT TCAAGTCCAC TCAGGCCTAC CACTTCTCGA AGTGGAAAAG GTACTGCACG	180
TGACTGTATG GGGCTATAGC TCAGCTGGGA GAGCGCCTGC CTTGCACGCA GGAAGTCAGC	240
GGTTTCGATCC CGCTTAGCTC CACCATATAG TCCTGTATTT CAATACTTCA GAGTGTACTG	300
GCAACAGTAT GCTGCGAAGT ATTTTGCTCT TTAACAATCT GGAACAAGCT GAAAATTGAA	360
ACATGACAGC TGAAACTTAT CCCTCCGTAG AAGTATTGGG GTAAGGATTA ACCTGTCATA	420
GAGTCTCTCA AATGTAGCAG CACGAAAGTG GAAACACCTT CGGGTTGTGA	470

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 196:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 453 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

ES 2 323 161 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 196:

5	CCTAATGATA TTGATTCGCG TGAAGTGCTC ACACAGATTG TTTGATAGAA ACGTAATGAG	60
	CAAAAGCGCT ACCTGTTGAT GTAATGAGTC ACTGACTCA GCTGATACGA ACCGATTAAG	120
	ACAGTCAGTT TAATCGGATT TTCGTGTCCC CATCGTCTAG AGGCCTAGGA CACTGCCCTT	180
10	TCACGGCTGT AACAGGGGTT CGAATCCCCCT TGGGGACGCC ATTCGATAAT GAGTGAAAGA	240
	CATTATCACC GGTTCCTTGA ACCGAAAACA TCTTAAAGAT GACTCTTGCG AGTCGTGTTT	300
	AAGATATTGC TCTTTAACA TCTGGAACAA GCTGAAAATT GAAACATGAC AGCTGAAACT	360
15	TATCCCTCCG TAGAAGTATT GGGGTAAGGA TTAACCTGTC ATAGAGTCTC TCAAATGTAG	420
	CAGCACGAAA GTGGAACAC CTTCGGGTTG TGA	453

20 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 197:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 248 pares de bases
- 25 (B) TIPO: ácido nucleico
- (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

30 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

35 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 197:

	TAAGGATAAG GAAGAAGCCT GAGAAGGTTT CTGACTAGGT TGGGCAAGCA TTTATATGTA	60
40	AGAGCAAGCA TTCTATTTCA TTTGTGTTGT TAAGAGTAGC GCGGTGAGGA CGAGACATAT	120
	AGTTTGTGAT CAAGTATGTT ATTGTAAAGA AATAATCATG GTAACAAGTA TATTTACGCG	180
	ATAATAATAG ACGTTTAAGA GTATTTGTCT TTTAGGTGAA GTGCTTGCAT GGATCTATAG	240
45	AAATTACA	248

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 198:

50 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

- (A) LONGITUD: 23 pares de bases
- (B) TIPO: ácido nucleico
- 55 (C) TIPO DE CADENA: simple
- (D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

60 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 198:

65	GGAAAAGGTA CTGCACGTGA CTG	23
----	---------------------------	----

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 199:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 23 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 199:

GACAGCTGAA ACTTATCCCT CCG 23

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 200:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 25 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 200:

GCTACCTGTT GATGTAATGA GTCAC 25

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 201:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 22 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 201:

GAGTAGCGCG GTGAGGACGA GA 22

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 202:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 25 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

5 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 202:

CTTTTATGTC AGATAAAGTA TGCAA 25

10 (2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 203:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 22 pares de bases

15 (B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

20 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

25 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 203:

CGTAAAAGGG TATGATTATT TG 22

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 204:

30 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 20 pares de bases

35 (B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

40 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

45 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 204:

TCGAGAATTG GAAAGAGGTC 20

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 205:

50 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 19 pares de bases

55 (B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

60 (ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

65 (xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 205:

AAGAGGTCGG ATTTATCCG 19

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 206:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 18 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 206:

TTCGACTGCA AATGCTCG 18

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 207:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 19 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 207:

TCTTAAAGCC GCATTATGC 19

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 208:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 20 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 208:

CCTAATGATA TTGATTCGCG 20

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 208:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 22 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

ES 2 323 161 T3

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

5 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 209:

10 ATGACAGGTT AATCCTTACC CC 22

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 210:

15 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 25 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

20 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

25 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 210:

30 GGTGTGGTCC TTGACTTATG GATAG 25

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 211:

35 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 21 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

40 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

45 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 211:

50 TCGGGCCGCG TGTTGTCGTC A 21

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 212:

55 (i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 24 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

60 (C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

65 (iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

ES 2 323 161 T3

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 212:

CGTTTTCATA AGCGATCGCA CGTT 24

5

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 213:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

10

(A) LONGITUD: 235 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

15

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

20

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 213:

25

TAAGGATAAG GAAACCTGTG AATCTTTTTC CCTTCTTTTG TTCAGTTTTC AGAGGTTTCAT 60

CTCTCAAAAC GTGTTCTTTG AAAACTAGAT AAGAAAAGTT AGTGTAAGAA GACGAAGAGA 120

AACCGTAGGT TTTTCTTCAA CCAAAACCGA GAATCAAACC GAGAAAGAAT CTTTCCGTTT 180

30

TCATAAGCGA TCGCACGTTT ATGAAAACAC AACAAACCT TCGTAAGAAG GATGA 235

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 214:

35

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 475 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

40

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

45

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 214:

50

TAAGGATAAG GAAACCTGTG AATCTTTTTC CCTTCTTTTG TTCAGTTTTC AGAGGTCAAT 60

GACGCTCATA CTGAGTACCA GGTGACACGT TTTTGAGGTG TCTCTTCGTA TGAGGGGCCT 120

55

ATAGCTCAGC TGGTTAGAGC GCACGCCTGA TAAGCGTGAG GTCGGTGGTT CGAGTCCACT 180

TAGGCCCACT TTTTGAATA AACCTTTCTT TTTTATATGT TAATAAGGGG CCTTAGCTCA 240

60

GCTGGGAGAG CGCCTGCTTT GCACGCAGGA GGTGACGGT TCGATCCCGC TAGGCTCCAC 300

CAAAGATAGT TTGTTCTTTG AAAACTAGAT AAGAAAAGTT AGTGTAAGAA GACGAAGAGA 360

65

AACCGTAGGT TTTTCTTCAA CCAAAACCGA GAATCAAACC GAGAAAGAAT CTTTCCGTTT 420

TCATAAGCGA TCGCACGTTT ATGAAAACAC AACAAACCT TCGTAAGAAG GATGA 475

ES 2 323 161 T3

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 215:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 463 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 215:

```

TAAGGATAAG GAAACCTGTG AATCTTTTTC CCTTCTTTTG TTCAGTTTGG AGAGGTCAAT      60
GACGCTCATA CTGAGTACCA GGTGACACGT TTTTGAGGTG TCTCTTCGTA TGAGGGGCCT      120
ATAGCTCAGC TGGTTAGAGC GCACGCCTGA TAAGCGTGAG GTCGGTGGTT CGAGTCCACT      180
TAGGCCCCACT TTTTGAATA AACCTTTCTT TTTTATATGT TAATAAGGGG CCTTAGCTCA      240
GCTGGGAGAG CGCCTGCTTT GCACGCAGGA GGTCAGCGGT TCGATCCCGC TAGGCTCCAC      300
CAAAGATAGT TTGTTCTTTG AAAACTAGAT AAGAAAAGTT AGTGTAAGGA GACGAAGAGA      360
AACCGTAGGT TTTTCTTCAA CCAAAACCGA GAAAGAATCT TTCCGTTTTC ATAAGCGATC      420
GCACGTTTAT GAAAACACAA CAACACCTTC GTAAGAAGGA TGA                          463

```

(2) INFORMACIÓN PARA LA SECUENCIA ID NO: 216:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 19 pares de bases

(B) TIPO: ácido nucleico

(C) TIPO DE CADENA: simple

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: ADNc

(iii) HIPOTÉTICA: NO

(iii) ANTI-SENTIDO: NO

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: SEQ ID NO: 216:

```

TGGCCGGTGC AAAGGGCTG      19

```