

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 644**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

C07H 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2004 E 04777046 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 1636386**

54 Título: **Métodos y ácidos nucleicos para el análisis de trastornos proliferativos de células colorrectales**

30 Prioridad:

23.06.2003 US 603138

23.06.2003 US 602494

27.02.2004 EP 04090072

06.05.2004 EP 04090175

03.10.2003 US 679062

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2015

73 Titular/es:

EPIGENOMICS AG (100.0%)

Geneststrasse 5

10829 Berlin, DE

72 Inventor/es:

LOFTON-DAY, CATHY;

MODEL, FABIAN;

SLEDZIEWSKI, ANDREW;

RUJAN, TAMAS;

LEWIN, JÖRN y

DISTLER, JUERGEN

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 546 644 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos y ácidos nucleicos para el análisis de trastornos proliferativos de células colorrectales

5 Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a secuencias de ADN genómico que exhiben patrones de metilación alterados de CpG en estados de enfermedad con respecto a la normalidad. Realizaciones particulares proporcionan métodos, ácidos nucleicos, matrices de ácidos nucleicos y kits útiles para detectar, o para detectar y diferenciar entre dos o más trastornos proliferativos de células colorrectales.

Antecedentes

15 Se sabe que la etiología de estados patógenos involucra patrones de metilación modificados de genes individuales o del genoma. La 5-metilcitosina, en el contexto de secuencias de dinucleótido CpG, es la base modificada covalentemente más frecuente en el ADN de las células eucariotas, y desempeña un papel en la regulación de la transcripción, la impronta genética, y la tumorigénesis. La identificación y cuantificación de los sitios 5-metilcitosina en un espécimen específico, o entre dos o más de una pluralidad de especímenes, es por tanto de considerable interés, no sólo en la investigación, sino en particular para los diagnósticos moleculares de diversas enfermedades.

20 *Correlación de la metilación aberrante del ADN con el cáncer.* La metilación aberrante del ADN dentro de 'islas' CpG se caracteriza por híper o hipometilación de secuencias de dinucleótidos CpG que conduce a la anulación o la sobreexpresión de un amplio espectro de genes, y es una de las primeras y más comunes alteraciones encontradas, y correlacionadas con tumores malignos humanos. Además, se ha demostrado que la metilación anormal se produce en los elementos reguladores ricos en CpG en partes intrónicas y codificantes de los genes para determinados tumores. En el cáncer de colon, por ejemplo, la metilación aberrante del ADN constituye uno de las alteraciones más destacadas e inactiva muchos genes supresores de tumores tales como p14ARF, p16INK4a, THBS1, MINT2 y MINT31 y genes reparadores de la falta de correlación del ADN como hMLH1.

30 En contraste con la hipermetilación específica de genes supresores de tumores, se puede observar una hipometilación total del ADN en las células tumorales. Esta disminución en la metilación global puede ser detectada tempranamente, mucho antes del desarrollo de la formación franca de tumores. Se ha determinado una correlación entre la hipometilación y el aumento de la expresión génica para muchos oncogenes.

35 En los Estados Unidos, la incidencia anual de cáncer colorrectal es de aproximadamente 150.000, con 56.600 individuos que mueren por cáncer colorrectal cada año. El riesgo de por vida de cáncer colorrectal en la población general es de aproximadamente de 5 a 6 por ciento. A pesar de los intensos esfuerzos de los últimos años en el cribado y la detección temprana de cáncer de colon, hasta hoy en día la mayoría de los casos son diagnosticados en una etapa avanzada con metástasis regional o distante. Aunque las opciones terapéuticas incluyen cirugía y quimioterapia adyuvante o paliativa, la mayoría de los pacientes mueren a causa del avance de su cáncer a los pocos meses. Identificar los cambios moleculares que subyacen en el desarrollo del cáncer de colon pueden ayudar a desarrollar nuevas opciones de control, detección, diagnóstico y terapéuticas que podrían mejorar el mal pronóstico global de estos pacientes.

45 Las directrices actuales para detección colorrectal de acuerdo con la Sociedad Americana del Cáncer utiliza una de las cinco diferentes opciones para la detección en individuos de riesgo promedio de 50 años de edad o mayores. Estas opciones incluyen 1) pruebas de sangre oculta en las heces (FOBT) cada año, 2) sigmoidoscopia flexible cada cinco años, 3) FPBT anual más sigmoidoscopia flexible cada cinco años, 4) el enema de bario de doble contraste (DCBE) cada cinco años o 5) colonoscopia cada diez años. Aunque estos procedimientos de análisis son bien aceptados por la comunidad médica, la implementación de la detección generalizada del cáncer colorrectal no se ha realizado. La conformidad del paciente es un factor importante para un uso limitado debido a la incomodidad o inconveniencia asociada con los procedimientos. La prueba FOBT, aunque no es un procedimiento invasivo, requiere de una restricción en la dieta y otras restricciones 3-5 días antes de la prueba. Los niveles de sensibilidad de este análisis también son muy bajos para el adenocarcinoma colorrectal con gran variabilidad dependiendo del ensayo. Las mediciones de sensibilidad para la detección de adenomas es incluso menor ya que la mayoría de los adenomas no sangran. En contraste, la sensibilidad para los procedimientos más invasivos como la sigmoidoscopia y la colonoscopia es bastante más alta debido a la visualización directa del canal central del colon. Ninguno de los ensayos aleatorios han evaluado la eficacia de estas técnicas, sin embargo, a partir de los datos de los estudios de control de casos y datos del Estudio Nacional de Pólipos (US) se ha demostrado que la eliminación de pólipos adenomatosos resulta en una reducción del 76-90% en la incidencia de CRC. La sigmoidoscopia tiene la limitación de visualizar solamente el lado izquierdo del colon dejando las lesiones en el colon derecho sin detectar. Ambos procedimientos de detección son costosos, requieren de una preparación catártica y tienen mayor riesgo de morbilidad y

mortalidad. Se requieren claramente mejores pruebas con mayor sensibilidad, especificidad, facilidad de uso y disminución de los costes antes de que la detección amplia y generalizada del cáncer colorrectal se convierta en rutinaria.

La detección temprana del cáncer colorrectal se basa generalmente en la prueba de sangre oculta en las heces (FOBT) realizada anualmente en individuos asintomáticos. Las recomendaciones actuales adaptadas por varias organizaciones de salud, incluida la Sociedad Americana del Cáncer, piden que las pruebas de sangre oculta en las heces comiencen a los 50 años, que se repite cada año hasta que el paciente ya no se beneficie más de este sistema de detección. Una FOBT positiva conduce a un examen por colonoscopia del intestino, un procedimiento costoso e invasivo, con una tasa de complicaciones serias de una por cada 5.000 exámenes. Sólo el 12% de los pacientes con heces positivas para sangre son diagnosticadas con cáncer o pólipos grandes en el momento de la colonoscopia. Una cantidad de estudios muestran que la detección mediante FOBT no mejora la mortalidad relacionada con el cáncer o la supervivencia general. El cumplimiento de la prueba de sangre oculta ha sido pobre; menos del 20 por ciento de la población se ofrece o cumple con FOBT como se recomienda. Si FOBT se hace correctamente, el paciente recoge una muestra fecal de tres deposiciones consecutivas. Las muestras se obtienen mientras el paciente se adhiere a las directrices dietéticas y evita medicamentos que se sabe que inducen sangrado gastrointestinal oculto. En realidad, los médicos con frecuencia no instruyen a los pacientes adecuadamente, los pacientes con frecuencia no logran cumplir con el protocolo, y algunos pacientes encuentran la tarea de recoger las muestras fecales difícil o desagradable, por lo tanto, el cumplimiento con la prueba anual de sangre oculta es pobre. Si la sensibilidad y especificidad de la prueba pueden ser mejorados respecto a los métodos actuales, se podría reducir la frecuencia de las pruebas, se eliminaría la recolección de muestras consecutivas, se eliminarían las modificaciones del programa de la dieta y la medicación, y mejoraría el cumplimiento del paciente. Para agravar el problema de la conformidad, la sensibilidad y la especificidad de FOBT para detectar el cáncer de colon es pobre. La pobre especificidad de la prueba conduce a una colonoscopia innecesaria, añadiendo costos considerables para la detección del cáncer de colon.

Se ha calculado que la especificidad de la FOBT es en el mejor de los casos del 96%, con una sensibilidad del 43% (adenomas) y del 50% (carcinoma colorrectal). La sensibilidad se puede mejorar usando un inmunoensayo FOBT tal como aquel producido bajo el nombre comercial 'InSure^{MR}', con una sensibilidad mejorada del 77% (adenomas) y 88,9% (carcinoma colorrectal).

Los marcadores moleculares de una enfermedad ofrecen varias ventajas sobre otros tipos de marcadores, siendo una de las ventajas que incluso muestras de tamaños muy pequeños y/o muestras cuya arquitectura del tejido no se ha mantenido pueden ser analizadas muy eficientemente. En la última década se ha demostrado que una cantidad de genes son expresados diferencialmente entre carcinomas normales y de colon. Sin embargo, ningún marcador individual o combinación de marcadores ha demostrado ser suficiente para el diagnóstico de carcinomas de colon. Enfoques basados en ARNm de alta dimensión han demostrado recientemente ser capaces de proporcionar un mejor medio para distinguir entre diferentes tipos de tumores y lesiones benignas y malignas. Sin embargo, su aplicación como herramienta de diagnóstico de rutina en un entorno clínico se ve impedida por la extrema inestabilidad del ARNm, los cambios de expresión que ocurren rápidamente después de ciertos desencadenantes (por ejemplo, la recolección de la muestra), y, sobre todo, la gran cantidad de ARNm necesaria para el análisis (Lipshutz, RJ y colaboradores, Nature Genetics 21: 20-24, 1999; Bowtell, DDL Nature genetics suppl. 21: 25-32, 1999), que a menudo no se puede obtener a partir de una biopsia de rutina.

Se ha sugerido el uso de marcadores biológicos para mejorar aún más la sensibilidad y especificidad de FOBT; los ejemplos de tales pruebas incluyen el ensayo de análisis de heces PreGen-Plus^{MR} disponible a través de EXACT Sciences, que tiene una sensibilidad del 20% (adenoma) y 52% (carcinoma colorrectal) y una especificidad del 95% en ambos casos. Estos ensayos prueban la presencia de 23 mutaciones del ADN asociadas con el desarrollo de neoplasias de colon. El uso de la metilación del ADN como marcadores de cáncer de colon es conocido. Por ejemplo Sabbioni y colaboradores (Molecular Diagnosis 7: 201-207, 2003) detectó hipermetilación de un grupo de genes que consiste de TPEF, HIC1, DAPK y MGMT en sangre periférica en el 98% de pacientes con carcinoma de colon. Sin embargo, esto proporciona una base adecuada para una prueba que puede ser distribuida comercialmente ya que la especificidad de tal prueba también debe ser suficientemente alta.

El modelo actual de patogénesis colorrectal favorece una progresión gradual de los adenomas, que incluye el desarrollo de displasia y finalmente signos de cáncer invasivo. Los cambios moleculares que subyacen a esta secuencia de adenoma-carcinoma incluyen alteraciones genéticas y epigenéticas de genes supresores de tumores (APC, p53, DCC), la activación de oncogenes (K-ras) y la inactivación de los genes que reparan la falta de coincidencia del ADN. Recientemente, se han revelado más cambios moleculares y defectos genéticos. Por lo tanto, la activación de la ruta de señalización de Wnt no sólo incluye mutaciones del gen APC, sino que también puede ser el resultado de mutaciones de β -catenina. Por otra parte, las alteraciones en la ruta de señalización de TGF- β junto con sus transductores de señal SMAD4 y SMAD2 se han relacionado con el desarrollo de cáncer de colon.

A pesar de los recientes avances en la comprensión de la patogénesis de los adenomas y carcinomas de colon y sus cambios genéticos y moleculares, los cambios genéticos y epigenéticos subyacentes al desarrollo de metástasis no son tan

bien comprendidos. Sin embargo, generalmente es bien aceptado que el proceso de la invasión y la proteólisis de la matriz extracelular, así como la infiltración de la membrana basal vascular implican proteínas adhesivas, tales como los miembros de la familia de receptores de la integrina, las cadherinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas, la proteína de enlazamiento a laminina y el receptor CD44. Además de la adhesión, el proceso de formación de metástasis también incluye la inducción y regulación de la angiogénesis (VEGF, bFGF), la inducción de la proliferación celular (EGF, HGF, IGF) y la activación de enzimas proteolíticas (MMP, TIMP, uPAR), así como la inhibición de la apoptosis (Bcl-2, Bcl-X). Más recientemente otros grupos han comparado los cambios genéticos y moleculares en las lesiones metastásicas con los cambios encontrados en los cánceres colorrectales primarios. Por lo tanto, Kleeff y colaboradores reportaron la pérdida de DOC-2, un gen candidato supresor de tumores, tanto en cáncer colorrectal primario como metastásico. Además, Zauber y colaboradores reportaron que en su serie de 42 cánceres colorrectales las mutaciones de Ki-ras en los cánceres primarios fueron idénticas en todas las 42 lesiones metastásicas primarias y sincrónicas emparejadas. Del mismo modo, la pérdida de heterocigosidad en el locus APC era idéntico para 39 carcinomas emparejados y metástasis sincrónica. Los autores concluyeron que para los genes Ki-ras y APC los cambios genéticos en la metástasis son idénticos para el cáncer colorrectal primario. Sin embargo, otros grupos han encontrado cambios genéticos y moleculares en los cánceres de colon metastásicos, que no están presentes en los cánceres primarios. Por lo tanto, se ha reportado del desarrollo de LOH del cromosoma 3p en metástasis colorrectal. Además, usando hibridación genómica comparativa, se encontraron varias alteraciones en la metástasis del hígado que eran únicas para las lesiones metastásicas (-9q, -11q, y -17q).

Además de las mutaciones, se ha demostrado que la metilación aberrante de las islas CpG conduce al silenciamiento transcripcional de ciertos genes que han sido previamente vinculados a la patogénesis de diversos cánceres. Las islas CpG son secuencias cortas que son ricas en dinucleótidos CpG y por lo general se pueden encontrar en la región 5' de aproximadamente 50% de todos los genes humanos. La metilación de las citosinas en estas islas conduce a la pérdida de la expresión génica y ha sido reportada en la inactivación del cromosoma X y la impronta genómica.

Recientemente, varios grupos también han analizado la metilación de diversos genes en el cáncer colorrectal y reportaron el silenciamiento transcripcional mediante metilación del promotor de p16INK4, p14ARF, p15INK4b, MGMT, hMLH1, GSTP1, DAPK, CDH1, TIMP-3 y APC entre otros. Por lo tanto, aparte de la inactivación mutacional de ciertos genes, la hipermetilación de estos genes también contribuye significativamente a la patogénesis de esta enfermedad.

En los últimos años se han identificado varios genes que están metilados en el cáncer de colon por MS-APPCR. Este grupo de genes, entre otros, incluye TPEF / HPP1 que está frecuentemente metilado en los cánceres de colon y que fue identificado independientemente por dos grupos diferentes utilizando el método MS-APPCR (véase, por ejemplo, Young J, Biden KG, Simms LA, Huggard P, Karamatic R, Eyre HJ, Sutherland GR, Herath N, Barker M, Anderson GJ, Fitzpatrick DR, Ramm GA, Jass JR, Leggett BA. HPP1: un gen que codifica la proteína transmembrana comúnmente metilado en los pólipos colorrectales y cánceres. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 98: 265 - 270, 2001).

Enfoque multifactorial. El diagnóstico del cáncer se ha basado tradicionalmente en la detección de marcadores moleculares individuales (por ejemplo, mutaciones genéticas, niveles elevados de PSA). Desafortunadamente, el cáncer es un estado de enfermedad en el que los marcadores individuales han fallado típicamente para detectar o diferenciar muchas formas de la enfermedad. Por lo tanto, los ensayos que reconocen solamente un único marcador han demostrado ser de valor predictivo limitado. Un aspecto fundamental de esta invención es que el diagnóstico de cáncer basado en metilación y la detección, el diagnóstico y el seguimiento terapéutico de este tipo de enfermedades proporcionará mejoras significativas sobre el estado de la técnica que utiliza análisis con marcadores individuales mediante el uso de una selección de marcadores múltiples. El enfoque analítico múltiple es particularmente adecuado para el diagnóstico del cáncer ya que el cáncer no es una enfermedad simple, este enfoque de "panel" multifactorial es consistente con la naturaleza heterogénea del cáncer, tanto citológica como clínicamente.

La clave para la implementación exitosa de un enfoque de panel para las pruebas de diagnóstico basadas en metilación es el diseño y el desarrollo de paneles optimizados de marcadores que pueden caracterizar y distinguir estados de enfermedad.

Desarrollo de las pruebas médicas. Dos medidas evaluativas clave de cualquier detección médica o prueba de diagnóstico son su sensibilidad y especificidad, que miden qué tan bien se desempeña la prueba para detectar con precisión a todos los individuos afectados sin excepción, y sin incluir falsamente individuos que no tienen la enfermedad objetivo (valor predictivo). Históricamente, se han criticado muchas pruebas de diagnóstico debido a la escasa sensibilidad y especificidad.

Un verdadero resultado positivo (TP) es cuando la prueba es positiva y está presente la condición. Un falso resultado positivo (FP) es cuando la prueba es positiva, pero no está presente la condición. Un verdadero resultado negativo (TN) es cuando la prueba es negativa y no está presente la condición. Un resultado falso negativo (FN) es cuando la prueba es negativa pero no está presente la condición. En este contexto: Sensibilidad = $TP / (TP + FN)$; Especificidad = $TN / (FP + TN)$; y Valor predictivo = $TP / (TP + FP)$.

La sensibilidad es una medida de la capacidad de una prueba para detectar correctamente la enfermedad objetivo en un individuo que está siendo probando. Una prueba que tiene poca sensibilidad produce una alta tasa de falsos negativos, es decir, individuos que tienen la enfermedad pero que son falsamente identificados como libres de esa enfermedad particular. El peligro potencial de un falso negativo es que el individuo enfermo permanecerá sin diagnosticar y sin tratamiento durante algún período de tiempo, durante el cual la enfermedad puede progresar hasta una etapa posterior en la que los tratamientos, si los hay, pueden ser menos eficaces. Un ejemplo de una prueba que tiene baja sensibilidad es una prueba en sangre con base en una proteína para el VIH. Este tipo de prueba exhibe pobre sensibilidad, ya que no puede detectar la presencia del virus hasta que la enfermedad está bien establecida y el virus ha invadido el torrente sanguíneo en cantidades sustanciales. En contraste, un ejemplo de una prueba que tiene una alta sensibilidad es la detección de carga viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se logra una alta sensibilidad porque este tipo de prueba puede detectar cantidades muy pequeñas del virus. La alta sensibilidad es particularmente importante cuando las consecuencias de la falta de diagnóstico son altas.

La especificidad, por otro lado, es una medida de la capacidad de una prueba para identificar con precisión pacientes que están libres del estado de enfermedad. Una prueba de que tiene poca especificidad produce una alta tasa de falsos positivos, es decir, los individuos que son falsamente identificados por tener la enfermedad. Un inconveniente de los falsos positivos es que obligan a los pacientes a someterse a tratamientos de procedimientos médicos innecesarios con sus consiguientes riesgos, tensiones emocionales y financieras, y que pueden tener efectos adversos en la salud del paciente. Una característica de las enfermedades que hace que sea difícil el desarrollo de pruebas de diagnóstico con alta especificidad es que los mecanismos de enfermedad, particularmente en el cáncer, a menudo implican una pluralidad de genes y proteínas. Además, cierta proteínas pueden ser elevadas por razones no relacionadas con un estado de enfermedad. Un ejemplo de una prueba que tiene alta especificidad es una prueba con base en los genes que puede detectar una mutación p53. La especificidad es importante cuando el costo o riesgo asociados con procedimientos de diagnóstico adicionales o mayor intervención médica son muy altos.

Necesidad pronunciada en la técnica. Si se puede aumentar la especificidad de detección de cáncer de colon, el problema de resultados de una prueba como falsos positivos que conduce a un examen colonoscópico innecesario se reduciría lo que llevaría a un ahorro de costes y a una mayor seguridad.

En vista de la incidencia de cáncer de colon y las desventajas asociadas con los métodos actuales de detección de un trastorno proliferativo de células colorrectales, existe una necesidad sustancial en la técnica por métodos mejorados para la detección temprana de trastornos proliferativos de células del colon, en particular cáncer de colon, que se utilizan además de, o como un sustituto de las pruebas actualmente disponibles.

Resumen de la invención

Varios aspectos de la presente divulgación proporcionan paneles eficientes y únicos de genes, por lo cual el análisis de metilación de uno o una combinación de los miembros del panel permite la detección de trastornos proliferativos de células de la próstata con un valor particularmente alto de sensibilidad, especificidad y/o predictivo. Los métodos de la invención para la prueba de cáncer colorrectal tienen particular utilidad para la detección de las poblaciones en riesgo. Los métodos de la invención tienen ventajas sobre los métodos del estado del arte (incluyendo el estándar de la industria FOBT), debido a la mejora de la sensibilidad, la especificidad y probablemente el cumplimiento por parte del paciente.

La presente invención proporciona nuevos métodos para detectar o distinguir entre trastornos proliferativos de células colorrectales. Dichos métodos se utilizan más preferiblemente para detectar o detectar y distinguir entre uno o más de los siguientes: carcinoma colorrectal, adenoma de colon, tejido inflamatorio del colon, adenomas de colon de grado 2 de displasia menores a 1 cm, adenomas de colon de grado 3 de displasia de adenomas mayores a 1 cm, tejido normal de colon, el tejido no normal de colon, fluidos corporales y tejido de cáncer que no es de colon.

El método divulgado puede utilizarse para la detección de trastornos proliferativos celulares aerodigestivos.

Aquí se divulga un método para detección y/o para detectar y distinguir entre dos o más trastornos proliferativos celulares colorrectales en un sujeto. Dicho método comprende las siguientes etapas: i) poner en contacto el ADN genómico aislado a partir de plasma sanguíneo, suero sanguíneo, sangre entera, células sanguíneas aisladas, células aisladas de la sangre obtenida del sujeto con al menos un reactivo, o serie de reactivos que distinguen entre dinucleótidos CpG metilados y no metilados dentro de al menos una región objetivo del ADN genómico, en donde la secuencia de nucleótidos de dicha región objetivo comprende al menos una secuencia de dinucleótido CpG; y ii) detectar, o detectar y distinguir entre dos o más trastornos proliferativos celulares colorrectales proporcionados con una sensibilidad mayor o igual a 80% y una especificidad mayor o igual a 80%.

Preferiblemente, la sensibilidad es de aproximadamente 75% hasta aproximadamente 96%, o de aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%, o de aproximadamente 80% hasta aproximadamente 85%. Preferiblemente, la especificidad es de aproximadamente 75% hasta aproximadamente 96%, o de aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%, o de aproximadamente 80% hasta aproximadamente 85%.

El método es novedoso ya que en la actualidad no existen métodos que permitan la detección de cáncer de colon mediante el análisis de fluidos corporales, con una sensibilidad y especificidad suficientemente alta para uso en un ensayo comercialmente disponible y aprobado por el cuerpo regulador. Los métodos actuales usados para detectar y diagnosticar trastornos de proliferación celular colorrectal incluyen colonoscopia, sigmoidoscopia, y cáncer de colon de sangre oculta en las heces. En comparación con estos métodos, la invención divulgada es mucho menos invasiva que la colonoscopia, e igual si no más sensible que la sigmoidoscopia y FOBT. El desarrollo de un ensayo de fluido corporal representa una clara ventaja técnica sobre los métodos actuales conocidos en la técnica en que se anticipa que la conformidad del paciente para una prueba basada en un solo fluido corporal será más alta que el análisis por triplicado de las heces actualmente recomendado para FOBT.

En una realización particular, el método comprende el uso del gen ALX 4 como biomarcador de metilación para la diferenciación, detección y distinción de los trastornos proliferativos de células colorrectales en una muestra seleccionada del grupo que consiste en plasma sanguíneo, suero sanguíneo, sangre entera, células sanguíneas aisladas, células aisladas de la sangre.

Dicho uso del gen puede ser posible por medio de cualquier análisis de la expresión del gen, por medio de análisis de la expresión de ARNm o análisis de la expresión de proteínas. Sin embargo, en la realización más preferida de la invención, la detección, diferenciación y distinción de los trastornos proliferativos de células colorrectales es posible por medio de análisis del estado de metilación del gen ALX 4 y su promotor o elementos reguladores.

La invención proporciona un método para el análisis de muestras biológicas para detectar las características asociadas con el desarrollo de trastornos proliferativos de células colorrectales, estando el método caracterizado porque la SEQ ID NO: 5 se pone en contacto con un reactivo o serie de reactivos capaces de distinguir entre los dinucleótidos CpG metilados y no metilados dentro de la secuencia genómica, o secuencias de interés.

La presente divulgación proporciona un método para averiguar los parámetros genéticos y/o epigenéticos del ADN genómico. El método tiene utilidad para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento mejorado de trastornos proliferativos de células colorrectales, más concretamente, al permitir una mejor identificación y diferenciación entre las subclases de dicho trastorno. Los invención presenta mejoras con respecto al estado de la técnica ya que permite una clasificación muy específica de trastornos proliferativos de células colorrectales, permitiendo de este modo un tratamiento mejorado e informado de los pacientes.

Preferiblemente, se selecciona la fuente de la muestra de ensayo del grupo que consiste de células o líneas celulares, portaobjetos histológicos, biopsias, tejidos embebidos en parafina, fluidos corporales, eyaculado, heces, orina, sangre, y sus combinaciones. Preferiblemente, se selecciona la fuente entre el grupo que consiste de heces, plasma sanguíneo, suero sanguíneo, sangre entera, células aisladas de la sangre, células aisladas de la sangre obtenida del sujeto.

Específicamente, la presente invención proporciona un método para la detección de trastornos proliferativos de células colorrectales, que comprende: obtener una muestra biológica que comprende ácido(s) nucleico(s) genómico(s); poner en contacto el(los) ácido(s) nucleico(s), o un fragmento de los mismos, con un reactivo o una pluralidad de reactivos suficientes para distinguir entre las secuencia de dinucleótidos CpG metiladas y no metiladas dentro de una secuencia diana del ácido nucleico objetivo, en donde la secuencia diana comprende, o se hibrida en condiciones rigurosas con, una secuencia que comprende al menos 16 nucleótidos contiguos de la SEQ ID NO: 5, comprendiendo dichos nucleótidos contiguos al menos una secuencia del dinucleótido CpG; y determinar, basándose al menos en parte en dicha distinción, el estado de metilación de al menos una secuencia de dinucleótido CpG objetivo, o un promedio, o un valor que refleja un estado promedio de metilación de una pluralidad de secuencias de dinucleótidos CpG objetivo. Preferiblemente, la distinción entre las secuencias de dinucleótido CpG metiladas y no metiladas dentro de la secuencia objetivo comprende una conversión o no conversión que depende del estado de metilación de al menos una de tales secuencias del dinucleótido CpG a la correspondiente secuencia del dinucleótido convertida o no convertida dentro de una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOS: 65 a 68 y las regiones contiguas de la misma correspondientes a la secuencia objetivo.

Las realizaciones adicionales proporcionan un método para la detección de trastornos proliferativos de células colorrectales, que comprende: extraer el ADN genómico a partir de una muestra obtenida de un sujeto; tratar el ADN genómico, o un fragmento del mismo, con uno o más reactivos para convertir las bases de citosina no metilada de la posición 5 en uracilo o en otra base que sea detectable en forma diferente a la citosina en términos de las propiedades de hibridación; poner en contacto el ADN genómico tratado, o el fragmento tratado del mismo, con una enzima de amplificación y al menos dos

cebadores que comprenden, en cada caso, una secuencia contigua de al menos 9 nucleótidos de longitud que sea complementaria a, o que hibrida bajo condiciones moderadamente rigurosas o rigurosas con una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOS: 68 a 68 y complementos de las mismas, en donde el ADN tratado o el fragmento del mismo o bien se amplifica para producir un amplificado, o no se amplifica; y determinar, con base en la presencia o ausencia, o en una propiedad de dicho amplificado, el estado de metilación de al menos una secuencia del dinucleótido CpG SEQ ID NO: 5 o un promedio, o un valor que refleja un estado de metilación promedio de una pluralidad de secuencias del dinucleótido CpG de las mismas. Preferiblemente, al menos una de tales moléculas de ácido nucleico que hibridan o molécula de ácido nucleico peptídico está unida a una fase sólida. Preferiblemente, la determinación comprende el uso de al menos un método seleccionado del grupo que consiste de: hibridar al menos una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia contigua de al menos 9 nucleótidos de longitud que es complementaria, o se hibrida en condiciones moderadamente rigurosas o rigurosas con una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOS: 65 a 68 y complementos de las mismas; hibridar al menos una molécula de ácido nucleico, unida a una fase sólida, que comprende una secuencia contigua de al menos 9 nucleótidos de longitud que es complementaria, o se hibrida en condiciones moderadamente rigurosas o rigurosas con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 65 a 68 y complementos de las mismas; la hibridación de al menos una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia contigua de al menos 9 nucleótidos de longitud que sea complementaria, o se hibrida bajo condiciones moderadamente rigurosas o rigurosas con una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 65 a 68 y complementos de las mismas, y la extensión de al menos una de tales moléculas hibridadas de ácido nucleico por al menos una base de nucleótido; y la secuenciación del amplificado.

Otras realizaciones proporcionan un método para el análisis de trastornos proliferativos de células colorrectales, que comprende: extraer el ADN genómico a partir de una muestra obtenida de un sujeto; poner en contacto el ADN genómico, o un fragmento del mismo, que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 5 o una secuencia que hibrida en condiciones rigurosas con el mismo, con una o más enzimas de restricción sensibles a la metilación, en donde el ADN genómico es o bien digerido por las mismas, para producir fragmentos de digestión, o no es digerido por las mismas; y determinar, con base en la presencia o la ausencia, o en una propiedad de al menos uno de tales fragmentos, el estado de metilación de al menos una secuencia del dinucleótido CpG de la secuencia de la SEQ ID NO: 5 o un promedio, o un valor que refleja un estado de metilación promedio de una pluralidad de secuencias del dinucleótido CpG de las mismas. Preferiblemente, el ADN genómico digerido o no digerido se amplifica antes de dicha determinación.

Las realizaciones adicionales divulgan nuevas secuencias de ácido nucleico genómico y químicamente modificadas, así como oligonucleótidos y/o oligómeros de PNA para el análisis de patrones de metilación de citosina dentro de las secuencias del grupo de que consiste de las SEQ ID NOS: 1 hasta la SEQ ID NO: 64.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1, 5, 9, 13, 16, 20, 24, 28 y 32 muestran matrices ordenadas de los datos obtenidos de acuerdo a los Ejemplos 1 y 2, y de acuerdo con las diferencias de metilación de CpG entre las dos clases de tejidos, usando un algoritmo adecuado. Las figuras se muestran en escala de grises, en donde las posiciones más significativas de CpG están en la parte inferior de la matriz con disminución decreciente hacia la parte superior. Negro indica metilación total en un posición dada de CpG, blanco representa sin metilación en la posición particular, con grados de metilación representados en color gris, desde claro (baja proporción de metilación) hasta oscuro (alta proporción de metilación). Cada fila representa una posición específica de CpG dentro de un gen y cada columna muestra el perfil de metilación para los diferentes CpG para una muestra. Los valores p para las posiciones individuales de CpG se muestran en el lado derecho. Los valores p son las probabilidades de que la distribución observada ocurra por casualidad en el conjunto de datos.

Las Figuras 2, 6, 10, 17, 21, 25, 29 y 33 muestran los resultados de las pruebas LogReg no corregidas con múltiples variables para cada comparación. Cada región genómica individual de interés se representa como un punto, la línea punteada representa el punto de corte para la tasa de falso descubrimiento del 25%.

Las Figuras 3, 7, 11, 14, 18, 22, 26, 30 y 34 muestran las matrices de datos ordenadas, obtenidas de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2, de la precisión de la máquina de soporte lineal GeneWise a través de validaciones entre las dos clases de tejidos, para los marcadores de mejor desempeño. Las figuras se muestran en escala de grises, en donde las posiciones más significativas de CpG están en la parte inferior de la matriz con disminución decreciente hacia la parte superior. Negro indica metilación total en un posición dada de CpG, blanco representa sin metilación en la posición particular, con grados de metilación representados en color gris, desde claro (baja proporción de metilación) hasta oscuro (alta proporción de metilación). Cada fila representa una posición específica de CpG dentro de un gen y cada columna muestra el perfil de metilación para los diferentes CpG para una muestra. Los valores de precisión para cada región genómica individual de interés se muestran en el lado derecho.

Las Figuras 4, 8, 12, 15, 18, 23, 27, 31 y 35 muestran la precisión de las máquinas de vectores de soporte lineal GeneWise a través de la validación de todas las regiones genómicas de cada clasificación. La precisión de cada región genómica se representa como cuadrados negros, la especificidad como diamantes sin relleno, y la sensibilidad como cuadrados sin relleno. La precisión, medida en el eje X muestra la fracción de muestras clasificadas correctamente.

La Figura 36 muestra la amplificación por PCR de muestras de acuerdo con el ejemplo 11. Cada muestra individual está anotada en el eje X como 'n' que denota normal o 't' que denota tumor. Se analizó accidentalmente una muestra de tejido bronquial en algunos ensayos, éstos se anotan con una flecha, y son irrelevantes en el contexto de la presente invención. El eje Y muestra el nivel de metilación ('tasa de metilación') en la muestra. La tasa de metilación {metilado / (metilado + no metilado)} se muestra para los fragmentos correspondientes a los pares de cebadores en la Tabla 4.

La Figura 37 muestra la amplificación por PCR de muestras de acuerdo con el ensayo 11.

La Figura 38 muestra matrices de datos ordenados obtenidos de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 de acuerdo con las diferencias de metilación de CpG entre las dos clases de tejidos, (cáncer del tracto aerodigestivo a la izquierda y tejidos aerodigestivos sanos a la derecha) utilizando un algoritmo. Las posiciones más significativas de CpG están en la parte inferior de la matriz con importancia decreciente hacia la parte superior. El color rojo indica metilación total en una posición dada de CpG, verde representa ninguna metilación en la posición particular. Cada fila representa una posición específica de CpG dentro de un gen y cada columna muestra el perfil de metilación para los diferentes CpG para una muestra.

Descripción detallada de la invención

Definiciones:

El término "relación Observada/Esperada" ("relación O/E") se refiere a la frecuencia de dinucleótidos CpG dentro de una secuencia particular de ADN, y corresponde al [número de sitios de CpG / (número de bases C x número de bases G)] x la longitud de la banda para cada fragmento.

El término "isla CpG" se refiere a una región contigua de ADN genómico que satisface los criterios (1) que tiene una frecuencia de dinucleótidos CpG correspondientes a una "relación observada/esperada" > 0,6, y (2) que tiene un "contenido de GC" > 0.5. Las islas CpG están típicamente, pero no siempre, entre aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 1 kb, o hasta aproximadamente 2 kb de longitud.

El término "estado de metilación" o "estatus de la metilación" se refiere a la presencia o ausencia de 5-metilcitosina ("5-mCyt") en uno o en una pluralidad de dinucleótidos CpG dentro de una secuencia de ADN. El estado de metilación en uno o más sitios particulares de metilación de CpG (que tienen cada uno dos secuencias del dinucleótido CpG CpG) dentro de una secuencia de ADN incluyen "no metilado", "totalmente metilado" y "semimetilado."

El término "semimetilación" se refiere al estado de metilación de un sitio de metilación palindrómico de CpG, donde sólo una única citosina está metilada en una de las dos secuencias del dinucleótido CpG del sitio de metilación palindrómico de CpG (por ejemplo, 5'-CC^MGG-3' (cadena superior): 3'-CCGG-5' (cadena inferior)).

El término 'AUC', como se usa en el presente documento es una abreviatura para el área bajo una curva. En particular, se refiere al área bajo una curva característica de funcionamiento del receptor (ROC). La curva ROC es un gráfico de la tasa positiva verdadera contra la tasa de falsos positivos para los diferentes puntos de corte posibles de una prueba diagnóstica. Muestra el compromiso entre sensibilidad y especificidad dependiendo del punto de corte seleccionado (cualquier aumento en la sensibilidad vendrá acompañado por una disminución en la especificidad). El área bajo una curva ROC (AUC) es una medida de la precisión de una prueba de diagnóstico (cuanto mayor sea el área mejor, el óptimo es 1, una prueba al azar tendría una curva ROC recostada sobre la diagonal con un área de 0,5; para la referencia: J. P. Egan. Signal Detection Theory and ROC Analysis, Academic Press, Nueva York, 1975).

El término "hipermetilación" se refiere al estado de metilación promedio que corresponde a un aumento de la presencia de 5-mCyt en uno o en una pluralidad de dinucleótidos CpG dentro de una secuencia de ADN de una muestra de prueba de ADN, respecto a la cantidad de 5-mCyt encontrada en los dinucleótidos CpG correspondientes dentro de una muestra normal de ADN de control.

El término "hipometilación" se refiere al estado de metilación promedio que corresponde a una disminución de la presencia de 5-mCyt en uno o en una pluralidad de dinucleótidos CpG dentro de una secuencia de ADN de una muestra de prueba de ADN, respecto a la cantidad de 5-mCyt encontrada en los dinucleótidos CpG correspondientes dentro de una muestra normal de ADN de control.

El término "microarreglos" se refiere en términos generales a ambos "microarreglos de ADN," y 'chip(s) de ADN', como se reconoce en la técnica, abarca todos los soportes sólidos reconocidos en la técnica, y abarca todos los métodos para fijar moléculas de ácido nucleico a los mismos o la síntesis de ácidos nucleicos sobre lo mismos.

"Parámetros genéticos" son mutaciones y polimorfismos de genes y secuencias requeridos adicionalmente para su regulación. Para ser designado como mutaciones son, en particular, inserciones, supresiones, mutaciones puntuales, inversiones y polimorfismos y, particularmente preferidos, SNP (polimorfismos de un solo nucleótido).

"Parámetros epigenéticos" son, en particular, metilaciones de citosina. Otros parámetros epigenéticos incluyen, por ejemplo, la acetilación de histonas que, sin embargo, no se puede analizar directamente usando el método descrito pero que, a su vez, se correlacionan con la metilación del ADN.

5 El término "reactivo de bisulfito" se refiere a un reactivo que comprende bisulfito, disulfito, hidrógeno sulfito o combinaciones de los mismos, útil como se divulga aquí para distinguir entre secuencias de dinucleótidos CpG metilados y no metilados.

El término "ensayo de metilación" se refiere a cualquier ensayo para la determinación del estado de metilación de una o más secuencias de dinucleótidos CpG dentro de una secuencia de ADN.

10 El término "MS.AP-PCR" (reacción en cadena de la polimerasa cebada arbitrariamente sensible a la metilación) se refiere a la tecnología reconocida en la técnica que permite un barrido global del genoma usando cebadores ricos en CG para enfocarse en las regiones que más probablemente contienen dinucleótidos CpG, y descrito por Gonzalgo y colaboradores, Cancer Research 57: 594-599, 1997.

15 El término "MethyLight^{MR}" se refiere a la técnica de PCR en tiempo real basada en fluorescencia reconocida en la técnica, descrita por Eads y colaboradores, Cancer Res. 59: 2302 - 2306 mil, 1999.

20 El término ensayo "HeavyMethyl^{MR}", en la realización del mismo implementado en el presente documento, se refiere a un ensayo, en el que sondas de bloqueo específicas de la metilación (también denominadas aquí como bloqueadoras) que cubren posiciones de CpG entre o cubiertas por los cebadores de amplificación, permiten la amplificación selectiva específica de la metilación de una muestra de ácido nucleico.

25 El término ensayo "HeavyMethyl^{MR} MethyLight^{MR}", en la realización del mismo implementada en el presente documento, se refiere a un ensayo HeavyMethyl^{MR} MethyLight^{MR}, que es una variación del ensayo MethyLight^{MR}, en donde el ensayo MethyLight^{MR} se combina con sondas de bloqueo específicas de la metilación que cubren las posiciones de CpG entre los cebadores de amplificación.

30 El término "Ms-SNuPE" (extensión del cebador de un solo nucleótido sensible a la metilación) se refiere al ensayo reconocido en el arte descrito por Gonzalgo y Jones, Nucleic Acids Res. 25: 2529-2531, 1997.

El término "MSP" (PCR específica de la metilación) se refiere al ensayo de metilación reconocido en la técnica descrito por Herman y colaboradores Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 93: 9821 - 9826, 1996, y en la patente de los Estados Unidos No. 5.786.146.

35 El término "COBRA" (análisis de restricción combinada con bisulfito) se refiere al ensayo de metilación reconocido en la técnica descrito por Xiong y Laird, Nucleic Acids Res. 25: 2532 - 2534, 1997.

40 El término "MCA" (amplificación de una isla CpG metilada) se refiere al ensayo de metilación descrito por Toyota y colaboradores, Cancer Res. 59: 2307 - 12, 1999, y en el documento WO 00/26401A1.

El término "hibridación" se debe entender como un vínculo de un oligonucleótido con una secuencia complementaria a lo largo de las líneas de los emparejamientos de bases de Watson-Crick en el ADN de la muestra, que forma una estructura dúplex.

45 "Condiciones de hibridación rigurosas", tal como se definen en el presente documento, implican la hibridación a 68°C en 5x SSC / solución de Denhardt 5x / 1,0% de SDS, y el lavado en 0,2x SSC / 0,1% de SDS a temperatura ambiente, o implicar el equivalente del mismo reconocido en la técnica (por ejemplo, condiciones en las que se lleva a cabo una hibridación a 60°C en regulador 2,5 x SSC, seguido por varias etapas de lavado a 37°C en una concentración baja de regulador, y se mantiene estable). Las condiciones moderadamente rigurosas, como se define aquí, involucrar la inclusión del lavado en 3x SSC a 42°C, o su equivalente reconocido en la técnica. Los parámetros de concentración de sal y de temperatura se pueden variar para lograr el nivel óptimo de identidad entre la sonda y el ácido nucleico objetivo. La orientación con respecto a tales condiciones está disponible en la técnica, por ejemplo, por Sambrook y colaboradores, 1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Nueva York; y Ausubel y colaboradores (eds.), 1995, Current Protocols in Molecular Biology, (John Wiley & Sons, Nueva York) en la Unidad 2.10.

50 Los términos "SEQ ID NO de la matriz", "SEQ ID NO de la matriz compuesta", o "secuencia de la matriz compuesta" se refieren a una secuencia, hipotética o no, que consiste en un compuesto lineal de cabeza a cola (5' a 3') de todas las secuencias contiguas individuales de una matriz del sujeto (por ejemplo, un compuesto de cabeza a cola de las SEQ ID NOS: 1 - 71, en ese orden).

60

Los términos "nodo de la SEQ ID NO de la matriz", "nodo de la SEQ ID NO de la matriz compuesta", o "nodo de la secuencia de la matriz compuesta" se refieren a una unión entre cualquiera dos secuencias contiguas individuales de la "SEQ ID NO de la matriz", la "SEQ ID NO de la matriz compuesta", o la "secuencia de la matriz compuesta".

En referencia a las secuencias de la matriz compuesta, la frase "nucleótidos contiguos" se refiere a una región de secuencia contigua de cualquier secuencia contigua individual de la matriz compuesta, pero no incluye una región de la secuencia de la matriz compuesta que incluye un "nodo", como se define aquí más arriba.

Compendio:

La presente invención proporciona marcadores genéticos moleculares que tienen nueva utilidad para el análisis de patrones de metilación asociados con el desarrollo de trastornos proliferativos de células colorrectales. Dichos marcadores pueden ser utilizados para detectar o distinguir entre los trastornos proliferativos de células colorrectales, proporcionando así medios mejorados para la clasificación y el tratamiento de dichos trastornos. En una realización alternativa dichos marcadores genéticos moleculares se pueden usar para la detección de trastornos proliferativos de células aerodigestivas.

La modificación del ADN con bisulfito es una herramienta reconocida en la técnica utilizada para evaluar el estado de metilación de CpG. La 5-metilcitosina es la modificación más frecuente de la base covalente en el ADN de las células eucariotas. Desempeña un papel, por ejemplo, en la regulación de la transcripción, en la impronta genética, y en la tumorigénesis. Por lo tanto, la identificación de 5-metilcitosina como un componente de la información genética es de considerable interés. Sin embargo, las posiciones de la 5-metilcitosina no se pueden identificar por secuenciación, porque la 5-metilcitosina tiene el mismo comportamiento de apareamiento de bases que la citosina. Por otra parte, la información epigenética transportada por la 5-metilcitosina se pierde completamente, por ejemplo, durante la amplificación por PCR.

El método más frecuentemente utilizado para el análisis del ADN por la presencia de 5-metilcitosina se basa en el reacción específica del bisulfito con la citosina por medio de la cual, tras la subsiguiente hidrólisis alcalina, la citosina se convierte en uracilo que corresponde a la timina en su comportamiento de apareamiento de bases. Significativamente, sin embargo, la 5-metilcitosina permanece sin modificar bajo estas condiciones. Por consiguiente, el ADN original se convierte de tal manera que la metilcitosina, que originalmente no podría distinguirse de la citosina por su comportamiento de hibridación, ahora puede ser detectada como la única citosina restante utilizando técnicas estándar de biología molecular reconocidas en la técnica, por ejemplo, por amplificación e hibridación, o por secuenciación. Todas estas técnicas se basan en las propiedades diferenciales de apareamiento de bases, que ahora pueden ser totalmente explotadas.

El estado del arte, en términos de sensibilidad, se define mediante un método que comprende encerrar el ADN que se va a analizar en una matriz de agarosa, evitando así la difusión y renaturalización del ADN (el bisulfito sólo reacciona con ADN monocatenario), y la sustitución de todas las etapas de precipitación y purificación con diálisis rápida (Olek A, y colaboradores, A modified and improved method for bisulfite based cytosine methylation analysis, Nucleic Acids Res. 24: 5064-6, 1996). Por lo tanto, es posible analizar las células individuales para el estado de metilación, ilustrando la utilidad y sensibilidad del método. Una visión general de los métodos reconocidos en el arte para detectar 5-metilcitosina es proporcionada por Rein, T., y colaboradores, Nucleic Acids Res., 26: 2.255, 1998.

La técnica del bisulfito, salvo algunas excepciones (por ejemplo, Zeschnigk M, y colaboradores, Eur J Hum Genet. 5: 94 - 98, 1997), solo se usa actualmente en investigación. En todos los casos, se amplifican fragmentos específicos cortos de un gen conocido después del tratamiento con bisulfito, y, o bien secuenciados completamente (Olek y Walter, Nat Genet. 1997 17: 275 - 6, 1997), sometidos a una o más reacciones de extensión del cebador (Gonzalvo y Jones, Nucleic Acids Res, 25: 2529 - 31, 1997; el documento WO 95/00669, la patente de los Estados Unidos No. 6.251.594) para analizar las posiciones individuales de citosina, o tratado por digestión enzimática (Xiong y Laird, Nucleic Acids Res., 25: 2532 - 4, 1997). La detección por hibridación también ha sido descrita en la técnica (Olek y colaboradores, WO 99/28498). Además, se ha descrito el uso de la técnica del bisulfito para la detección de metilación con respecto a los genes individuales (Grigg y Clark, Bioessays, 16: 431 - 6, 1994; Zeschnigk M, y colaboradores, Hum Mol Genet, 6: 387-95, 1997; Feil R, y colaboradores, Nucleic Acids Res, 22: 695 -, 1994; Martin V, y colaboradores, Gene, 157: 261 - 4, 1995; los documentos WO 9746705 y WO 9515373).

La presente invención proporciona el uso de la técnica del bisulfito, en combinación con uno o más ensayos de metilación, para la determinación del estado de metilación de secuencias del dinucleótido CpG dentro de una secuencia definida por la SEQ ID NO: 5. De acuerdo con la presente invención, la determinación del estado de metilación de las secuencias del dinucleótido CpG dentro de la secuencia de la SEQ ID NO: 5 tiene una utilidad diagnóstica y de pronóstico.

Procedimientos del ensayo de metilación. Se conocen en el arte varios procedimientos de ensayo de metilación, y se pueden utilizar junto con la presente invención. Estos ensayos permiten la determinación del estado de metilación de uno o una pluralidad de dinucleótidos CpG (por ejemplo, islas CpG) dentro de una secuencia de ADN. Tales ensayos implican,

entre otras técnicas, la secuenciación de ADN del ADN tratado con bisulfito, PCR (para la amplificación específica de la secuencia), análisis de transferencias tipo Southern, y el uso de enzimas de restricción sensibles a la metilación.

Por ejemplo, se ha simplificado la secuenciación genómica para el análisis de los patrones de metilación del ADN y la distribución de la 5-metilcitosina mediante el uso del tratamiento con bisulfito (Frommer y colaboradores, Proc Natl Acad Sci EE.UU. 89: 1827 - 1831, 1992). Además, se utiliza la digestión con enzimas de restricción de los productos de la PCR amplificados a partir del ADN convertido con bisulfito, por ejemplo, el método descrito por Sadri y Hornsby (Nucl. Acids Res. 24: 5058 - 5059, 1996), o COBRA (análisis de restricción combinado con bisulfito) (Xiong y Laird, Nucleic Acids Res. 25: 2532 - 2534, 1997).

COBRA. El análisis COBRA^{MR} es un ensayo de metilación cuantitativo útil para determinar los niveles de metilación del ADN en los loci de genes específicos en cantidades pequeñas de ADN genómico (Xiong y Laird, Nucleic Acids Res. 25: 2532 - 2534, 1997). En resumen, la digestión con enzimas de restricción se utiliza para revelar las diferencias de secuencia que dependen de la metilación en los productos de la PCR de ADN tratado con bisulfito de sodio. Se introducen primero las diferencias de la secuencia que dependen de la metilación en el ADN genómico mediante tratamiento estándar con bisulfito de acuerdo con el procedimiento descrito por Frommer y colaboradores (Proc Natl Acad Sci EE.UU. 89: 1827 - 1831, 1992). Se lleva a cabo luego la amplificación por PCR del ADN convertido con bisulfito utilizando cebadores específicos para las islas CpG de interés, seguido por la digestión con endonucleasas de restricción, electroforesis en gel, y la detección mediante sondas de hibridación específicas marcadas. Los niveles de metilación en la muestra original de ADN están representados por las cantidades relativas del producto PCR digerido y no digerido de una forma linealmente cuantitativa a través de un amplio espectro de niveles de metilación del ADN. Además, esta técnica puede ser aplicada de forma confiable al ADN obtenido a partir de muestras de tejido microseccionadas embebidas en parafina.

Los reactivos típicos (por ejemplo, como se pueden encontrar en un kit típico basado en COBRA^{MR}) para el análisis COBRA^{MR} pueden incluir, pero no se limitan a: cebadores de PCR para un gen específico (o una secuencia de ADN tratada con bisulfito o una isla CpG); una enzima de restricción y regulador apropiado; oligo de hibridación en el gen; oligo de hibridación de control; un kit de marcación de quinasas para la sonda oligo; y nucleótidos marcados. Además, los reactivos de conversión con bisulfito pueden incluir: regulador de desnaturalización de ADN; regulador de sulfonación; reactivos o kits de recuperación del ADN (por ejemplo, precipitación, ultrafiltración, columna de afinidad); regulador de desulfonación; y componentes de recuperación del ADN.

Preferiblemente, ensayos tales como las reacciones "MethyLight^{MR}" (técnica de PCR en tiempo real basada en fluorescencia) (Eads y colaboradores, Cancer Res. 59: 2302 - 2306, 1999), Ms-SNuPETM (extensión del cebador de un solo nucleótido sensible a la metilación) (Gonzalzo y Jones, Nucleic Acids Res 25: 2529 - 2531, 1997), PCR específica para metilación ("MSP"; Herman y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 93: 9821 - 9826, 1996; patente de los Estados Unidos No. 5.786.146), y amplificación de la isla CpG metilada ("MCA"; Toyota y colaboradores, Cancer Res. 59: 2307 - 12, 1999) se usan solos o en combinación con otro de estos métodos.

MethyLight^{MR}. El ensayo MethyLight^{MR} es un ensayo de metilación cuantitativa de alto rendimiento que utiliza tecnología PCR en tiempo real con base en fluorescencia (TaqManTM) que no requiere manipulaciones adicionales después de la etapa de PCR (Eads y colaboradores, Cancer Res. 59: 2302 - 2306, 1999). En resumen, el proceso MethyLight^{MR} comienza con una muestra mixta de ADN genómico que se convierte, en una reacción con bisulfito de sodio, en una combinación mixta de diferencias de secuencia que dependen de la metilación de acuerdo con procedimientos estándar (el proceso con bisulfito convierte los residuos de citosina no metilados en uracilo). La PCR basada en fluorescencia se realiza a continuación, ya sea en una reacción PCR "no sesgada" (con cebadores que no se superpongan en los sitios de metilación conocidos de CpG), o en una reacción "sesgada" (con cebadores de PCR que se superponen en los dinucleótidos CpG conocidos). La discriminación de la secuencia puede ocurrir ya sea a nivel del proceso de amplificación o a nivel del proceso de detección por fluorescencia, o ambos.

El ensayo MethyLight^{MR} puede ser usado como una prueba cuantitativa para los patrones de metilación en la muestra de ADN genómico, en donde la discriminación de la secuencia se presenta al nivel de la hibridación de la sonda. En esta versión cuantitativa, la reacción PCR proporciona la amplificación no sesgada en presencia de una sonda fluorescente que se superpone a un sitio particular de metilación putativa. Se proporciona un control no sesgado para la cantidad de ADN de entrada mediante una reacción en la que ni los cebadores, ni la sonda recubren ninguno de los dinucleótidos CpG. Alternativamente, se logra una prueba cualitativa para la metilación genómica mediante sondeo de la combinación PCR sesgada, ya sea con oligonucleótidos de control que no "cubren" sitios de metilación conocidos (una versión con base en fluorescencia de la técnica "MSP"), o con los sitios de metilación potenciales que cubren los oligonucleótidos.

El proceso MethyLight^{MR} puede ser utilizado con una sonda "TaqMan®" en el proceso de amplificación. Por ejemplo, se trata ADN genómico bicatenario con bisulfito de sodio y se sometió a uno de los dos conjuntos de reacciones PCR usando sondas TaqMan®; por ejemplo, ya sea con cebadores sesgados y la sonda TaqMan® o cebadores no sesgados y la sonda

- 5 TaqMan®. La sonda TaqMan® está doblemente marcada con moléculas "reporteras" e "inactivadoras" fluorescentes, y se diseña para ser específica para una región con contenido relativamente alto de GC de manera que se funde aproximadamente a una temperatura 10°C más alta en el ciclo de PCR que los cebadores directos o inversos. Esto permite que la sonda TaqMan® permanezca hibridada completamente durante la etapa de hibridación/extensión de la PCR. A medida que la Taq polimerasa sintetiza enzimáticamente una nueva cadena durante la PCR, eventualmente alcanza la sonda TaqMan® hibridada. La actividad 5' a 3' endonucleasa de la Taq polimerasa desplazará entonces la sonda TaqMan® digiriéndola para liberar la molécula reportera fluorescente para detección cuantitativa de su señal ahora no inactivada utilizando un sistema de detección fluorescente en tiempo real.
- 10 Los reactivos típicos (por ejemplo, como los que se pueden encontrar en un kit típico con base en MethyLight^{MR}) para el análisis MethyLight^{MR} pueden incluir, pero no se limitan a: cebadores de PCR para un gen específico (o secuencia de ADN tratada con bisulfito o isla CpG); sondas TaqMan®; reguladores optimizados para PCR y desoxinucleótidos; y Taq polimerasa.
- 15 *Ms-SNuPE*. La técnica *Ms-SNuPE*^{MR} es un método cuantitativo para evaluar diferencias de metilación en sitios específicos CpG con base en el tratamiento con bisulfito del ADN, seguido por la extensión del cebador de un solo nucleótido (Gonzalzo y Jones, *Nucleic Acids Res.* 25: 2529 - 2531, 1997). En resumen, se hace reaccionar el ADN genómico con bisulfito de sodio para convertir la citosina no metilada en uracilo, dejando la 5-metilcitosina sin cambios. La amplificación de la secuencia objetivo deseada es luego realizada usando cebadores de PCR específicos para el ADN convertido con bisulfito, y se aísla el producto resultante y se utiliza como plantilla para el análisis de metilación en el(los) sitio(s) CpG de interés. Se pueden analizar pequeñas cantidades de ADN (por ejemplo, secciones de patología microseccionadas), y se evita la utilización de enzimas de restricción para determinar el estado de metilación en los sitios CpG.
- 20 Los reactivos típicos (por ejemplo, como se pueden encontrar en un kit típico con base en *Ms-SNuPE*^{MR}) para el análisis con *Ms-SNuPE*^{MR} pueden incluir, pero no se limitan a: cebadores de PCR para un gen específico (o secuencia de ADN tratada con bisulfito o isla CpG); reguladores optimizados para PCR y desoxinucleótidos; kit de extracción en gel; cebadores de control positivo; cebadores para *Ms-SNuPE*^{MR} para el gen específico; regulador de reacción (para la reacción *Ms-SNuPE*); y nucleótidos marcados. Además, los reactivos de conversión con bisulfito pueden incluir: regulador de desnaturalización de ADN; regulador de sulfonación; reactivos o kit de recuperación de ADN (por ejemplo, precipitación, ultrafiltración, columna de afinidad); regulador de desulfonación; y componentes de recuperación de ADN.
- 25 *MSP*. La *MSP* (PCR específica para metilación) permite evaluar el estado de metilación de prácticamente cualquier grupo de sitios CpG dentro de una isla CpG, independientemente del uso de enzimas de restricción sensibles a la metilación (Herman y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 93: 9821 - 9826, 1996; patente de los Estados Unidos No. 5.786.146). En resumen, el ADN se modifica mediante la conversión con bisulfito de sodio de todas las citosinas no metiladas, pero no las citosinas metiladas en uracilo, y posteriormente amplificadas con cebadores específicos para ADN metilado versus no metilado. *MSP* requiere solamente pequeñas cantidades de ADN, es sensible a 0,1% de alelos metilados de un locus dado de una isla CpG, y se puede realizar en ADN extraído de muestras incluidas en parafina. Los reactivos típicos (por ejemplo, como se pueden encontrar en un kit típico basado en *MSP*) para el análisis con *MSP* pueden incluir, pero no se limitan a:
- 30 cebadores de PCR metilados y no metilados para un gen específico (o secuencia de ADN tratada con bisulfito o isla CpG), reguladores optimizados de PCR y desoxinucleótidos, y sondas específicas.
- 35 *MCA*. La técnica de *MCA* es un método que se puede utilizar para la detección de patrones de metilación alterados en ADN genómico, y para aislar secuencias específicas asociadas con estos cambios (Toyota y colaboradores, *Cancer Res.* 59: 2307 - 12, 1999). En resumen, las enzimas de restricción con diferentes sensibilidades a la metilación de citosina en sus sitios de reconocimiento se usan para digerir los ADN genómicos de los tumores primarios, líneas celulares, y tejidos normales antes de la amplificación por PCR cebada arbitrariamente. Los fragmentos que muestran metilación diferencial se clonan y secuencian después de la resolución de los productos de la PCR en geles de poliacrilamida de alta resolución. Los fragmentos clonados se utilizan luego como sondas para el análisis Southern para confirmar la metilación diferencial de estas regiones. Los reactivos típicos (por ejemplo, como se pueden encontrar en un kit típico con base en *MCA*) para el análisis *MCA* puede incluir, pero no se limitan a: cebadores de PCR para el ADN genómico de cebado arbitrario; reguladores de PCR y nucleótidos, enzimas de restricción y reguladores apropiados; oligos o sondas de hibridación de genes; oligos o sondas de hibridación de control.
- 45 Se determinó que las secuencias genómicas de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 a la SEQ ID NO: 64, y las variantes tratadas de los mismos de origen no natural de acuerdo con las SEQ ID NOS: 65 a 68 tienen nueva utilidad para la detección, clasificación y/o el tratamiento de trastornos proliferativos de células colorectales.
- 50 En este documento se divulga un método para detectar y/o para detectar y distinguir entre dos o más trastornos proliferativos de células de colon en un sujeto. Dicho método comprende las siguientes etapas: i) poner en contacto el ADN genómico aislado de fluidos corporales obtenidos del sujeto con al menos un reactivo, o serie de reactivos que distinguen
- 60

entre dinucleótidos CpG metilados y no metilados dentro de al menos una región objetivo del ADN genómico, en donde dichos nucleótidos contiguos comprenden al menos una secuencia del dinucleótido CpG; y ii) detectar, o detectar y distinguir entre dos o más trastornos proliferativos de células del colon que proporciona una sensibilidad mayor o igual al 80% y una especificidad mayor o igual al 80%.

Preferiblemente, la sensibilidad es de aproximadamente 75% hasta aproximadamente 96%, o de aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%, o de aproximadamente 80% hasta aproximadamente 85%. Preferiblemente, la especificidad es de aproximadamente 75% hasta aproximadamente 96%, o de aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%, o de aproximadamente 80% hasta aproximadamente 85%.

El ADN genómico puede ser aislado por cualquier medio estándar en la técnica, incluyendo el uso de kits comercialmente disponibles. En resumen, en donde el ADN de interés está encapsulado por una membrana celular, la muestra biológica debe ser rota y lisada por medios enzimáticos, químicos o mecánicos. La solución de ADN puede ser luego limpiada de proteínas y otros contaminantes, por ejemplo, mediante digestión con proteinasa K. A continuación se recupera el ADN genómico de la solución. Esto puede llevarse a cabo por medio de una variedad de métodos que incluyen precipitación por saturación salina, extracción orgánica o enlazamiento del ADN a un soporte en fase sólida. La elección del método se verá afectada por varios factores incluyendo tiempo, costo y la cantidad requerida de ADN. Los fluidos corporales son la fuente preferida de ADN; se prefieren particularmente el plasma sanguíneo, suero sanguíneo, sangre entera, células sanguíneas aisladas y células aisladas de la sangre.

La muestra de ADN genómico se trata entonces de tal manera que las bases de citosina no metiladas en la posición 5' se convierten en uracilo, timina, u otra base que sea muy diferente a la citosina en términos de comportamiento de hibridación. Esto se entiende como "tratamiento" en el presente documento.

El tratamiento descrito anteriormente del ADN genómico se lleva a cabo preferiblemente con bisulfito (sulfito de hidrógeno, disulfito) y la posterior hidrólisis alcalina que da como resultado una conversión de nucleobases de citosina no metiladas en uracilo u otra base que es diferente a la citosina en términos del comportamiento de apareamiento de bases.

Se analiza a continuación el ADN tratado con el fin de determinar el estado de metilación de una o más secuencias del gen objetivo (antes del tratamiento) asociadas con el desarrollo de carcinoma colorrectal. Se prefiere particularmente que la región objetivo comprenda, o se hibride en condiciones rigurosas con al menos 16 nucleótidos contiguos de al menos un gen o secuencia seleccionada del grupo que consiste en los genes y las secuencias enumeradas en la Tabla 1. Se prefiere además, que se analicen las secuencias de dichos genes en la Tabla 3 como se describe en el listado de secuencia acompañante. El método de análisis se puede seleccionar a partir de aquellos conocidos en la técnica, incluyendo los que se enumeran en este documento. Se prefieren particularmente MethyLight, MSP y el uso de oligonucleótidos de bloqueo como se describirá en el presente documento. Se prefiere además que cualquiera de los oligonucleótidos utilizados en este tipo de análisis (incluyendo cebadores, oligonucleótidos de bloqueo y sondas de detección) deben ser complementarios inversos, idénticos, o hibridar en condiciones rigurosas o altamente rigurosas con al menos un segmento de 16 pares de bases de largo de las secuencias de bases de una o más de las SEQ ID NO: (IDBISEQFIRST) hasta la SEQ ID NO: y (IDBISEQLAST) y secuencias complementarias de las mismas.

La metilación aberrante, más preferiblemente hipermetilación del gen ALX 4 se asocia con la presencia del carcinoma colorrectal.

El análisis de esta secuencia permite por primera vez detectar, o detectar y distinguir entre dos o más trastornos proliferativos de células del colon con una sensibilidad mayor que o igual a 80% y una especificidad mayor que o igual a 80%. La sensibilidad se calcula como: {neoplasia de colon detectada / (neoplasia de colon total)}; y la especificidad se calcula como (negativos no detectados / negativos totales).

Preferiblemente, la sensibilidad es de aproximadamente 75% hasta aproximadamente 96%, o de aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%, o de aproximadamente 80% hasta aproximadamente 85%. Preferiblemente, la especificidad es de aproximadamente 75% hasta aproximadamente 96%, o de aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%, o de aproximadamente 80% hasta aproximadamente 85%.

La neoplasia de colon se puede definir como todos los tumores malignos de colon o tumores malignos de colon y grandes (adenomas > 1 cm), o subconjuntos de los mismos. Negativos pueden definirse como cualquier enfermedad distinta de tumores malignos de colon y adenomas, o individuos saludables.

En una realización, el método divulga el uso del gen ALX 4 como marcador para la diferenciación, detección y distinción de trastornos proliferativos de células de colon.

Dicho uso del gen puede ser posible por medio de cualquier análisis de la expresión del gen, por medio de análisis de la expresión de ARNm o análisis de la expresión de proteínas. Sin embargo, en la realización más preferida de la invención, la detección, diferenciación y distinción de los trastornos proliferativos de células de colon es posible por medio del análisis del estado de metilación del gen ALX 4 y sus elementos promotores o reguladores. En el presente documento se describen los métodos para el análisis de metilación de genes.

Los niveles aberrantes de expresión de ARNm del gen ALX 4 de acuerdo con la Tabla 3 se asocian con carcinoma colorrectal.

En consecuencia, se puede asociar un aumento o disminución de los niveles de expresión de dicho gen o secuencia con el desarrollo de carcinoma colorrectal y otros trastornos proliferativos de células colorrectales.

Para detectar la presencia de ARNm que codifica un gen o secuencia genómica en un sistema de detección para el cáncer de colon, se obtiene una muestra de un paciente. La muestra puede ser una muestra de biopsia de tejido o una muestra de sangre, plasma, suero o similares. La muestra puede ser tratada para extraer los ácidos nucleicos contenidos en la misma. El ácido nucleico resultante de la muestra se somete a electroforesis en gel u otras técnicas de separación. La detección implica poner en contacto los ácidos nucleicos y, en particular, el ARNm de la muestra con una secuencia de ADN que sirve como sonda para formar dúplex híbridos. La rigurosidad de la hibridación se determina por una cantidad de factores durante la hibridación y durante el procedimiento de lavado, incluyendo la temperatura, fuerza iónica, duración y concentración de formamida. Estos factores se describen, por ejemplo, en Sambrook y colaboradores (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª ed., 1989). La detección del dúplex resultante se logra por lo general mediante el uso de sondas marcadas. Alternativamente, la sonda puede estar sin marcar, pero puede ser detectable por el enlace específico con un ligando que está marcado, ya sea directa o indirectamente. Las etiquetas y los métodos adecuados para marcación de las sondas y ligandos son conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, marcadores radiactivos que pueden ser incorporados por métodos conocidos (por ejemplo, traducción de la muestra o tratamiento con quinasa), biotina, grupos fluorescentes, grupos quimioluminiscentes (por ejemplo, dioxetanos, particularmente dioxetanos activados), enzimas, anticuerpos, y similares.

Con el fin de aumentar la sensibilidad de la detección en una muestra de ARNm transcrita a partir del gen o la secuencia genómica, se puede usar la técnica de transcripción inversa / reacción en cadena de polimerización para amplificar ADNc transcrito a partir del ARNm. El método de transcripción inversa / PCR es bien conocido en la técnica (por ejemplo, véase Watson y Fleming, más arriba).

El método de transcripción inversa / PCR se puede llevar a cabo de la siguiente manera. Se aísla el ARN celular total, por ejemplo, por el método estándar de isotiocianato de guanidinio y se transcribe en forma inversa el ARN total. El método de transcripción inversa implica la síntesis de ADN en una plantilla de ARN utilizando una enzima transcriptasa inversa y un cebador terminal 3'. Normalmente, el cebador contiene una secuencia de oligo(dT). El ADNc así producido se amplifica luego usando el método de la PCR y cebadores específicos EYA4. (Belyavsky y colaboradores, Nucl Acid Res 17: 2919 - 2932, 1989; Krug y Berger, Methods in Enzymology, Academic Press, NY, Vol.152, páginas 316 - 325, 1987, que se incorporan por referencia).

También se divulga un kit para su uso en la detección de un estado de enfermedad de cáncer de colon a través de pruebas de una muestra biológica. Un kit representativo puede comprender uno o más segmentos de ácido nucleico que se hibridan selectivamente con el ARNm y un contenedor para cada uno de los uno o más segmentos de ácido nucleico. En ciertas realizaciones, los segmentos de ácido nucleico pueden combinarse en un solo tubo. En realizaciones adicionales, los segmentos de ácido nucleico también pueden incluir un par de cebadores para amplificar el ARNm objetivo. Tales kits también pueden incluir cualquiera de los reguladores, soluciones, disolventes, enzimas, nucleótidos, u otros componentes para las reacciones de hibridación, amplificación o detección. Los componentes preferidos del kit incluyen reactivos para PCR de transcripción inversa, hibridación *in situ*, análisis de Northern y/o RPA.

La presente divulgación proporciona además métodos para detectar la presencia del polipéptido codificado por dichos genes o secuencias de genes en una muestra obtenida de un paciente.

Los niveles aberrantes de expresión del polipéptido de los polipéptidos codificados por el gen ALX 4 de acuerdo con la Tabla 3 están asociados con carcinoma colorrectal.

Por consiguiente, la sobreexpresión o subexpresión de dicho polipéptido puede ser asociada con el desarrollo de carcinoma colorrectal y otros trastornos proliferativos de células colorrectales.

Cualquier método conocido en la técnica para la detección de proteínas puede ser utilizado. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, inmunodifusión, inmunoelectroforesis, métodos inmunoquímicos, ensayos ligando-aglutinante, técnicas de inmunohistoquímica, ensayos de aglutinación y de complemento (por ejemplo, véase Basic and Clinical Immunology, Sites

and Terr, eds., Appleton & Lange, Norwalk, Conn. paginas 217 - 262, 1991, que se incorpora por referencia). Se prefieren los métodos de inmunoensayo aglutinante - ligando que incluyen hacer reaccionar anticuerpos con un epítipo o epítopos y desplazar en forma constitutiva una proteína marcada o un derivado de la misma.

5 Ciertas realizaciones de la presente invención comprenden el uso de anticuerpos específicos para el polipéptido codificado por el gen ALX 4.

10 Tales anticuerpos pueden ser útiles para aplicaciones de diagnóstico y pronóstico en la detección del estado de enfermedad, mediante la comparación de los niveles de expresión de los marcadores de la enfermedad de colon de un paciente para expresión del mismo marcador en individuos normales. En ciertas realizaciones, la producción de anticuerpos monoclonales o policlonales puede ser inducida por el uso del polipéptido codificado como antígeno. Tales anticuerpos pueden a su vez ser usados para detectar las proteínas expresadas como marcadores para estados de enfermedad humana. Los niveles de tales proteínas presentes en la sangre periférica o muestra de tejido de un paciente pueden ser cuantificados por métodos convencionales. El enlazamiento anticuerpo-proteína puede detectarse y cuantificarse mediante una variedad de medios conocidos en la técnica, tales como la marcación con ligandos fluorescentes o radiactivos. Se divulgan además kits para llevar a cabo los procedimientos antes mencionados, en los que dichos kits contienen anticuerpos específicos para los polipéptidos investigados.

20 Numerosos inmunoensayos competitivos y no competitivos de enlazamiento de proteína son bien conocidos en la técnica. Los anticuerpos empleados en tales ensayos pueden estar sin marcar, por ejemplo tal como se utiliza en pruebas de aglutinación, o etiquetados para uso en una amplia variedad de métodos de ensayo. Las etiquetas que pueden usarse incluyen radionúclidos, enzimas, compuestos fluorescentes, quimioluminiscentes, sustratos o cofactores enzimáticos, inhibidores de enzimas, partículas, colorantes y similares para uso en radioinmunoensayos (RIA), inmunoensayos enzimáticos, por ejemplo, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), inmunoensayos fluorescentes y similares. Los anticuerpos monoclonales o policlonales o epítopos de los mismos pueden elaborarse para uso en inmunoensayos mediante cualquiera de una serie de métodos conocidos en la técnica.

30 Un enfoque para preparar anticuerpos para una proteína es la selección y preparación de una secuencia de aminoácidos de la totalidad o parte de la proteína, sintetizando químicamente la secuencia e inyectarla en un animal apropiado, normalmente un conejo o un ratón (Milstein y Kohler, Nature 256: 495 - 497, 1975; Gutfre y Milstein, Methods in Enzymology: Immunochemical Techniques 73: 1 - 46, Langone y Banatis eds, Academic Press, 1981, que se incorporan por referencia). Los métodos para la preparación de los polipéptidos o epítopos de los mismos incluyen, pero no se limitan a técnicas de síntesis química, de ADN recombinante o aislamiento de muestras biológicas.

35 En una primera forma de realización adicional, la presente invención se basa en el análisis de los niveles de metilación dentro del gen ALX 4, de acuerdo con la Tabla 3 y / o sus secuencias reguladoras.

40 En una realización adicional se divulga el análisis de los niveles de metilación dentro de dos o más genes o secuencias genómicas tomadas del grupo que consiste en todos los genes y las secuencias genómicas de acuerdo con la Tabla 3 y / o sus secuencias reguladoras. Se prefiere además que las secuencias de dichos genes o secuencias genómicas estén de acuerdo con las SEQ ID NOS: 1 a SEQ ID NO: 64.

45 Las realizaciones particulares de la presente divulgación proporcionan una nueva aplicación del análisis de los niveles de metilación y / o los patrones dentro de dichas secuencias que permite una detección precisa, caracterización y/o el tratamiento de trastornos proliferativos de células colorrectales. La detección temprana de trastornos de proliferación de células colorrectales está directamente relacionada con el pronóstico de la enfermedad y el método divulgado le permite por lo tanto al médico y al paciente tomar decisiones de tratamientos mejores y más informadas. Las secuencias del grupo que consisten de las SEQ ID NOS: 20, 41, 35, 3, 39, 33 y 27 tienen más utilidad para la detección de trastornos proliferativos de células aerodigestivas.

50 Mejoras adicionales

55 La presente invención proporciona nuevos usos para la secuencia genómica definida por la SEQ ID NO: 5. Realizaciones adicionales proporcionan variantes modificadas de la SEQ ID NO: 5, así como los oligonucleótidos y / o oligómeros de PNA para el análisis de los patrones de metilación de citosina dentro de la SEQ ID NO: 5.

Un objetivo de la invención comprende el análisis del estado de metilación de uno o más dinucleótidos CpG dentro de las secuencias genómicas definidas por la SEQ ID NO: 5 y secuencias complementarias de las mismas.

60 La invención divulgada utiliza ácidos nucleicos tratados, derivados de la SEQ ID NO 5 genómica, en donde el tratamiento es adecuado para convertir al menos una base de citosina no metilada de la secuencia de ADN genómico en uracilo u otra

base que sea diferente en forma detectable a la citosina en términos de hibridación. Las secuencias genómicas en cuestión pueden comprender uno, o más, posiciones de CpG metiladas consecutivas o aleatorias. Dicho tratamiento comprende preferiblemente el uso de un reactivo seleccionado del grupo que consiste de bisulfito, sulfito de hidrógeno, disulfito, y combinaciones de los mismos. En una realización preferida de la invención, el objetivo comprende el análisis de un ácido nucleico no natural modificado que comprende una secuencia de al menos 16 bases de nucleótidos contiguos de longitud de una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOS: 65 a 68, en donde dicha secuencia comprende al menos un dinucleótido CpG, TpA o CpA y las secuencias complementarias de los mismos. Las secuencias de las SEQ ID NOS: 65 a 68 proporcionan versiones modificadas de origen natural del ácido nucleico de acuerdo con la SEQ ID NO: 5, en donde la modificación de cada secuencia genómica resulta en la síntesis de un ácido nucleico que tiene una secuencia que es única y distinta de dicha secuencia genómica de la siguiente manera. Para cada ADN genómico de cadena sentido, por ejemplo, la SEQ ID NO: 1, se divulgan cuatro versiones convertidas. Una primera versión en donde "C" → "T", pero "CpG" sigue siendo "CpG" (es decir, corresponde al caso en el que, para la secuencia genómica, todos los residuos "C" de las secuencias de dinucleótidos CpG están metilados y por lo tanto no se convierten); una segunda versión divulga el complemento de la secuencia de ADN genómico divulgada (es decir, la cadena antisentido), en donde "C" → "T", pero "CpG" sigue siendo "CpG" (es decir, corresponde al caso donde, para todos los residuos "C" de las secuencias de dinucleótidos CpG están metilados y por lo tanto no se convierten). Las secuencias convertidas sobremetiladas de la SEQ ID NO: 5 corresponden a las SEQ ID NOS: 65 y 66. Se proporciona una tercera versión convertida químicamente de cada una de las secuencias genómicas, en donde "C" → "T" para todos los residuos "C", incluidas aquellas de las secuencias de dinucleótidos "CpG" (es decir, corresponde al caso en que, para las secuencias genómicas, todos los residuos "C" de las secuencias de dinucleótidos CpG están no metilados); una versión final convertida químicamente de cada secuencia, divulga el complemento de la secuencia divulgada de ADN genómico (es decir, cadena antisentido), en donde "C" → "T" para todos los residuos "C", incluidos aquellos de las secuencias del dinucleótido "CpG" (es decir, corresponde al caso en el que, para el complemento (cadena antisentido) de cada secuencia genómica, todos los residuos "C" de las secuencias de dinucleótidos CpG están no metilados). Las secuencias convertidas 'sobremetiladas' de la SEQ ID NO: 5 corresponden a las SEQ ID NOS: 67 a 68.

De manera significativa, hasta ahora, la secuencia de ácido nucleico y la molécula de acuerdo con la SEQ ID NO: 5 no estuvo implicada o conectada con la detección, clasificación o el tratamiento de trastornos proliferativos de células colorrectales, o trastornos proliferativos de células aerodigestivas.

En una realización alternativa preferida, dicho análisis comprende el uso de un oligonucleótido u oligómero para la detección del estado de metilación de la citosina dentro del ADN genómico o tratado (modificado químicamente), de acuerdo con las SEQ ID NOS: 5, 65, 66, 67 y 68. Dichos oligonucleótido u oligómero que comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene una longitud de por lo menos nueve (9) nucleótidos que se hibrida, bajo condiciones moderadamente rigurosas o rigurosas (como se define aquí más arriba), con una secuencia de ácido nucleico tratada de acuerdo con las SEQ ID NOS: 65 a SEQ ID NO: 68 y/o secuencias complementarias a las mismas, o con una secuencia genómica de acuerdo con la SEQ ID NO: 5 y/o secuencias complementarias a la misma.

Por lo tanto, la presente divulgación incluye moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, oligonucleótidos y moléculas de ácido nucleico peptídico (PNA) (PNA-oligómeros)) que se hibridan bajo condiciones de hibridación moderadamente rigurosas y/o rigurosas con la totalidad o una porción de las secuencias SEQ ID NOS: 5, 65, 66, 67 o 68, o con los complementos de las mismas. La porción que hibrida de los ácidos nucleicos de hibridación es típicamente de al menos 9, 15, 20, 25, 30 o 35 nucleótidos de longitud. Sin embargo, moléculas más largas tienen utilidad, y están por lo tanto dentro del alcance de la presente divulgación.

Preferiblemente, la porción de hibridación de los ácidos nucleicos de hibridación de la invención es al menos 95%, o al menos 98%, o 100% idéntica a la secuencia, o a una porción de la misma de las SEQ ID NOS: 5 o 65 a 68, o los complementos de las mismas.

Los ácidos nucleicos que hibridan del tipo descrito en el presente documento se puede utilizar, por ejemplo, como un cebador (por ejemplo, un cebador para PCR), o una sonda o cebador de diagnóstico y/o de pronóstico. Preferiblemente, la hibridación de la sonda de oligonucleótido con una muestra de ácido nucleico se lleva a cabo bajo condiciones rigurosas y la sonda es 100% idéntica a la secuencia objetivo. El dúplex de ácido nucleico o la estabilidad del híbrido se expresa como la temperatura de fusión o T_m, que es la temperatura a la cual se disocia una sonda de un ADN objetivo. Esta temperatura de fusión se utiliza para definir las condiciones de rigurosidad requeridas.

Para las secuencias objetivo que están relacionadas y son sustancialmente idénticas a la secuencia correspondiente de la SEQ ID NO: 5 (tal como las variantes alélicas y SNP), en lugar de idénticas, es útil establecer primero la temperatura más baja a la cual solamente se produce la hibridación homóloga con una concentración particular de sal (por ejemplo, SSC o SSPE). Luego, asumiendo que 1% de falta de correspondencia resulta en una disminución de 1°C en la T_m, la temperatura del lavado final en la reacción de hibridación se reducido en consecuencia (por ejemplo, si se buscan secuencias que

tengan > 95% de identidad con la sonda, la temperatura final de lavado se reduce en 5°C). En la práctica, el cambio en la T_m puede estar de entre 0,5°C y 1,5°C por 1% de falta de correspondencia.

- 5 Los ejemplos de oligonucleótidos de longitud X (en nucleótidos), según lo indicado por las posiciones del polinucleótido con referencia, por ejemplo, a la SEQ ID NO: 1, incluyen aquellos correspondientes a los conjuntos (conjuntos sentido y antisentido) de oligonucleótidos que se superponen consecutivamente de longitud X, donde los oligonucleótidos dentro de cada conjunto que se superponen consecutivamente (correspondiente a un valor dado de X) se definen como el conjunto finito de Z oligonucleótidos de las posiciones de los nucleótidos:
 - 10 n hasta (n + (X-1));
donde n = 1, 2, 3, ... (Y- (X-1));
donde Y es igual a la longitud (nucleótidos o pares de bases) de la SEQ ID NO: 1 (2.280);
donde X es igual a la longitud común (en nucleótidos) de cada oligonucleótido en el conjunto (por ejemplo, X = 20 para un conjunto de 20 mers que se superponen consecutivamente); y
15 donde el número (Z) de oligómeros que se superponen consecutivamente de longitud X para una SEQ ID NO determinada de longitud Y es igual a Y-(X-1). Por ejemplo Z = 2.280 - 19 = 2.261, ya sea para conjuntos sentido o antisentido de la SEQ ID NO: 1, donde X = 20.
 - 20 Preferiblemente, el conjunto se limita a aquellos oligómeros que comprenden al menos un dinucleótido CpG, TPG o CPA.
Los ejemplos de oligonucleótidos de 20 mer incluyen el siguiente conjunto de 2.261 oligómeros (y el conjunto antisentido complementario de los mismos), indicado por las posiciones del polinucleótido con referencia a la SEQ ID NO: 1:
25 1 - 20, 2 - 21, 3 - 22, 4 - 23, 5 - 24, ... 2259 - 2278, 2260 - 2279 y 2261 - 2280.
Preferiblemente, el conjunto se limita a aquellos oligómeros que comprenden al menos un dinucleótido CpG, TPG o CPA.
 - 30 Del mismo modo, los ejemplos de oligonucleótidos de 25 mer incluyen el siguiente conjunto de 2.256 oligómeros (y el conjunto antisentido complementario de los mismos), indicado por las posiciones del polinucleótido con referencia a la SEQ ID NO: 1:
1 - 25, 2 - 26, 3 - 27, 4 - 28, 5 - 29, ... 2254 - 2278, 2255 - 2279 y 2256 - 2280.
 - 35 Preferiblemente, el conjunto se limita a aquellos oligómeros que comprenden al menos un dinucleótido CpG, TPG o CPA.
Se divulgan para cada una de las SEQ ID NOS: 5, 65, 66, 67 y 68 (sentido y antisentido), múltiples conjuntos que se superponen consecutivamente de oligonucleótidos u oligonucleótidos modificados de longitud X, donde, por ejemplo, X = 9, 10, 17, 20, 22, 23, 25, 27, 30 o 35 nucleótidos.
40 Los oligonucleótidos u oligómeros constituyen herramientas eficaces útiles para averiguar los parámetros genéticos y epigenéticos de la secuencia genómica correspondiente a la SEQ ID NO: 5. Los conjuntos preferidos de tales oligonucleótidos u oligonucleótidos modificados de longitud X son aquellos conjuntos que se superponen consecutivamente de oligómeros correspondientes a las SEQ ID NOS: 5, 65, 66, 67 y 68 (y los complementos de los mismos). Preferiblemente, dichos oligómeros comprenden al menos un dinucleótido CpG, TPG o CPA.
45 Los oligonucleótidos u oligómeros particularmente preferidos son aquellos en los que la citosina de las secuencias de dinucleótido CpG (o del correspondiente dinucleótido TPG o CPA convertido) está dentro del tercio medio del oligonucleótido; es decir, donde el oligonucleótido tiene, por ejemplo, 13 bases de longitud, el dinucleótido CpG, TPG o CPA está posicionado dentro del quinto al noveno nucleótido desde el extremo 5'.
50 Los oligonucleótidos también pueden ser modificados mediante el enlazamiento químico del oligonucleótido con una o más fracciones o conjugados para mejorar la actividad, estabilidad o detección del oligonucleótido. Tales fracciones o conjugados incluyen cromóforos, fluoróforos, lípidos tales como colesterol, ácido cólico, tioéter, cadenas alifáticas, fosfolípidos, poliaminas, polietilenglicol (PEG), fracciones palmitilo, y otros como se divulga, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.514.758, 5.565.552, 5.567.810, 5.574.142, 5.585.481, 5.587.371, 5.597.696 y 5.958.773. Las sondas pueden también existir en la forma de un PNA (ácido nucleico peptídico) que tenga propiedades de apareamiento particularmente preferidas. Por lo tanto, el oligonucleótido puede incluir otros grupos anexos tales como péptidos, y puede incluir agentes de escisión activados por hibridación (Krol y colaboradores, BioTechniques 6: 958 - 976, 1988) o agentes de intercalamiento (Zon, Pharm. Res. 5: 539 - 549, 1988). Para tal fin, se puede conjugar el oligonucleótido con otra molécula, por ejemplo, un
55
60

cromóforo, fluoróforo, péptido, agente de entrecruzamiento activado por hibridación, agente de transporte, agente de escisión activado por hibridación, etc.

5 El oligonucleótido puede comprender también al menos una fracción base y/o un azúcar modificado reconocido en la técnica, o pueden comprender un esqueleto principal modificado o enlace internucleosídico no natural.

10 Los oligonucleótidos u oligómeros se utilizan típicamente en 'conjuntos', que contienen al menos un oligómero para el análisis de cada uno de los dinucleótidos CpG de la secuencia genómica definida por la SEQ ID NO: 5 y secuencias complementarias de los mismos, o al correspondiente dinucleótido CpG, TpG o CPA dentro de una secuencia de los ácidos nucleicos tratados de acuerdo con las SEQ ID NOS: 65 a SEQ ID NO: 68 y las secuencias complementarias de las mismas. Sin embargo, se prevé que por factores económicos u otros factores, puede ser preferible analizar una selección limitada de los dinucleótidos CpG dentro de dichas secuencias, y el contenido del conjunto de oligonucleótidos se altera en consecuencia.

15 Por lo tanto, la presente divulgación proporciona un conjunto de al menos dos (2) oligonucleótidos y/o PNA-oligómeros útiles para detectar el estado de metilación de la citosina en el ADN genómico tratado (SEQ ID NOS: 65 a SEQ ID NO: 68), o en ADN genómico (SEQ ID NO: 5 y las secuencias complementarias de la misma). Estas sondas permiten el diagnóstico, la clasificación y/o terapia de los parámetros genéticos y epigenéticos de los trastornos proliferativos de células colorrectales. El conjunto de oligómeros puede ser utilizado también para la detección de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el ADN genómico tratado (SEQ ID NOS: 65 a SEQ ID NO: 68), o en el ADN genómico (SEQ ID NOS: 5 a SEQ ID NO: 64 y secuencias complementarias de las mismas).

20 Al menos uno, y más preferiblemente todos los miembros de un conjunto de oligonucleótidos pueden estar unidos a una fase sólida.

25 Además, la presente divulgación proporciona un conjunto de al menos dos (2) oligonucleótidos que se utilizan como oligonucleótidos 'cebadores' para amplificar secuencias de ADN de una de las SEQ ID NOS: 5, 65, 66, 67 y 68 y secuencias complementarias de las mismas, o segmentos de las mismas.

30 Se prevé que los oligonucleótidos pueden constituir todo o parte de una "matriz" o "chip de ADN" (es decir, un arreglo de diferentes oligonucleótidos y / u oligómeros de PNA unidos a una fase sólida). Tal matriz de diferentes secuencias de oligonucleótidos y/o PNA-oligómeros se pueden caracterizar, por ejemplo, porque están dispuestas sobre la fase sólida en la forma de un retículo rectangular o hexagonal. La superficie de fase sólida puede estar compuesta de silicio, vidrio, poliestireno, aluminio, acero, hierro, cobre, níquel, plata, u oro. También se pueden utilizar nitrocelulosa así como plásticos tales como nailon, que puede existir en la forma de pellas o también como matrices de resina. Una visión general del estado de la técnica en la fabricación de matrices de oligómeros puede obtenerse a partir de una edición especial de la revista Nature Genetics (Nature Genetics Supplement, volumen 21, enero de 1999, y de la literatura citada allí). Las sondas marcadas en forma fluorescente se utilizan frecuentemente para la exploración de matrices de ADN inmovilizadas. La simple unión de colorantes Cy3 y Cy5 al extremo 5'-OH de la sonda específica son particularmente adecuados para etiquetas de fluorescencia. La detección de la fluorescencia de las sondas hibridadas puede llevarse a cabo, por ejemplo, a través de un microscopio confocal. Los colorantes Cy3 y Cy5, además de muchos otros, están comercialmente disponibles.

45 También se anticipa que los oligonucleótidos, o secuencias particulares de los mismos, pueden constituir la totalidad o parte de una "matriz virtual" en donde se utilizan los oligonucleótidos, o secuencias particulares de los mismos, por ejemplo, como 'especificadores' como parte de, o en combinación con una población diversa de sondas marcadas únicas para analizar una mezcla compleja de analitos. Tal método, se describe por ejemplo en la solicitud de patente de los Estados Unidos No. 2003/0013091 (número de serie de los Estados Unidos 09 / 898.743, publicada el 16 de enero de 2003). En tales métodos, se generan suficientes etiquetas para que cada ácido nucleico en la mezcla compleja (es decir, cada analito) se puede unir de forma única por medio de una etiqueta única y por lo tanto detectado (se hace recuento directo de cada etiqueta, dando como resultado una lectura digital de cada especie molecular en la mezcla).

55 Se prefiere particularmente que los oligómeros se utilicen para al menos uno de: detección de; la detección y diferenciación entre dos o más subclases de; diagnóstico de; pronóstico de; tratamiento de; seguimiento de; y tratamiento y seguimiento de trastornos proliferativos de células colorrectales. Esto es posible mediante el uso de dichos conjuntos para la detección o la detección y diferenciación de una o más de las siguientes clases de tejidos: carcinoma colorrectal, adenoma de colon, tejido inflamatorio del colon, adenomas de colon con displasia grado 2 menores de 1 cm, adenomas de colon con displasia grado 3 mayores de 1 cm, tejido normal de colon, tejido sano que no es de colon y tejido canceroso que no es de colon.

60 Se prefieren particularmente aquellos conjuntos de oligómeros que comprenden al menos dos oligonucleótidos seleccionados de uno de los siguientes conjuntos de oligonucleótidos:

SEQ ID NOS: 267 - 276; y
SEQ ID NOS: 73 - 92.

5 En una realización del método, al menos uno entre el tejido de carcinoma colorrectal o adenomas de colon se distingue de al menos un tejido seleccionado del grupo que consiste de tejido inflamatorio de colon y tejido normal de colon. Esto se logra mediante el análisis del estado de metilación de al menos una secuencia objetivo que comprende, o que hibrida bajo condiciones rigurosas con al menos 16 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 5 y complementos de la misma. Esto se logra preferiblemente mediante el uso de un conjunto que consta de al menos un oligonucleótido, y más preferiblemente al menos dos seleccionados de uno de los grupos que consiste en, o mediante el uso de un conjunto que comprende al menos dos oligonucleótidos seleccionados de uno de los grupos que consisten en:

10 SEQ ID NOS: 267 - 276; y
SEQ ID NOS: 73 - 92.

15 En una realización del método, el carcinoma colorrectal se distingue de al menos un tejido seleccionado a partir del grupo que consiste en tejido sano que no es de colon, linfocitos de sangre periférica y el cáncer que no es de colon. En una forma de realización esto se logra mediante el análisis del estado de metilación de al menos una secuencia objetivo que comprende, o que hibrida bajo condiciones rigurosas con al menos 16 nucleótidos contiguos de una secuencia definida por la SEQ ID NO: 5. Esto se logra preferiblemente mediante el uso de un conjunto que consta de al menos un oligonucleótido, y más preferiblemente al menos dos oligonucleótidos seleccionados de uno de los grupos que consisten en:

20 SEQ ID NOS: 267 - 276; y
SEQ ID NOS: 73 - 92.

25 En una realización del método, el carcinoma colorrectal se distingue de al menos un tejido seleccionado a partir del grupo que consiste de tejido inflamatorio colon, tejido normal de colon, tejido sano que no es de colon, linfocitos de sangre periférica, adenomas de colon y tejido canceroso que no es de colon. Esto se logra mediante el análisis del estado de metilación de al menos una secuencia objetivo que comprende, o se hibrida bajo condiciones rigurosas con al menos 16 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 5 y complementos de la misma. Esto se logra preferiblemente mediante el uso de un conjunto que consta de al menos un oligonucleótido, y más preferiblemente al menos dos mediante el uso de un conjunto de oligómeros que comprende al menos dos oligonucleótidos seleccionados de uno de los grupos que consisten en:

30 SEQ ID NOS: 267 - 276; y
SEQ ID NOS: 73 - 92.

35 En una realización del método, al menos uno del tejido de carcinoma colorrectal o adenomas de colon se distingue de al menos un tejido seleccionado del grupo que consiste de tejido inflamatorio de colon y el tejido normal de colon. Esta se logra mediante el análisis del estado de metilación de al menos una secuencia objetivo que comprende, o que hibrida bajo condiciones rigurosas con al menos 16 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 5 y complementos de la misma. Esto se logra preferiblemente mediante el uso de un conjunto que consta de al menos un oligonucleótido, y más preferiblemente al menos dos oligómeros que comprenden al menos dos oligonucleótidos seleccionados de uno de los grupos que consisten en:

40 SEQ ID NOS: 267 - 276; y
SEQ ID NOS: 73 - 92.

45 En una realización del método, el tejido de carcinoma colorrectal se distingue de al menos uno de tejido inflamatorio de colon y tejido normal de colon. Esto se logra mediante el análisis del estado de metilación de al menos una secuencia objetivo que comprende, o que hibrida bajo condiciones rigurosas con al menos 16 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 5 y complementos de la misma. Esto se logra preferiblemente mediante el uso de un conjunto que consiste de al menos un oligonucleótido, y más preferiblemente al menos dos oligómeros que comprende al menos dos oligonucleótidos seleccionados de uno de los grupos que consisten en:

50 SEQ ID NOS: 267 - 276; y
SEQ ID NOS: 73 - 92.

55 En una realización del método, al menos uno de tejido de carcinoma colorrectal, o adenomas de colon se distingue de al menos un tejido seleccionado del grupo que consiste de tejido inflamatorio del colon, tejido normal de colon, tejido sano que no es de colon, linfocitos de sangre periférica, y tejido de cáncer que no es de colon. Esto se logra mediante el análisis del

- estado de metilación de al menos una secuencia objetivo que comprende, o que hibrida bajo condiciones rigurosas con al menos 16 nucleótidos contiguos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 5 y complementos de la misma. Esto se logra preferiblemente mediante el uso de un conjunto que consiste de al menos un oligonucleótido, y más preferiblemente al menos dos oligómeros que comprende al menos dos oligonucleótidos seleccionados de uno de los grupos que consisten en:
- 5 SEQ ID NOS: 267 - 276; y
SEQ ID NOS: 73 - 92.
- 10 En una realización del método, tejidos procedentes del colon se distinguen de los tejidos que no se originan en el colon mediante el uso de un conjunto de oligómeros que comprende al menos dos oligonucleótidos seleccionados de uno de los grupos que consiste en:
- 15 SEQ ID NOS: 267 - 276; y
SEQ ID NOS: 73 - 92.
- En una realización del método, trastornos proliferativos de células se distinguen de los tejidos sanos mediante el uso de un conjunto de oligómeros que comprende al menos dos oligonucleótidos seleccionados de uno de los grupos que consiste en:
- 20 SEQ ID NOS: 267 - 276; y
SEQ ID NOS: 73 - 92.
- También se divulga un método para averiguar los parámetros genéticos y/o epigenéticos de la secuencia genómica de acuerdo con la SEQ ID NO: 5 dentro de un sujeto mediante el análisis de la metilación de citosina y polimorfismos de un solo nucleótido. Dicho método comprende poner en contacto un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NOS: 5 en una muestra biológica obtenida a partir de dicho sujeto con al menos un reactivo o una serie de reactivos, en donde dicho reactivo o serie de reactivos, distingue entre dinucleótidos CpG metilados y no metilados dentro del ácido nucleico objetivo.
- 25
- Preferiblemente, dicho método comprende las siguientes etapas: En la primera etapa, se obtiene una muestra del tejido a analizar. La fuente puede ser cualquier fuente adecuada, tal como líneas celulares, cortes histológicos, biopsias, tejidos incluidos en parafina, fluidos corporales, heces, efluente colónico, orina, plasma sanguíneo, suero sanguíneo, sangre entera, células sanguíneas aisladas, células aisladas de la sangre y todas las combinaciones posibles de los mismos. Se prefiere que dichas fuentes de ADN sean las heces o fluidos corporales seleccionados del grupo que consiste de efluente colónico, orina, plasma sanguíneo, suero sanguíneo, sangre entera, células sanguíneas aisladas, células aisladas de la sangre.
- 30
- El ADN genómico se aísla luego a partir de la muestra. El ADN genómico puede ser aislado por cualquier medio estándar en la técnica, incluyendo el uso de kits disponibles comercialmente. En resumen, cuando el ADN de interés está encapsulado en una membrana celular, la muestra biológica debe ser rota y lisada por un medio enzimático, químico o mecánico. La solución de ADN puede ser luego limpiada de proteínas y otros contaminantes, por ejemplo, por digestión con proteinasa K. El ADN genómico se recupera luego de la solución. Esto puede llevarse a cabo por medio de una variedad de métodos, incluyendo precipitación por saturación salina, extracción orgánica o enlazamiento del ADN a un soporte de fase sólida. La elección del método se verá afectada por varios factores, incluyendo el tiempo, el costo y cantidad necesaria de ADN.
- 35
- Una vez se han extraído los ácidos nucleicos, se usa el ADN genómico bicatenario en el análisis.
- 40
- En la segunda etapa del método, se trata la muestra de ADN genómico de una manera tal que las bases de citosina que no están metiladas en la posición 5' se convierten en uracilo, timina, u otra base que sea diferente a la citosina en términos de comportamiento de hibridación. Esto se entiende aquí como "pretratamiento" o "tratamiento".
- 45
- El tratamiento descrito anteriormente del ADN genómico se lleva a cabo preferiblemente con bisulfito (sulfito de hidrógeno, disulfito) y posterior hidrólisis alcalina que da como resultado la conversión de nucleobases de citosina no metiladas en uracilo o en otra base que sea diferente a la citosina en términos del comportamiento de apareamiento de bases.
- 50
- En la tercera etapa del método, se amplifican fragmentos del ADN tratado, usando conjuntos de oligonucleótidos cebadores de acuerdo con la presente invención, y una enzima de amplificación. La amplificación de varios segmentos de ADN puede llevarse a cabo simultáneamente en uno y el mismo recipiente de reacción. Típicamente, la amplificación se lleva a cabo utilizando una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El conjunto de oligonucleótidos cebadores incluye al menos dos oligonucleótidos cuyas secuencias son cada una complementarias inversas, idénticas, o hibridan bajo condiciones rigurosas o altamente rigurosas con un segmento de al menos de 16 pares de bases de largo de las secuencias de bases de una de las SEQ ID NO: 65 a SEQ ID NO: 68 y secuencias complementarias de las mismas.
- 55
- 60

En una realización alternativa del método, el estado de metilación de las posiciones preseleccionadas de CpG dentro de las secuencias de ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 5 se pueden detectar mediante el uso de oligonucleótidos del cebador específico de metilación. Esta técnica (MSP) ha sido descrita en la patente de los Estados Unidos No. 6.265.171 de Herman. El uso de cebadores específicos del estado de metilación para la amplificación del ADN tratado con bisulfito permite la diferenciación entre ácidos nucleicos metilados y no metilados. Los pares cebadores para MSP contienen al menos un cebador que se hibrida con un dinucleótido CpG tratado con bisulfito. Por lo tanto, la secuencia de dichos cebadores comprende al menos un dinucleótido CpG. Los cebadores para MSP específicos para el ADN no metilado contienen una "T" en la posición de la posición C en el CpG. Preferiblemente, por lo tanto, se requiere que la secuencia de bases de dichos cebadores contenga una secuencia que tenga una longitud de al menos 9 nucleótidos que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico tratada de acuerdo con una de las SEQ ID NO: 65 a SEQ ID NO: 68 y las secuencias complementarias de las mismas, en donde la secuencia de bases de dichos oligómeros comprende al menos un dinucleótido CpG.

En una realización adicional preferida del método, los cebadores para MSP se seleccionan del grupo que consiste de las SEQ ID NOS: 93, 97, 98, 101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 112, 113, 114, 117, 120, 124, 126, 129, 130, 133, 134, 136, 137, 140, 141, 145, 148, 149, 150, 151, 156, 158, 161, 162, 165, 169, 174, 175, 178, 180, 182, 183, 188, 191, 192, 195, 199, 200, 201, 203, 204, 209, 211, 212, 214, 215, 220, 94, 96, 99, 105, 110, 115, 116, 118, 119, 121, 122, 125, 128, 131, 138, 143, 146, 153, 154, 155, 157, 159, 163, 166, 168, 170, 172, 173, 176, 179, 181, 184, 186, 187, 189, 193, 196, 198, 202, 205, 207, 210, 213, 216, 217, 218, 222, Detección: SEQ ID NOS: 224, 228, 229, 230, 237, 239, 240, 241, 244, 245, 246, 249, 250, 251, 257, 258, 260, 261, 262, 266, 225, 231, 234, 235, 236, 238, 242, 243, 252, 255, 259, 263.

Una realización adicional preferida del método comprende el uso de oligonucleótidos bloqueadores. El uso de tales oligonucleótidos bloqueadores ha sido descrito por Yu y colaboradores, BioTechniques 23: 714 - 720, 1997. Los oligonucleótidos de la sonda de bloqueo se hibridan con el ácido nucleico tratado con bisulfito al mismo tiempo con los cebadores de PCR. La amplificación por PCR del ácido nucleico se termina en la posición 5' de la sonda de bloqueo, de tal manera que la amplificación de un ácido nucleico se suprime cuando está presente la secuencia complementaria a la sonda de bloqueo. Las sondas pueden diseñarse para hibridar con el ácido nucleico tratado con bisulfito de una manera específica del estado de metilación. Por ejemplo, para la detección de ácidos nucleicos metilados dentro de una población de ácidos nucleicos no metilados, la supresión de la amplificación de ácidos nucleicos que no están metilados en la posición en cuestión se llevaría a cabo mediante el uso de sondas de bloqueo que comprenden un 'CpA' o 'TpA' en la posición en cuestión, en oposición a un 'CpG' si se desea la supresión de la amplificación de ácidos nucleicos metilados.

Para los métodos de PCR utilizando oligonucleótidos bloqueantes, la ruptura eficiente de la amplificación mediada por polimerasa requiere que los oligonucleótidos bloqueadores no sean alargados por la polimerasa. Preferiblemente, esto se logra a través del uso de los bloqueadores que son 3'-desoxioligonucleótidos, u oligonucleótidos que forman derivados en la posición 3' con un grupo diferente a un grupo hidroxilo "libre". Por ejemplo, los oligonucleótidos 3'-O-acetilo son representativos de una clase preferida de molécula bloqueadora.

Adicionalmente, la descomposición mediada por polimerasa de los oligonucleótidos bloqueadores debe ser impedida. Preferiblemente, tal impedimento comprende o bien el uso de una polimerasa que carece de actividad exonucleasa 5' - 3', o el uso de oligonucleótidos bloqueadores modificados que tienen, por ejemplo, puentes tioato en los terminales 5' de los mismos que vuelven a la molécula bloqueadora resistente a la nucleasa. Aplicaciones particulares pueden no requerir de tales modificaciones en 5' del bloqueador. Por ejemplo, si los sitios de enlazamiento del cebador y del bloqueador se superponen, impidiendo así el enlazamiento del cebador (por ejemplo, con exceso de bloqueador), se impedirá sustancialmente la degradación del oligonucleótido bloqueador. Esto es debido a que la polimerasa no extenderá el cebador hacia, y a través (en la dirección 5'-3) de un proceso bloqueador que da lugar normalmente a la degradación del oligonucleótido bloqueador hibridado.

Una realización particularmente preferida de bloqueador / PCR, para los propósitos de la presente invención y tal como se implementa en la presente invención, comprende el uso de oligómeros de ácido nucleico peptídico (PNA) como oligonucleótidos de bloqueo. Tales oligómeros bloqueadores de PNA son idealmente adecuados, ya que ni se descomponen ni tampoco se extienden por la polimerasa.

Preferiblemente, por lo tanto, se requiere que la secuencia de bases de dichos oligonucleótidos de bloqueo contenga una secuencia que tenga una longitud de al menos 9 nucleótidos que hibride con una secuencia de ácido nucleico tratada de acuerdo con una de las SEQ ID NO: 65 a SEQ ID NO: 68 y las secuencias complementarias de las mismas, en donde la secuencia de bases de dichos oligonucleótidos comprende al menos un dinucleótido CpG, TpG o CPA.

Los fragmentos obtenidos por medio de la amplificación pueden portar un marcador directa o indirectamente detectable. Se prefieren las etiquetas en forma de marcadores de fluorescencia, radionucleidos o fragmentos separables de moléculas que tienen una masa típica que puede ser detectada en un espectrómetro de masas. Donde dichos marcadores son marcadores

de masa, se prefiere que los amplificadores marcados tengan una sola carga neta positiva o negativa, permitiendo ser detectados mejor en el espectrómetro de masas. La detección puede llevarse a cabo y ser visualizada, por ejemplo, por medio de desorción de la matriz asistida por láser / espectrometría de masas por ionización (MALDI) o usando espectrometría de masas por electroaspersión (ESI).

La espectrometría de masas por desorción/ionización láser asistida de la matriz (MALDI-TOF) es un desarrollo muy eficiente para el análisis de biomoléculas (Karas y Hillenkamp, Anal Chem., 60: 2299 - 301, 1988). Un analito está incluido en una matriz absorbente de luz. La matriz es evaporada por un pulso de láser corto transportando así la molécula de analito a la fase de vapor de una manera no fragmentada. El analito se ioniza por colisiones con moléculas de la matriz. Un voltaje aplicado acelera los iones en un tubo de vuelo libre de campo. Debido a sus diferentes masas, los iones se aceleran a diferentes velocidades. Los iones más pequeños alcanzan el detector antes que los más grandes. La espectrometría MALDI-TOF es muy adecuada para el análisis de péptidos y proteínas. El análisis de ácidos nucleicos es algo más difícil (Gut & Beck, Current Innovations and Future Trends, 1: 147 - 57, 1995). La sensibilidad con respecto al análisis de ácido nucleico es aproximadamente 100 veces menor que para los péptidos, y disminuye desproporcionadamente al aumentar el tamaño del fragmento. Por otra parte, para los ácidos nucleicos que tienen una estructura principal con múltiples cargas negativas, el proceso de ionización a través de la matriz es considerablemente menos eficiente. En espectrometría MALDI-TOF, la selección de la matriz desempeña un papel eminentemente importante. Para la desorción de péptidos, se han encontrado varias matrices muy eficaces que producen una cristalización muy fina. En la actualidad existen varias matrices sensibles para ADN, sin embargo, la diferencia de sensibilidad entre los péptidos y los ácidos nucleicos no se ha reducido. Esta diferencia en la sensibilidad puede reducirse, sin embargo, modificando químicamente el ADN de tal manera que se haga más similar a un péptido. Por ejemplo, los ácidos nucleicos de fosforotioato, en los que se sustituyen los fosfatos habituales de la estructura principal con tiofosfatos, se puede convertir en un ADN de carga neutra usando química de alquilación sencilla (Gut & Beck, Nucleic Acids Res. 23: 1367 - 73, 1995). El acoplamiento de una etiqueta de carga con este ADN modificado produce como resultado un aumento de la sensibilidad de MALDI-TOF al mismo nivel que el encontrado para los péptidos. Una ventaja adicional de etiquetado con carga es la mayor estabilidad del análisis contra las impurezas, que hace que la detección de sustratos no modificados sea considerablemente más difícil.

En la cuarta etapa del método, los amplificadores obtenidos durante la tercera etapa del método se analizan con el fin de determinar el estado de metilación de los dinucleótidos CpG antes del tratamiento.

En realizaciones en las que los amplificadores fueron obtenidos por medio de la amplificación por MSP, la presencia o ausencia de un amplificador es en sí misma indicativa del estado de metilación de las posiciones de CpG cubiertas por el cebador, según las secuencias de bases de dicho cebador.

Los amplificadores obtenidos tanto a través de PCR estándar como específica de metilación pueden analizarse además por medio de métodos basados en la hibridación tales como, pero sin limitarse a, tecnología de matriz y tecnologías con base en una sonda así como por medio de técnicas tales como secuenciación y extensión dirigida al molde.

En una realización del método, los amplificadores sintetizados en la etapa tres se hibridan posteriormente con una matriz o un conjunto de oligonucleótidos y/o sondas de PNA. En este contexto, la hibridación tiene lugar de la siguiente manera: el conjunto de sondas usadas durante la hibridación está compuesto preferiblemente por al menos 2 oligonucleótidos u oligómeros de PNA; en el proceso, los amplificadores sirven como sondas que se hibridan con oligonucleótidos previamente enlazados a una fase sólida; los fragmentos no hibridados se eliminan posteriormente; dichos oligonucleótidos contienen al menos una secuencia de bases que tiene una longitud de al menos 9 nucleótidos que es complementaria inversa o idéntica a un segmento de las secuencias de bases especificadas en el presente listado de secuencias; y el segmento comprende al menos un dinucleótido CpG, TpG o CPA.

En una realización preferida, dicho dinucleótido está presente en el tercio central del oligómero. Por ejemplo, en donde el oligómero comprende un dinucleótido CpG, dicho dinucleótido es preferiblemente el quinto a noveno nucleótido del extremo 5' final de 13 mer. Existe un oligonucleótido para el análisis de cada dinucleótido CpG dentro de la secuencia de acuerdo a las SEQ ID NOS: 1 a SEQ ID NO: 64, y las posiciones equivalentes dentro de las SEQ ID NOS: 304 a la SEQ ID NO: 535. Dichos oligonucleótidos también pueden estar presentes en forma de ácidos nucleicos peptídicos. Los amplificadores no hibridados son entonces eliminados. Se detectan luego los amplificadores hibridados. En este contexto, se prefiere que las etiquetas asociadas a los amplificadores sean identificables en cada posición de la fase sólida en la que se localiza una secuencia de oligonucleótidos.

En otra forma de realización adicional del método, el estado de metilación genómica de las posiciones de CpG puede ser comprobado por medio de sondas de oligonucleótidos que se hibridan con el ADN tratado con bisulfito concurrentemente con los cebadores de amplificación de PCR (en donde dichos cebadores pueden ser o bien específicos de la metilación o estándar).

Una realización particularmente preferida de este método es el uso de PCR cuantitativa en tiempo real basada en fluorescencia (Heid y colaboradores, Genome Res. 6: 986 - 994, 1996; véase también la patente de los Estados Unidos No. 6.331.393) empleando una sonda de oligonucleótidos fluorescente doblemente marcada (PCR con TaqMan^{MR}, utilizando un sistema de detección de secuencias ABI Prism 7700, Perkin Elmer Applied Biosystems, Foster City, California). La reacción PCR con TaqMan^{MR} emplea el uso de un oligonucleótido de interrogación no extendible, llamado sonda TaqMan^{MR}, que, en realizaciones preferidas, está diseñado para hibridar con una secuencia rica en GpC localizada entre los cebadores de amplificación directo e inverso. La sonda TaqMan^{MR} comprende además una "fracción reportera" fluorescente y una "fracción inactivadora" unidas covalentemente a fracciones enlazadoras (por ejemplo, fosforamiditas) unidas a los nucleótidos del oligonucleótido TaqMan^{MR}. Para el análisis de metilación dentro de los ácidos nucleicos después del tratamiento con bisulfito, se requiere que la sonda sea específica para metilación, tal como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 6.331.393, (se incorpora aquí por referencia en su totalidad), también conocido como el ensayo MethylLight^{MR}. Las variaciones sobre la metodología de detección TaqMan^{MR} que también son adecuadas para uso con la invención descrita incluyen el uso de tecnología de doble sonda (Lightcycler^{MR}) o cebadores de amplificación fluorescentes (tecnología Sunrise^{MR}). Estas dos técnicas se puede adaptar de una manera adecuada para uso con ADN tratado con bisulfito, y por otra parte para el análisis de metilación dentro de dinucleótidos CpG.

Otro método adecuado para el uso de oligonucleótidos de sonda para la evaluación de la metilación mediante el análisis de ácidos nucleicos tratados con bisulfito. En una realización adicional preferida del método, la quinta etapa del método comprende el uso de la extensión del oligonucleótido dirigida al molde, tal como MS-SNuPE según lo descrito por Gonzalgo y Jones, Nucleic Acids Res. 25: 2529 - 2531, 1997.

En aún una realización adicional del método, la quinta etapa del método comprende la secuenciación y posterior análisis de la secuencia del amplificado generado en la tercera etapa del método (Sanger F., y colaboradores, Proc Natl Acad Sci EE.UU. 74: 5463 - 5467, 1977).

Mejor modo

En la realización más preferida del método, los ácidos nucleicos genómicos se aíslan y se tratan de acuerdo con las tres primeras etapas del método descrito anteriormente, a saber:

- a) obtener, de un sujeto, una muestra biológica que tiene ADN genómico del sujeto;
- b) extraer o bien aislar el ADN genómico;
- c) tratar el ADN genómico de b), o un fragmento del mismo, con uno o más reactivos para convertir las bases de citosina que no están metiladas en la posición 5 del mismo en uracilo o en otra base que sea detectablemente en forma distinta a la citosina en términos de propiedades de hibridación; y en donde
- d) la amplificación posterior al tratamiento en c) se lleva a cabo de una manera específica para la metilación, es decir, mediante el uso de cebadores específicos para metilación u oligonucleótidos de bloqueo, y además en donde
- e) la detección de los amplificados se lleva a cabo por medio de una sonda de detección en tiempo real, como se describe más arriba.

Preferiblemente, cuando la amplificación posterior de d) se lleva a cabo por medio de cebadores específicos de metilación, como se ha descrito anteriormente, dichos cebadores específicos de metilación comprenden una secuencia que tiene una longitud de al menos 9 nucleótidos que se hibrida con una secuencia de ácido nucleico tratado de acuerdo con una de las SEQ ID NOS: 654 a la SEQ ID NO: 68 y secuencias complementarias de las mismas, en donde la secuencia de bases de dichos oligómeros comprende al menos un dinucleótido CpG.

En una realización adicional preferida del método, los cebadores para MSP se seleccionan del grupo que consiste de las SEQ ID NOS: 93, 97, 98, 101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 112, 113, 114, 117, 120, 124, 126, 129, 130, 133, 134, 136, 137, 140, 141, 145, 148, 149, 150, 151, 156, 158, 161, 162, 165, 169, 174, 175, 178, 180, 182, 183, 188, 191, 192, 195, 199, 200, 201, 203, 204, 209, 211, 212, 214, 215, 220, 94, 96, 99, 105, 110, 115, 116, 118, 119, 121, 122, 125, 128, 131, 138, 143, 146, 153, 154, 155, 157, 159, 163, 166, 168, 170, 172, 173, 176, 179, 181, 184, 186, 187, 189, 193, 196, 198, 202, 205, 207, 210, 213, 216, 217, 218, 222, 224, 228, 229, 230, 237, 239, 240, 241, 244, 245, 246.

La etapa e) del método, a saber, la detección de los amplificados específicos indicativos del estado de metilación de una o más posiciones de CpG de acuerdo con la SEQ ID NO: 5 se lleva a cabo por medio de métodos de detección en tiempo real como se ha descrito anteriormente, y en donde la secuencia de dichas sondas de hibridación se selecciona entre el grupo que consiste de las SEQ ID NOS: 95, 100, 111, 123, 127, 132, 135, 139, 142, 144, 147, 152, 160, 164, 167, 171, 177, 185, 190, 194, 197, 206, 208, 209, 211.

Para cada secuencia genómica enlistada, se pueden usar los siguientes oligonucleótidos como se detalla en el listado de secuencias para un análisis combinado MSP en tiempo real:

Ensayos de detección con una única sonda Taqman en tiempo real:

SEQ ID NO: 5

5 Cebador izquierdo: 93, 97, 98, 101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 112, 113, 114, 117, 120, 124, 126, 129, 130, 133, 134, 136, 137, 140, 141, 145, 148, 149, 150, 151, 156, 158, 161, 162, 165, 169, 174, 175, 178, 180, 182, 183, 188, 191, 192, 195, 199, 200, 201, 203, 204, 209, 211, 212, 214, 215, 220,
 10 Cebador derecho: 94, 96, 99, 105, 110, 115, 116, 118, 119, 121, 122, 125, 128, 131, 138, 143, 146, 153, 154, 155, 157, 159, 163, 166, 168, 170, 172, 173, 176, 179, 181, 184, 186, 187, 189, 193, 196, 198, 202, 205, 207, 210, 213, 216, 217, 218, 222, Detección: 95, 100, 111, 123, 127, 132, 135, 139, 142, 144, 147, 152, 160, 164, 167, 171, 177, 185, 190, 194, 197, 206, 208, 219, 221, 223,

SEQ ID NO: 5

15 Cebador izquierdo: 224, 228, 229, 230, 237, 239, 240, 241, 244, 245, 246, 249, 250, 251, 257, 258, 260, 261, 262, 264, Cebador derecho: 225, 231, 234, 235, 236, 238, 242, 243, 252, 255, 259, 263, Detección: 226, 232, 247, 253, 264, Ancla: 227, 233, 248, 254, 256, 265.

20 En una realización más preferida alternativa del método, la amplificación posterior de d) se lleva a cabo en presencia de oligonucleótidos de bloqueo, como se describe más arriba. Dichos oligonucleótidos de bloqueo que comprenden una secuencia que tiene una longitud de al menos 9 nucleótidos que hibrida con una secuencia tratada de ácido nucleico de acuerdo con una de las SEQ ID NOS: 65 a SEQ ID NO: 68 y las secuencias complementarias de las mismas, en donde la
 25 secuencia de bases de dichos oligómeros comprende al menos un dinucleótido CpG, TpG o CPA. Etapa e) del método, a saber, la detección de los amplificados específicos indicativos del estado de metilación de una o más posiciones de CpG de acuerdo con la SEQ ID NO: 5 se lleva a cabo por medio de métodos de detección en tiempo real como se describió anteriormente.

30 La etapa e) del método, a saber, la detección de los amplificados específicos indicativos del estado de metilación de una o más posiciones de CpG de acuerdo con la SEQ ID NO: 5 se lleva a cabo por medio de métodos de detección en tiempo real como se describió anteriormente.

35 Las realizaciones adicionales de la descripción proporcionan un método para el análisis del estado de metilación de ADN genómico (SEQ ID NO: 5, y complementos de la misma) sin la necesidad de tratamiento previo.

En la primera etapa de tales realizaciones adicionales, la muestra de ADN genómico se aísla del tejido o de fuentes celulares. Preferiblemente, tales fuentes incluyen líneas celulares, cortes histológicos, fluidos corporales, o tejido embebido en parafina. En la segunda etapa, se extrae el ADN genómico. La extracción puede ser por medios que son estándar para un experto en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse al uso de lisados con detergente, sonicación y agitación tipo vórtice con perlas de vidrio.
 40

Una vez que se han extraído los ácidos nucleicos, se usa el ADN bicatenario genómico en el análisis.

45 En una realización preferida, el ADN puede escindirarse antes del tratamiento, y esto puede hacerse por cualquier medio estándar en el estado de la técnica, en particular, con endonucleasas de restricción sensibles a la metilación.

En la tercera etapa, se digiere luego el ADN con una o más enzimas de restricción sensibles a la metilación. La digestión se lleva a cabo de tal manera que la hidrólisis del ADN en el sitio de restricción es informativa del estado de metilación de un dinucleótido CpG específico.
 50

En la cuarta etapa, que es opcional, pero una realización preferida, se amplifican los fragmentos de restricción. Esto se lleva a cabo preferiblemente utilizando una reacción en cadena de la polimerasa, y dichos amplificados pueden portar marcadores detectables adecuados como se discutió anteriormente, a saber, etiquetas de fluoróforo, radionucleidos y marcadores de masa.
 55

En la quinta etapa se detectan los amplificados. La detección puede ser por cualquier medio estándar en la técnica, por ejemplo, pero sin limitarse a, análisis por electroforesis en gel, análisis de hibridación, incorporación de etiquetas detectables dentro de los productos de PCR, análisis de una matriz de ADN, análisis MALDI o ESI.

60 Después de la determinación del estado de metilación de los ácidos nucleicos genómicos, se deduce la presencia, ausencia o subclase del trastorno proliferativo de células colorrectales con base en el estado de metilación de al menos una

secuencia del dinucleótido CpG de la SEQ ID NO: 5, o un promedio, o un valor que refleja un estado de metilación promedio de una pluralidad de secuencias del dinucleótido CpG de la SEQ ID NO: 5.

Ensayos de diagnóstico para los trastornos proliferativos de células colorrectales

La presente invención permite el diagnóstico de los eventos que son desfavorables para pacientes o individuos en los que se pueden usar como marcadores parámetros genéticos y/o epigenéticos importantes dentro de la SEQ ID NO: 5. Dichos parámetros obtenidos por medio de la presente invención se pueden comparar con otro conjunto de parámetros genéticos y/o epigenéticos, sirviendo las diferencias como base para un diagnóstico y/o pronóstico de eventos que son desfavorables para los pacientes o individuos.

Más específicamente, la presente invención permite la detección de las poblaciones en riesgo para la detección temprana de carcinomas colorrectales. Además, las realizaciones permiten la detección de los cánceres aerodigestivos y por lo tanto son adicionalmente adecuadas para este propósito. Otras realizaciones del método pueden usarse también como alternativas para la detección citológica para la diferenciación de los carcinomas colorrectales de otros trastornos proliferativos de células del colon, por ejemplo, pólipos del colon.

Específicamente, la presente invención proporciona ensayos diagnósticos de cáncer basados en la medición de metilación diferencial de una o más secuencias de dinucleótidos CpG de la SEQ ID NO: 5, o de las subregiones de los mismos que comprenden tal secuencia del dinucleótido CpG. Típicamente, tales ensayos implican la obtención de una muestra de tejido de un tejido de prueba, realizar un ensayo para medir el estado de metilación de al menos una o más secuencias del dinucleótido CpG de la SEQ ID NO: 5 derivado de la muestra de tejido, en relación con una muestra de control, o un estándar conocido y hacer un diagnóstico o pronóstico basado en ella.

En realizaciones preferidas particulares, se usan oligómeros de la invención para evaluar el estado de metilación del dinucleótido CpG, tal como aquellos basados en las SEQ ID NOS: 5, 65, 66, 67 o 68, o las matrices de los mismos, así como en kits basados en ellos y útiles para el diagnóstico y/o el pronóstico de los trastornos proliferativos de células colorrectales.

Kits

Por otra parte, un aspecto adicional de la presente divulgación es un kit que comprende, por ejemplo: un reactivo que contiene bisulfito; un conjunto de oligonucleótidos cebadores que contiene al menos dos oligonucleótidos cuyas secuencias corresponden en cada caso, son complementarias, o se hibridan en condiciones rigurosas o altamente rigurosas con un segmento de 16 bases de largo de la secuencias SEQ ID NOS: 5, 65, 66, 67 o 68; oligonucleótidos y/o oligómeros de PNA; así como instrucciones para llevar a cabo y evaluar el método descrito. Dicho kit puede comprender además reactivos estándar para realizar un análisis de metilación específico de la posición de CpG, en donde dicho análisis comprende una o más de las siguientes técnicas: MS-SNuPE, MSP, MethyLight^{MR}, HeavyMethyl^{MR}, COBRA, y secuenciación de ácido nucleico. Sin embargo, un kit también puede contener sólo una parte de los componentes antes mencionados.

Aunque la presente invención ha sido descrita con especificidad de acuerdo con ciertas de sus formas preferidas de realización, los siguientes ejemplos sirven solamente para ilustrar la invención y no están destinados a limitar la invención dentro del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplos

Se recibieron las muestras de tejido, ya sea como ADN genómico extraído o de tejido congelado. Se extrajeron las muestras de ADN utilizando regulador de lisis de Qiagen y el kit de separación magnética de Roche para el aislamiento del ADN genómico. Las muestras de ADN fueron también extraídas usando columnas Tip-100 de Qiagen Genomic, así como el dispositivo MagnaPure y reactivos de Roche. Todas las muestras se cuantificaron utilizando técnicas espectrofotométricas o fluorométricas y en geles de agarosa para un subconjunto de muestras.

Tratamiento con bisulfito y mPCR

El ADN genómico total de todas las muestras fue tratado con bisulfito para la conversión de citosinas no metiladas en uracilo. Las citosinas metiladas permanecieron conservadas. El tratamiento con bisulfito se realizó con modificaciones menores según el protocolo descrito en Olek y colaboradores (1996). Con el fin de evitar el procesamiento de todas las muestras con el mismo fondo biológico todas lo que resulta en una desviación potencial del proceso en los datos más adelante, las muestras se agruparon al azar en lotes de procesamiento. Para el tratamiento con bisulfito se crearon lotes de 50 muestras al azar para el sexo, el diagnóstico y el tejido. Por muestra de ADN se realizaron dos reacciones

independientes con bisulfito. Después de la bisulfitación se usaron 10 ng de cada muestra de ADN en posteriores reacciones mPCR que contienen 6-8 pares de cebadores.

Cada reacción contenía lo siguiente:

- 5 0,4 mM de cada dNTP
1 Unidad de Taq polimerasa
2,5 µl de regulador para PCR
MgCl₂ 3,5 mM
- 10 Conjunto de cebadores 80 nM (12 - 16 cebadores)
11,25 ng de ADN (tratado con bisulfito)

Más detalles de los cebadores se muestran en la Tabla 1.

- 15 Se llevaron a cabo cuarenta ciclos de la siguiente manera: desnaturalización a 95°C durante 15 min, seguido de hibridación a 55°C durante 45 s, alargamiento del cebador a 65°C durante 2 min. Se llevó a cabo un alargamiento final a 65°C durante 10 min.

1.1.2 Hibridación

- 20 Todos los productos PCR de cada muestra individual fueron luego hibridados en portaobjetos de vidrio que portan un par de oligonucleótidos inmovilizados para cada posición de CpG bajo análisis. Cada uno de estos oligonucleótidos de detección fue diseñado para hibridarse con la secuencia convertida con bisulfito alrededor de un sitio de CpG que era o bien originalmente no metilada (TG) o metilada (CG). Véase la Tabla 2 para más detalles de todos los oligonucleótidos de
- 25 hibridación utilizados para el gen ALX4 (tanto informativos como no informativos). Se seleccionaron las condiciones de hibridación para permitir la detección de las diferencias de un solo nucleótido entre las variantes de TG y CG.

- 30 Se diluyó un volumen de 5 µl de cada producto de la PCR multiplex en regulador 10 x SSARC (10 x SSARC: 230 ml 20 x SSC, 180 ml de solución de lauroil sarcosinato de sodio al 20%, diluir hasta 1000 ml con dH₂O). Se hibridó luego la mezcla de reacción con los oligonucleótidos de detección de la siguiente manera. Desnaturalización a 95°C, enfriar a 10°C, hibridación a 42°C durante la noche seguido de lavado con 10 x SSARC y dH₂O a 42°C.

Más detalles de los oligonucleótidos de hibridación para el gen ALX4 se muestran en la Tabla 2.

- 35 Las señales fluorescentes de cada oligonucleótido hibridado se detectaron utilizando el escáner y software GenePix. Las razones para las dos señales (del oligonucleótido CG y el oligonucleótido TG utilizados para analizar cada posición de CpG) se calcularon con base en la comparación de la intensidad de las señales fluorescentes.

- 40 Las muestras fueron procesadas en lotes de 80 muestras al azar para la determinación de sexo, diagnóstico, tejido, y el lote de bisulfito. Para cada muestra de ADN tratada con bisulfito se realizaron 2 hibridaciones. Esto significa que para cada muestra se procesaron un total de 4 chips.

Métodos de análisis de datos

- 45 Análisis de los datos del chip:

A partir de las relaciones de metilación con respecto a las intensidades de hibridación sin procesar;

- 50 Se determina la relación del logaritmo de la metilación ($\log(\text{CG} / \text{TG})$) en cada posición de CpG de acuerdo con una fuente de información de procesamiento previo estandarizado que incluye las siguientes etapas:

Para cada punto se resta la mediana de la intensidad del píxel de fondo de la mediana de la intensidad del píxel en primer plano (esta da una buena estimación de las intensidades de hibridación corregidas por el fondo):

- 55 Tanto para los oligonucleótidos de detección de CG como de TG de cada posición de CpG se toma la mediana corregida del fondo de la 4 intensidades redundantes del punto;
Para cada chip y cada posición de CpG se calcula la relación $\log(\text{CG} / \text{TG})$;
Para cada muestra se toma la mediana de las intensidades del $\log(\text{CG} / \text{TG})$ sobre las repeticiones redundantes del chip.
Esta relación tiene la propiedad de que el ruido de hibridación tiene una varianza aproximadamente constante en todo el
- 60 intervalo de posibles tasas de metilación (Huber y colaboradores, 2002).

Análisis del componente principal

El análisis del componente principal (PCA) proyecta vectores de medición (por ejemplo, datos del chip, perfiles de metilación en varios CpG, etc.) sobre un nuevo sistema de coordenadas. Los nuevos ejes de coordenadas se conocen como componentes principales. El primer componente principal abarca la dirección de la mayor varianza de los datos. Posteriormente, se ordenan los componentes por la disminución de la varianza y son ortogonales entre sí. Diferentes posiciones de CpG contribuyen con diferentes pesos a la extensión de la nube de datos a lo largo de los diferentes componentes. PCA es una técnica no supervisada, es decir, que no tiene en cuenta las etiquetas de los puntos de datos (para más detalles, véase por ejemplo, Ripley (1996)).

PCA se usa típicamente para proyectar los datos de alta dimensión (en nuestro caso los datos de la matriz de metilación) en subespacios dimensionales menores con el fin de visualizar o extraer características con alta varianza de los datos. En el presente informe se utilizan 2 proyecciones dimensionales para el control estadístico de calidad de los datos. Se investigó el efecto de diferentes parámetros del proceso sobre los datos del chip y se excluyó que el cambio de los parámetros del proceso causen grandes alteraciones en los valores de la medición.

Se utiliza una versión robusta de PCA para detectar los chips atípicos individuales y excluirllos de otros análisis (Model y colaboradores, 2002).

Prueba de la hipótesis

La tarea principal es identificar los marcadores que muestran diferencias significativas en el grado promedio de metilación entre dos clases. Se detecta una diferencia significativa cuando la hipótesis nula de que la metilación promedio de las dos clases es idéntica puede ser rechazada con $p < 0,05$. Debido a que se aplica esta prueba a todo un conjunto de marcadores potenciales, se tienen que corregir los valores p para múltiples pruebas. Esto se hizo mediante la aplicación del método de tasa de falso descubrimiento (FDR) (Dudoit y colaboradores, 2002).

Para probar la hipótesis nula de que los niveles de metilación en las dos clases son idénticos se utilizó la prueba de relación de probabilidad para los modelos de regresión logística (Venables y Ripley, 2002). El modelo de regresión logística para un solo marcador es una combinación lineal de las mediciones de metilación de todas las posiciones de CpG en la respectiva región genómica de interés (ROI). Un valor p significativo para un marcador significa que esta ROI tiene cierta correlación sistemática con la cuestión de interés dada por las dos clases. Sin embargo, al menos formalmente no hace ninguna declaración sobre el poder predictivo real del marcador.

Predicción de la clase por aprendizaje supervisado

Con el fin de dar una estimación confiable de lo bien que el conjunto de CpG de un marcador seleccionado puede diferenciar entre diferentes clases de tejidos, se puede determinar su precisión en la predicción por la clasificación. Para ello se calcula una función de predicción con base en el perfil de metilación usando un determinado conjunto de muestras de tejido con etiqueta de clase. Esta etapa es llamada entrenamiento y explota el conocimiento previo representado por las etiquetas de datos. La precisión de la predicción de esa función es luego probada mediante validación cruzada o en un conjunto de muestras independientes. Como método de elección, se utiliza el algoritmo de máquina del vector de soporte (SVM) (Duda (2001), Christiannini (2000)) para aprender la función de predicción. Si no se indica lo contrario, para este reporte, se establece que el riesgo asociado con clasificaciones de falsos positivos o falsos negativos es igual en relación con los tamaños de la clase respectiva. De ello se desprende que el algoritmo de aprendizaje obtiene una función de predicción de la clase con el objetivo de optimizar la precisión sobre un conjunto independiente de muestras de pruebas. Por lo tanto, se puede esperar que la sensibilidad y especificidad del clasificador resultante sea aproximadamente igual.

Estimación del desempeño de la predicción de la clase de tejido: validación cruzada

Con un tamaño limitado de la muestra, el método de validación cruzada proporciona una estimación eficaz y confiable para la precisión de la predicción de una función discriminadora y por lo tanto, además de la importancia de los marcadores, se proporcionan estimaciones de la precisión, sensibilidad y especificidad de la validación cruzada. Para cada tarea de clasificación, se dividieron las muestras en 5 grupos de aproximadamente igual tamaño. A continuación, se entrenó el algoritmo de aprendizaje sobre 4 de estos 5 grupos de muestras. El predictor obtenido por este método fue luego probado en el grupo restante de muestras de prueba independientes. El número de clasificaciones correctas positivas y negativas se contó sobre 5 corridas para el algoritmo de aprendizaje para todas las opciones posibles del grupo de prueba independiente sin necesidad de utilizar ningún conocimiento obtenido de las corridas anteriores. Este procedimiento se repitió hasta en 10 permutaciones aleatorias de la muestra establecida. Tenga en cuenta que el procedimiento de validación cruzada anteriormente descrito evalúa la precisión, sensibilidad y especificidad utilizando prácticamente todas las combinaciones posibles de entrenamiento y grupos de prueba independientes. Esto proporciona por lo tanto, una mejor estimación del

desempeño de la predicción que simplemente divide las muestras en un conjunto de muestras de entrenamiento y un conjunto de pruebas independientes.

Resultados

Las Figuras 1, 5, 9, 13, 16, 20, 24, 28 y 32 muestran matrices de datos clasificadas obtenidas de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 de acuerdo con las diferencias de metilación de CpG entre las dos clases de tejidos, usando un algoritmo. Las figuras se muestran en escala de grises, en donde las posiciones más significativas de CpG están en la parte inferior de la matriz con significación decreciente hacia la parte superior. El negro indica metilación total en una posición dada de CpG, el blanco representa sin metilación en la posición particular, con los grados de metilación representados en color gris, desde gris claro (baja proporción de metilación) hasta gris oscuro (alta proporción de metilación). Cada fila representa una posición específica de CpG dentro de un gen y cada columna muestra el perfil de metilación de los diferentes CpG para una muestra. En el lado derecho, se muestran los valores p para las posiciones individuales de CpG. Los valores p son las probabilidades de que ocurra la distribución observada por casualidad en el conjunto de datos.

La Figura 38 muestra matrices de datos clasificados obtenidos de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 de acuerdo con las diferencias de metilación de CpG entre las dos clases de tejidos, (cáncer aerodigestivo sobre la izquierda y tejidos aerodigestivos sanos a la derecha) usando un algoritmo. Las posiciones más significativas de CpG están en la parte inferior de la matriz con importancia decreciente hacia la parte superior. El color rojo indica la metilación total en una posición dada de CpG, verde representa sin metilación en la posición particular. Cada fila representa una posición específica de CpG dentro de un gen y cada columna muestra el perfil de metilación para los diferentes CpG para una muestra.

Las Figuras 2, 6, 10, 17, 21, 25, 29 y 33 muestran los resultados de las pruebas no corregidas LogReg multivariadas para cada comparación. Cada región genómica individual de interés se representa como un punto, la línea de puntos representa el punto de corte para la tasa de falsos descubrimientos del 25%.

Las Figuras 3, 7, 11, 14, 18, 22, 26, 30 y 34 muestran las matrices clasificadas de los datos obtenidos de acuerdo a los Ejemplos 1 y 2 de la precisión de las validaciones cruzadas de máquina de vectores de soporte lineales GeneWise entre las dos clases de tejidos, para los marcadores de mejor desempeño. Las figuras se muestran en escala de grises, en donde las posiciones más significativas de CpG están en la parte inferior de la matriz con importancia decreciente hacia la parte superior. El negro indica metilación total en una posición dada de CpG, el blanco representa sin metilación en la posición particular, con grados de metilación representados en gris, desde gris claro (baja proporción de metilación) hasta gris oscuro (alta proporción de metilación). Cada fila representa una posición específica de CpG dentro de un gen y cada columna muestra el perfil de metilación para los diferentes CpG para una muestra. En el lado derecho se muestran los valores de precisión para cada región genómica individual de interés.

Las Figuras 4, 8, 12, 15, 18, 23, 27, 31 y 35 muestran la precisión de la validación cruzada de máquina del vector de soporte lineal GeneWise para todas las regiones genómicas de cada clasificación. La precisión de cada región genómica se representa como cuadrados negros, la especificidad como diamantes sin relleno, la sensibilidad como cuadrados sin relleno. La precisión, medida en el eje X, muestra la fracción de muestras clasificadas correctamente.

Colon normal versus cáncer colorrectal

En la primera comparación, se compararon 102 muestras de carcinoma colorrectal con 73 muestras de colon normal, incluyendo los pólipos de colon y trastornos inflamatorios del colon.

La Figura 1 muestra los resultados de las pruebas multivariadas de los 12 marcadores de mejor desempeño utilizando la prueba LogReg conservadora corregida de Bonferroni.

La Figura 2 muestra los resultados de la prueba LogReg multivariados no corregidos para cada comparación. Cada región genómica individual de interés se representa como un punto, la línea de puntos representa el punto de corte para la tasa de falso descubrimiento del 25%.

La Figura 3 muestra la precisión de los 12 marcadores de mejor desempeño.

La Figura 4 muestra la precisión de la validación cruzada de máquina del vector de soporte lineal GeneWise para todas las regiones genómicas de cada clasificación.

Se evaluaron los siguientes marcadores genómicos como significativos:

SEQ ID NOS: 1 - 12, 15 - 20, 22, 25 - 36, 38 - 49, 51 - 58, y complementos de las mismas.

Otros tejidos versus cáncer colorrectal

En esta clasificación se compararon 73 muestras de carcinoma colorrectal con otra 'clase de tejido' que consiste en 140 muestras de carcinomas no colorrectales, linfocitos de sangre periférica y otros tejidos normales de origen no colorrectal. Por tanto, estos marcadores permiten la detección de células de carcinoma colorrectal, por ejemplo, en fluidos corporales tales como suero.

La Figura 5 muestra los resultados de las pruebas multivariadas de los 12 marcadores de mejor desempeño utilizando la prueba LogReg conservadora corregida de Bonferroni.

La Figura 6 muestra los resultados de la prueba LogReg multivariada no corregida para cada comparación. Cada región genómica individual de interés se representa como un punto, la línea de puntos representa el punto de corte para la tasa de falso descubrimiento del 25%.

La Figura 7 muestra la precisión de los 12 marcadores de mejor desempeño.

La Figura 8 muestra la precisión de la validación cruzada de máquina del vector de soporte lineal GeneWise para todas las regiones genómicas de cada clasificación.

Los siguientes marcadores genómicos fueron evaluados como significativos:

SEQ ID NOS: 1 - 23, 26 - 36, 38 - 43, 45 - 49, 51 - 58 y complementos de las mismas.

Colon normal y otros tejidos versus cáncer de colon

En esta clasificación se compararon 73 muestras de carcinoma colorrectal con 242 muestras de colon normal y de 'otro tejido'. La clase de colon normal consistía en colon sano, pólipos de colon y muestras de tejido de colon de trastorno inflamatorio, los 'otros tejidos' consistían de muestras de carcinomas no colorrectales, linfocitos de sangre periférica y otros tejidos normales de origen no colorrectal.

La Figura 9 muestra los resultados de la prueba multivariada de los 12 marcadores de mejor desempeño utilizando la prueba LogReg conservadora corregida de Bonferroni.

La Figura 10 muestra los resultados de la prueba LogReg multivariada no corregida para cada comparación. Cada región genómica individual de interés se representa como un punto, la línea de puntos representa el punto de corte para la tasa de falso descubrimiento del 25%.

La Figura 11 muestra la precisión de los 12 marcadores de mejor desempeño.

La Figura 12 muestra la precisión de la validación cruzada de máquina del vector de soporte lineal GeneWise para todas las regiones genómicas de cada clasificación.

Los siguientes marcadores genómicos fueron evaluados como significativos:

SEQ ID NOS: 1 - 3, 5 - 13, 15 - 23, 26 - 36, 38 - 43, 45 - 49, 51 - 58, y los complementos de las mismas.

Pólipos versus cáncer colorrectal

En esta clasificación se compararon 73 muestras de carcinoma colorrectal con 51 muestras de pólipos de colon.

La Figura 13 muestra los resultados de la prueba multivariada de los marcadores de mejor desempeño utilizando la prueba LogReg conservadora corregida de Bonferroni.

La Figura 14 muestra la precisión de los 12 marcadores de mejor desempeño.

La Figura 15 muestra la precisión de la validación cruzada de máquina del vector de soporte lineal GeneWise para todas las regiones genómicas de cada clasificación.

Los siguientes marcadores genómicos fueron evaluados como significativos:

SEQ ID NOS: 11, 25, 27, 38, 40, 45, 53, y los complementos de las mismas.

Colon normal versus trastorno proliferativo de células colorrectales

- 5 En esta clasificación se compararon 124 muestras de trastorno proliferativo de células colorrectales (que consta de pólipos de colon y carcinoma colorrectal) con 51 muestras de 'colon normal' que consisten tanto de muestras de colon sano como de tejido de colon de trastornos inflamatorios.
- 10 La Figura 16 muestra los resultados de la prueba multivariada de los 12 marcadores de mejor desempeño utilizando la prueba LogReg conservadora corregida de Bonferroni.
- 15 La Figura 17 muestra los resultados de la prueba LogReg multivariada no corregida para cada comparación. Cada región genómica individual de interés se representa como un punto, la línea de puntos representa el punto de corte para la tasa de falso descubrimiento del 25%.
- La Figura 18 muestra la precisión de los 12 marcadores de mejor desempeño.
- La Figura 19 muestra la precisión de la validación cruzada de máquina del vector de soporte lineal GeneWise para todas las regiones genómicas de cada clasificación.
- 20 Los siguientes marcadores genómicos fueron evaluados como significativos:
- SEQ ID NOS: 1 - 58, y los complementos de las mismas.

Colon normal versus cáncer colorrectal

- 25 En esta clasificación se compararon 73 muestras de carcinoma colorrectal con 51 muestras de 'colon normal' que consisten tanto de muestras de colon sano como de tejido de colon de trastornos inflamatorios.
- 30 La Figura 20 muestra los resultados de la prueba multivariada de los 12 marcadores de mejor desempeño utilizando la prueba LogReg conservadora corregida de Bonferroni.
- La Figura 21 muestra los resultados de la prueba LogReg multivariada no corregida para cada comparación. Cada región genómica individual de interés se representa como un punto, la línea de puntos representa el punto de corte para la tasa de falso descubrimiento del 25%.
- 35 La Figura 22 muestra la precisión de los 12 marcadores de mejor desempeño.
- La Figura 23 muestra la precisión de la validación cruzada de máquina del vector de soporte lineal GeneWise para todas las regiones genómicas de cada clasificación.
- 40 Los siguientes marcadores genómicos fueron evaluados como significativos:
- SEQ ID NOS: 1 - 3, 5 - 23, 25 - 36, 38 - 49, 51 - 58, y los complementos de las mismas.

Colon normal y otros tejidos versus trastorno proliferativo de células colorrectales

- 45 En esta clasificación se compararon 124 muestras de trastorno proliferativo de células colorrectales (que consiste de pólipos de colon y carcinoma colorrectal) con una clase que consiste de muestras de 'colon normal' y de 'otro tejido'. Las muestras de colon normal consistían tanto de muestras de colon sano como de tejido de colon de trastornos inflamatorios, las muestras de 'otros tejidos' consistían de muestras de carcinomas no colorrectales, linfocitos de sangre periférica y otros tejidos normales de origen no colorrectal.
- 50 La Figura 24 muestra los resultados de la prueba multivariada de los 12 marcadores de mejor desempeño utilizando la prueba LogReg conservadora corregida de Bonferroni.
- 55 La Figura 25 muestra los resultados de la prueba LogReg multivariada no corregida para cada comparación. Cada región genómica individual de interés se representa como un punto, la línea de puntos representa el punto de corte para la tasa de falso descubrimiento del 25%.
- 60 La Figura 26 muestra la precisión de los 12 marcadores de mejor desempeño.

La Figura 27 muestra la precisión de la validación cruzada de máquina del vector de soporte lineal GeneWise para todas las regiones genómicas de cada clasificación.

Los siguientes marcadores genómicos fueron evaluados como significativos:

SEQ ID NOS: 1 - 36, 38 - 43, 45 - 58, y los complementos de las mismas.

Otro tejido versus tejido del colon

La siguiente comparación se llevó a cabo con el fin de identificar marcadores capaces de discernir niveles elevados de ADN de colon flotante libre, especialmente en fluidos corporales como un marcador del progreso del tumor. En esta clasificación la clase 'tejido de colon' consistió en muestras de carcinoma colorrectal, pólipos de colon, tejido de colon de trastornos inflamatorios y tejido de colon sano. La clase 'otro tejido' consistió en muestras de carcinomas no colorrectales, linfocitos de sangre periférica y otros tejidos normales de origen no colorrectal.

La Figura 28 muestra los resultados de la prueba multivariada de los 12 marcadores de mejor desempeño utilizando la prueba LogReg conservadora corregida de Bonferroni.

La Figura 29 muestra los resultados de la prueba LogReg multivariada no corregida para cada comparación. Cada región genómica individual de interés se representa como un punto, la línea de puntos representa el punto de corte para la tasa de falso descubrimiento del 25%.

La Figura 30 muestra la precisión de los 12 marcadores de mejor desempeño.

La Figura 31 muestra la precisión de la validación cruzada de máquina del vector de soporte lineal GeneWise para todas las regiones genómicas de cada clasificación.

Los siguientes marcadores genómicos fueron evaluados como significativos:

SEQ ID NOS: 1 - 58, y los complementos de las mismas.

Tejido normal versus tejido de trastorno proliferativo celular

En esta clasificación se evaluó el panel de genes por su capacidad para discriminar con precisión muestras de trastorno proliferativo celular tanto de carcinoma colorrectal, pólipos de colon y cánceres de origen que no es de colon de 'tejidos normales', a saber, muestras sanas de colon, tejido de colon de trastornos inflamatorios, linfocitos de sangre periférica, otros tejidos normales de origen no colorrectal.

La Figura 32 muestra los resultados de la prueba multivariada de los 12 marcadores de mejor desempeño utilizando la prueba LogReg conservadora corregida de Bonferroni.

La Figura 33 muestra los resultados de la prueba LogReg multivariada no corregida para cada comparación. Cada región genómica individual de interés se representa como un punto, la línea de puntos representa el punto de corte para la tasa de falso descubrimiento del 25%.

La Figura 34 muestra la precisión de los 12 marcadores de mejor desempeño.

La Figura 35 muestra la precisión de la validación cruzada de máquina del vector de soporte lineal GeneWise para todas las regiones genómicas de cada clasificación.

Los siguientes marcadores genómicos fueron evaluados como significativos:

SEQ ID NOS: 1 - 36, 38 - 43, 45 - 49, 51 - 58, y los complementos de las mismas.

Cáncer aerodigestivo versus tejidos aerodigestivos saludables

En esta clasificación el término 'aerodigestivo' describe un conjunto de muestras de tejidos que consisten en pulmón, hígado, páncreas, conducto biliar, estómago y colon. La Figura 38 muestra matrices clasificadas de los datos obtenidos de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 de acuerdo con diferencias de metilación de CpG entre las dos clases de tejidos, (se compararon tejidos cancerosos a la izquierda de la matriz con tejidos normales a la derecha de la matriz) utilizando un algoritmo. Las posiciones más significativas de CpG se encuentran en la parte inferior de la matriz con importancia

decreciente hacia la parte superior. El color rojo indica la metilación total en una determinada posición de CpG, el verde representa sin metilación en la posición particular. Cada fila representa una posición específica de CpG dentro de un gen y cada columna muestra el perfil de metilación para los diferentes CpG para una muestra. Los siguientes marcadores genómicos se consideraron significativos SEQ ID NOS: 20, 41, 35, 3, 39 y 33.

Los siguientes ejemplos describen el análisis del estado de metilación de las secuencias genómicas SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 29 en muestras de trastorno proliferativo de células colorrectales sanas y enfermas. El vínculo inicial entre dichos genes y trastornos proliferativos de células colorrectales se realizó inicialmente por medio de análisis de hibridación como se describe en el Ejemplo 1. Las secuencias se seleccionaron luego a partir de un conjunto más grande de genes analizados en dicho ejemplo, y la correlación entre el estado de metilación y los estados del trastorno proliferativo de células colorrectales se validó mediante el análisis de muestras utilizando otras técnicas de análisis de metilación, es decir, los ensayos MSP-MethylLight^{MR} y HeavyMethyl^{MR} MethylLight^{MR}. Téngase en cuenta que el término 'MethylLight^{MR}' se utiliza para describir análisis de PCR en tiempo real de ADN tratado con bisulfito utilizando sondas tanto de las tecnologías Taqman^{MR} (sonda única) como Lightcycler^{MR} (sonda dual).

Ejemplo 11:

Análisis en tiempo real de restricción sensible a la metilación.

Se preparó ADN a partir de diez muestras de tumor de colon y diez muestras de tejidos normales adyacentes. El aislamiento del ADN se realizó utilizando métodos estándar conocidos por el experto y cuantificado por medición UV.

Se llevó a cabo una reacción de digestión con los siguientes reactivos:

1 µg de ADN genómico;
25 U de enzima (10 U / µl);
Y + / regulador Tango
Por incubación de 37°C.

Se realizaron los siguientes etapas para todas las muestras en paralelo. Se disolvió 1 µg de ADN en 190 µl de Y+ / regulador Tango (Fermentas) en tubos de PCR de 0,2 ml. Se pipetearon 95 µl de la solución de reacción (la mitad del volumen total) en un tubo de PCR limpio como control. Para el reactivo restante en el primer tubo, se agregaron 1,25 µl de HpaII y 1,25 µl de endonucleasa de restricción Hin6I (ambos de Fermentas).

Al segundo tubo se le agregaron 2,5 µl de una mezcla de glicerol y agua (v:v = 1:1). Después se incubaron todos los 40 tubos a 37°C en un termociclador Eppendorff durante cinco horas. Luego se agregó otra alícuota de la enzima de restricción, mezcla glicerol-agua, a cada tubo y se prolongó la incubación durante diez horas. Después de este período de tiempo, se inactivaron las enzimas de restricción por calentamiento a 65°C durante 10 minutos.

Posteriormente, se colocaron diluciones de cada tubo en placas de 96 pozos mediante la transferencia de 20 µl de cada tubo en las placas y la adición de 80 µl de agua.

Por último, se analizaron tanto el producto de restricción como el control de cada muestra por PCR cuantitativa en tiempo real. En este ejemplo se pipetearon 12 µl de una mezcla maestra para PCR que contenía SybrGreen que contiene uno de los cebadores según la Tabla 4 en una placa Taqman de 96 pozos seguido por 8 µl de las diluciones correspondientes de la muestra restringida y blanco (cada uno por duplicado).

Se llevó a cabo una PCR en tiempo real en un instrumento ABI 7700 aplicando el siguiente perfil de temperatura: 15 minutos a 95°C; 50 ciclos de: 15 segundos a 95°C, 45 segundos a 65°C, 75 segundos a 72°C; 15 segundos a 95°C, seguido por 50°C durante una hora.

Usando los cebadores y las condiciones de amplificación descritos se observaron sólo las copias metiladas de las secuencias analizadas (de acuerdo con la tabla 4) cuando se había realizado la restricción sensible a la metilación antes de la PCR, ya que las copias no metiladas se digieren durante esta etapa. La cantidad de ADN metilado después de la restricción se normaliza contra la cantidad total de ADN presente antes de la restricción como se obtiene mediante la cuantificación en tiempo real del blanco de la misma muestra. La ecuación

$$(1) \Delta Ct = Ct_{\text{blanco}} - Ct_{\text{restringido}}$$

representa una medida de la cantidad relativa de ADN no metilado presente en una muestra de ADN. Un valor de cero significa que el ADN está completamente metilado. Un valor de 0,5 corresponde a aproximadamente el 50% de metilación

en caso de reacciones de PCR optimizadas mientras que los valores más grandes corresponden a niveles de metilación bajos. La cantidad relativa de secuencia metilada presente en una muestra estaría dada por

$$(2) M = E^{-\Delta Ct}$$

donde E es la eficiencia de PCR. La eficiencia de la PCR se obtiene fácilmente por métodos conocidos por el experto.

Tabla 4

Gen	Cebador directo	Cebador inverso	Resultados Figura
SEQ ID NO: 5	GCTAAGCCGGAGTCACCAAG (SEQ ID NO: 277)	CGCTGAGACCGAGAAGAAG (SEQ ID NO: 278)	36

Los resultados se muestran en la Figura 36. Cada muestra individual se anota en el eje X como 'n' que denota normal, nuestra 't' que denota tumor. Se analizó accidentalmente una muestra de tejido bronquial en algunos ensayos, éstas se anotan con una flecha, y son irrelevantes en el contexto de la presente invención. El eje Y muestra el nivel de metilación ('tasa de metilación') en la muestra. La tasa de metilación {metilado / (metilado + no metilado)} se muestra para los fragmentos correspondientes a los pares de cebadores en la Tabla 4. La fórmula (2) anterior se utilizó para el cálculo asumiendo una eficiencia de PCR de E = 2.

Los datos demuestran que para varios fragmentos, la mayoría de las muestras tumorales muestran tasas de metilación significativamente mayores que los tejidos adyacentes normales correspondientes.

Ejemplo 12

Análisis de la expresión de ARNm

1. Muestras de ARN

El ARN total de colon normal (n = 1) y de cáncer de colon (adenocarcinoma; n = 1) se obtuvieron a través de Ambion (Huntingdon, Reino Unido). Cada muestra de RNA se deriva de un único donante. El ARN celular total se preparó utilizando el kit de ARN ToTALLY (Ambion, Huntingdon, Reino Unido) y se llevó a cabo el tratamiento con ADNasa para minimizar la contaminación. La integridad del ARN se evaluó antes y después de 14 horas de incubación a 37°C en un Bioanalizador Agilent (Agilent Technologies, Inc., Palo Alto, CA).

2. Experimentos de microarreglos

La preparación y etiquetado objetivo, la hibridación de microarreglos, el lavado, y el escaneo se realizaron de acuerdo con la el protocolo del fabricante (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA). En resumen, se transcribieron en forma inversa 10 µg de ARN total utilizando un cebador oligo-dT enlazado con T7, seguido por la síntesis de la segunda hebra. Se prepararon objetivos de ARNc marcados con biotina a partir de ARNc bicatenario utilizando ARN polimerasa T7 y ribonucleótidos biotinilados (UTP, CTP). La fragmentación se realizó a 94°C durante 35 minutos. Se mezclaron 15 µg del ARNc biotinilado fragmentado con reguladores MES (ácido 2-(N-Morfolino)etanosulfónico) que contenía 0,5 mg / ml de albúmina de suero bovino acetilada y se hibridó con matrices Affymetrix GeneChip HG_U133A (Santa Clara, CA) durante 16 horas a 45°C. Los microarreglos se tiñeron utilizando conjugados de estreptavidina - ficoeritrina (Molecular Probes, Inc., Eugene, OR). Para la amplificación de la señal se utilizaron anticuerpos anti-estreptavidina biotinilados (Vector Laboratories, Burlingame, CA).

Se escanearon las matrices en un escáner Affymetrix GeneChip. Los valores de expresión de cada conjunto de sondas (que representan un gen) se calcularon a partir de los datos sin procesar, utilizando paquetes de Bioconductor R (<http://www.bioconductor.org>, véase a continuación).

3. Análisis de datos

Los datos de expresión sin procesar obtenidos a partir del escáner Affymetrix (los llamados archivos de células) fueron corregidos con respecto al fondo y normalizados utilizando los ajustes predeterminados del procedimiento de normalización de RMA (Irizarry RA, Hobbs B, Collin F, Beazer-Barclay YD, Antonelli KJ, Scherf U, Speed TP: Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data. Biostatistics. 2003, Abril; 4 (2): 249 - 64) tal como se implementa en los paquetes de Bioconductor R, versión 1.4 (Gautier L, Cope L, Bolstad BM, Irizarry RA: affy-analysis of Affymetrix GeneChip data at the probe level. Bioinformatics. 2004, 12 de febrero; 20 (3): 307 - 150). El procesamiento de los datos sin procesar da como resultado valores de intensidad de señal para cada uno de los conjuntos de sondas 22.293

disponibles en el chip Affymetrix GeneChip HG_U133A.

Para identificar conjuntos de sondas expresadas diferencialmente, se calcularon los dobles cambios de las intensidades de señal normalizadas entre el tejido normal de colon y el tejido tumoral de colon. Los genes con un doble cambio mayor a 2 (o menor a 0,5) fueron identificados como expresados diferencialmente. Los genes expresados diferencialmente se muestran en la Tabla 5, como se puede observar la hipermetilación no se correlaciona con la subexpresión en todos los casos.

Tabla 5

Identificación de la sonda de Affymetrix	SEQ ID NO: del gen	Log-doble cambio	cambio	arriba/ abajo en cáncer
208944 at	37	-1,0	2,0	abajo
209945 s at	27	1,2	2,3	arriba
214211 at	54	-1,3	2,5	abajo
203140 at	16	-1,8	3,4	abajo
SEQ ID NO: 3497 at	15	-1,4	2,6	abajo

Ejemplo 14

Análisis por MSP de los genes de acuerdo con la Tabla 6 (a continuación).

En el siguiente análisis, se analizó el estado de metilación del gen ALX4 por medio de la amplificación específica de la metilación utilizando los cebadores de acuerdo con la Tabla 6 (a continuación).

El estudio se realizó en aproximadamente 140 muestras de carcinoma de colon, mama e hígado, tejido normal (linfocitos de sangre periférica, colon sano y tejido sano adyacente a carcinoma de colon), pólipos de colon y otras enfermedades de colon. La clase positiva consistía de cáncer de colon y pólipos de colon. La clase negativa era PBL (linfocitos de sangre periférica), colon normal, colon-NAT y colon inflamatorio. Para el AUC se incluyeron también valores entre paréntesis de cáncer de mama y cáncer de hígado (véase la tabla 7, a continuación) en la clase negativa.

Se analizó el ADN genómico utilizando la técnica de MSP después de la conversión con bisulfito. El ADN genómico total de todos las muestras fue tratado con bisulfito convirtiendo citosinas no metiladas en uracilo. Las citosinas metiladas permanecieron conservadas. Se realizó el tratamiento con bisulfito con modificaciones menores de acuerdo con el protocolo descrito en Olek y colaboradores (1996).

Se amplificó luego la secuencia de interés, por medio de cebadores específicos de metilación, se detectó luego el amplificado por medio de las sondas Taqman específicas para metilación.

Tabla 6: Oligonucleótidos para MSP Taqman

11	Número del ensayo
PROTEÍNA HOMEOCAJA SIN ARISTA TIPO 4	Gen/Ubicación genómica
taagtgtgagggg ttcgc	Secuencia del cebador directo
ccaatcgaaacta tcaaatacgata accga	Sonda
ccaataaaaaattc gtaaaaaaaacg	Secuencia del cebador inverso
Figura 37	Curva de amplificación

Condiciones de reacción para el programa de PCR Taqman:

Desnaturalización a 95°C durante 10 minutos.

50 ciclos: desnaturalización a 95°C durante 15 segundos.

Hibridación a 62°C durante 1 minuto.

Las curvas de amplificación para cada ensayo se muestran en la figura 37 (de acuerdo con la Tabla 6).

El desempeño técnico de una serie de ensayos alternativos fue validado mediante pruebas de cada uno de los siguientes utilizando ADN de esperma como plantilla:

SEQ ID NO: 5 del gen (ensayo HeavyMethyl^{MR})

5

cebador:				
gagaggtttattaaggtaggg (SEQ ID NO: 14584)				
ctactacaaaaataaaaaattattaac (SEQ ID NO: 14585)				
bloqueador:				
aaaattattaacatccaacacatttatccaaactcaaa (SEQ ID NO: 14586)				
sondas:				
gttaggggtttgtagagaagtcga-fluo (SEQ ID NO: 14587)				
sondas:				
red640-tcggataaacgcgctcgg-pho (SEQ ID NO: 14588)				
Programa LightCycler:				
activación:	95°C	10 min		
55 ciclos:	95°C	10 seg	(20°C/s)	
	56°C	30 seg	(20°C/s)	detección
	72°C	10 seg	(20°C/s)	
curva de fundición:	95°C	10 seg	20	
	40°C	10 seg	20	
	70°C	0 seg	0,1	
enfriamiento:	40°C	5 seg		

Resultados

La sensibilidad y la especificidad se calcularon con SVM y validación cruzada 10 veces

10

Tabla 7

Gen/Ubicación genómica	AUC	Sensibilidad	Especificidad
PROTEÍNA HOMECAJA SIN ARISTA TIPO 4	0,78 (0,75)	0,74	0,95

Tablas adicionales

15

Tabla 1

Gen:	Cebador:	Longitud del amplificado:
23_ (SEQ ID NO: 5)	CTCCTCCTTCCAACAAAAA (SEQ ID NO: 69)	487
	GTTTAGAGGTTTTGGGATGATT (SEQ ID NO: 70)	
24_ (SEQ ID NO: 5)	TGAATAGGGTGATATTTAGTTAGG (SEQ ID NO: 71) ATAAATCATCCCAAACCTCTA (SEQ ID NO: 72)	497

Tabla 2

No:	Gen	Oligo:
17	(SEQ ID NO: 5)	GACGTCGGTACGTAGT (SEQ ID NO: 73)
18	(SEQ ID NO: 5)	GATGTTGGTATGTAGTAG (SEQ ID NO: 74)
19	(SEQ ID NO: 5)	TTCGGGGGAATTCGAGT (SEQ ID NO: 75)
20	(SEQ ID NO: 5)	TTTGGGGGAATTTGAGT (SEQ ID NO: 76)

(continuación)

No:	Gen	Oligo:
21	(SEQ ID NO: 5)	TATTGCGAGGATTCGG (SEQ ID NO: 77)
22	(SEQ ID NO: 5)	ATTGTGAGGATTTGGT (SEQ ID NO: 78)
23	(SEQ ID NO: 5)	GTGCGTTCGTAGCGTA (SEQ ID NO: 79)
24	(SEQ ID NO: 5)	TGTGTTTGTAGTGTAGG (SEQ ID NO: 80)
25	(SEQ ID NO: 5)	GGACGTCGTTTGTAG (SEQ ID NO: 81)
26	(SEQ ID NO: 5)	GGATGTTGTTTGTAGG (SEQ ID NO: 82)
27	(SEQ ID NO: 5)	AGAGCGTCGTTTGTGA (SEQ ID NO: 83)
28	(SEQ ID NO: 5)	AGAGTGTGTTTGTAT (SEQ ID NO: 84)
29	(SEQ ID NO: 5)	TTTCGAGGGTAGGCGAG (SEQ ID NO: 85)
30	(SEQ ID NO: 5)	TTTGTAGGGTAGGTGAG (SEQ ID NO: 86)
31	(SEQ ID NO: 5)	TTTCGATTTTAATGCGAA (SEQ ID NO: 87)
32	(SEQ ID NO: 5)	TTTGATTTTAATGTGAAGT (SEQ ID NO: 88)
33	(SEQ ID NO: 5)	AGGAATTTTCGTCGCGA (SEQ ID NO: 89)
34	(SEQ ID NO: 5)	AGGAATTTTGTGTGAT (SEQ ID NO: 90)
35	(SEQ ID NO: 5)	TTTGAGTCGTACGCGT (SEQ ID NO: 91)
36	(SEQ ID NO: 5)	TTTGTAGTTGTATGTGT (SEQ ID NO: 92)

Tabla 3: Genes o locus genómico asociado con secuencias genómicas de acuerdo con las SEQ ID NO: 1 - SEQ ID NO: 64

SEQ ID NO: genómico	SEQ ID Nos: con bisulfito	GenBank Ref. ID No: /código	Descripción
1		AL355481.12.1.12Hipotético 2435	Repetición rica en leucina de una proteína hipotética (ID del gen Vega OTTHUMG00013001328)
2		APC027601.25.1.1 92732	5 azacitidina inducida (ID del gen Ensembl 141577)
3		AL831711.4.1.880 1	Gen desconocido, cercano a la proteína del motivo A del sitio de enlazamiento de ATP/GTP (bucle P)
4		NM_002938	PROTEÍNA DEL DEDO ANULAR 4; RNF4
5	65, 66, 67 & 68	NM_021926	PROTEÍNA HOMEOCAJA SIN ARISTA TIPO 4; ALX 4
6		NM_004852	MIEMBRO 2 DE LA FAMILIA DEL DOMINIO DE UN CORTE; ONC2
7		NM_002507	PRECURSOR DEL MIEMBRO 16 DE LA SUPERFAMILIA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO DE BAJA AFINIDAD) (RECEPTOR NGF) (GP80-LNGFR) (P75 ICD) (RECEPTOR DE NEUROTROFINA DE BAJA AFINIDAD P75NTR). NGFR

(continuación)

SEQ ID NO: genómico	SEQ ID Nos: con bisulfito	GenBank Ref. ID No: /código	Descripción
8		NM_016192	PROTEÍNA TRANSMEMBRANA CON TIPO EGF Y DOS DOMINIOS 2 TIPO FOLLISTATINA; PROTEÍNA TRANSMEMBRANA TENB2; TOMOREGULINA; PROTEÍNA TRANSMEMBRANA PUTATIVA CON TIPO EGF Y DOS DOMINIOS 2 TIPO FOLLISTATINA.
9		NM_005221	PROTEÍNA HOMEOCAJA DLX-5
10		NM_080552	TRANSPORTADOR DE AMINOÁCIDOS INHIBIDORES VESICULARES (TRANSPORTADOR GABA Y GLICINA) (TRANSPORTADOR GABA VESICULAR) (HVIAAT)
11		NM_001208	Homólogo 1 del factor de transcripción BTF3
12		NM_005904	MADRES CONTRA EL HOMÓLOGO 7 DECAPENTAPLÉGICO (SMAD 7) (MADRES CONTRA EL HOMÓLOGO 7 DPP) (SMAD7) (HSMAD7).
13		NM_002146	PROTEÍNA HOMEOCAJA HOX-B3 (HOX-2G) (HOX-2.7)
14		NM_025078	Proteína hipotética de Homo sapiens FLJ22378
15		NM_001116	ADENILATO CICLASA, TIPO IX (EC 4.6.1.1) (ATP PIROFOSFATO-LIASA) (ADENILIL CICLASA). ADCY9
16		NM_001706	PROTEÍNA DE LINFOMA 6 DE CÉLULAS B (BCL-6) (PROTEÍNA DEDO DE ZINC 51) (PROTEÍNA LAZ-3) (BCL-5).
17		NM_014068	PROTEÍNA SEEK1
18		NM_017745	ISOFORMA 1 CORRESPONDIENTE QUE INTERACTÚA CON BCL-6 BCOR
19		NM_005643	FACTOR DE INICIO DE LA TRANSCRIPCIÓN TFIID SUBUNIDAD DE 28 KDA (TAFII-28) (TAFII28) (SUBUNIDAD TFIID P30- BETA)
20		NM_007374	PROTEÍNA HOMEOCAJA SIX6 (HOMÓLOGO 6 DE LA HOMEOCAJA SINE) (HOMEOCAJA ÓPTICA 2) (PROTEÍNA DEL HOMEODOMINIO OPTX2).
21		AP003500.2.1.161 078	Situado entre el gen del grupo ID ENSESTG00002308609 y ENSESTG00002308691
22		AC092385.4.1.97 218	PROTEÍNA SPIR-2 (FRAGMENTO)
23		AC007223.5.1.15 9520	Situado dentro del grupo EST ID ENSESTG00001971415
24		NM_005229	PROTEÍNA DEL DOMINIO DE ETS, ELK-1
25		NM_000179	PROTEÍNA DE REPARACIÓN DE LA FALTA DE COINCIDENCIA DEL ADN MSH6 (SUBUNIDAD MUTS-ALFA DE 160 KDA) (PROTEÍNA DE ENLAZAMIENTO DE FALTA DE COINCIDENCIA DE G/T) (GTBP) (GTMBP) (P160)
26		NM_005427	PROTEÍNA TUMORAL P73 (FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN TIPO P53) (PROTEÍNA RELACIONADA CON P53).
27		NM_002093	GLICÓGENO SINTASA QUINASA-3 BETA (EC 2.7.1.37) (GSK-3 BETA).
28		NM_006765	PROTEÍNA N33
29		NM_016192	PROTEÍNA TRANSMEMBRANA TIPO EGF Y DOS DOMINIOS 2 TIPO FOLLISTATINA; PROTEÍNA TRANSMEMBRANA TENB2; TOMORREGULINA; PROTEÍNA TRANSMEMBRANA PUTATIVA TIPO EGF Y DOS DOMINIOS 2 TIPO FOLLISTATINA.
30		NM_004429	PRECURSOR DE EFRINA-B1 (LIGANDO 2 DEL RECEPTOR DE TIROSINA QUINASA RELACIONADO CON EPH) (LERK-2) (LIGANDO ELK) (ELK-L).

(continuación)

SEQ ID NO: genómico	SEQ ID Nos: con bisulfito	GenBank Ref. ID No: /código	Descripción
31		NM_018950	Gen HLA-F para el antígeno F de leucocito humano
32		NM_000038	PROTEÍNA COLI DE POLIPOSIS ADENOMATOSA (PROTEÍNA APC)
33		NM_000610	PRECURSOR DEL ANTÍGENO CD44 (GLICOPROTEÍNA FAGOCÍTICA I) (PGP-1) (HITCH-1) (RECEPTOR III DE LA MATRIZ EXTRACELULAR) (ECMR- III) (RECEPTOR DE HOMING/ADHESIÓN DEL LINFOCITO GP90) (ANTÍGENO HERMES) (RECEPTOR DE HIALURONATO) (PROTEOGLICANO HEPARAN SULFATO) (EPICAN) (CDW44)
34		NM_004385	PRECURSOR DE LA PROTEÍNA CENTRAL VERSICAN (PROTEOGLICANO DE FIBROBLASTO GRANDE) (PROTEÍNA 2 DEL NÚCLEO DE PROTEOGLICANO DE SULFATO DE CONDROITINA) (PG- M) (PROTEÍNA DE ENLAZAMIENTO DEL HIALURONATO DE GLIAL) (GHAP) CSPG2
35			EYA 4 EnsEMBL ID ENSG00000112319
36		NM_000455	PROTEÍNA SERINA/TREONINA QUINASA 11 (EC 2.7.1.-) (PROTEÍNA SERINA/TREONINA QUINASA LKB1)
37		NM_003242	Transformación del factor de crecimiento, receptor II beta (TGFB2)
38		NM_001753	CAVEOLINA-1; CAV 1
39		NM_001257	PRECURSOR DE CADHERINA 13 (CADERINA TRUNCADA) (CADHERINA T) (T-CAD) (CADHERINA CARDÍACA) (CADHERINA H) (P105)
40		NM_000044	RECEPTOR ANDROGÉNICO (RECEPTOR DE DIHIDROTESTOSTERONA) AR
41		NM_032546	PROTEÍNA DEL DEDO ANULAR 30, RNF 30,
42		NM_033178	HOMECAJA DOBLE, 4; PROTEÍNA HOMECAJA DOBLE 4. DUX4
43		NM_003573	PROTEÍNA DE ENLAZAMIENTO 4 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE TRANSFORMACIÓN LATENTE; LTBP4
44			PROTEÍNA CGI-20
45		NM_014459	PROTOCOLADHERINA 17; PROTOCOLADHERINA 68; PCDH 17
46		NM_005285	RECEPTOR ACOPLADO A LA PROTEÍNA G PROBABLE GPR7; GPR7
47		NM_016269	FACTOR 1 DE ENLAZAMIENTO REFORZADOR LINFOIDE (LEF-1) (FACTOR 1-ALFA DE TRANSCRIPCIÓN ESPECÍFICO DE CÉLULAS T) (TCF1-ALFA)
48		AC139426.2.1.18 8448	Situado entre EnsEMBL ID ENSESTG00003302072 y EnsEMBL ID ENSESTG00003302068
49		NM_005904	MADRES CONTRA EL HOMÓLOGO 7 DECAPENTAPLÉGICO (SMAD 7) (MADRES CONTRA DPP HOMÓLOGO 7) (SMAD7) (HSMAD7).
50		AL512590.2.1.165 432	ARNm de Homo sapiens para proteína KIAA1529 EnsEMBL ID ENSG00000029402
51		NM_001866	COX7B
52		NM_001900	CST5
53		NM_001990	HOMÓLOGO 3 AUSENTE DE LOS OJOS. EYA3
54		NM_002032	CADENA PESADA DE FERRITINA (SUBUNIDAD H DE FERRITINA). FTH1.
55		NM_002938	PROTEÍNA DEL DEDO ANULAR 4; RNF4
56			HPP1 EnsEMBL ID ENSG00000144339
57		NM_000852	GLUTATIONA S-TRANSFERASA P (EC 2.5.1.18) (GST CLASS-PI) (GSTP1-1)

(continuación)

SEQ ID NO: genómico	SEQ ID Nos: con bisulfito	GenBank Ref. ID No: /código	Descripción
58		NM_007084	FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN SOX-21
59		NM_003299	
60		NM_025218	
61		NM_001374	
62		NM_003714	
63		NM_002196	
64		NM_000484	

Listado de secuencias

- 5 <110> Epigenomics AG
- <120> Métodos y ácidos nucleicos para el análisis de trastornos proliferativos de células colorrectales
- 10 <130> 536-26PCTEP
- <140> US/10/562.383A
- <141> 2005-12-23
- 15 <150> PCT/US04/20336
- <151> 2004-06-23
- <150> US 10/679.062
- <151> 2003-10-03
- 20 <150> US 10/603.138
- <151> 2003-06-23
- <150> US 10/602.494
- <151> 2003-06-23
- 25 <150> EP 04090175.3
- <151> 2004-05-06
- 30 <150> EP 04090072.2
- <151> 2004-02-27
- <160> 286
- <170> PatentIn versión 3.5
- 35 <210> 1
- <211> 2280
- <212> ADN
- <213> Homo Sapiens
- 40 <400> 1

accagcacag aattgctacc ataggatcgc agcctaagca ctagagtgac attaattggt	60
catgcttaac tgcctcaaaa tcatttttta aataattaca ctgatactat aatagaaatc	120
atgggtactt attttacatt cagatggaag gcattattgg atatgtatta aaaaaaagac	180
cccctgaaaa aaataaaata aaataaaaca tcaccatcaa aataaaagaa cccaaaacaa	240
cccctaaaaa cttccctcaa caaaatacat tgttaactca taaaatggac tgatgactag	300
ccatgcaa at gtcctaaata aaacctttac atttttttca cagttaactt atgctctgaa	360
ctgcctaccg atcacaaata atggcgaaat ggcactttct gattatactg tattttgttt	420

atagaaagt	tgatacgatg	gaacttatca	ggtaagaggg	tgggtgctgt	gaacgagatg	480
ccgtctccag	tcgcgggggc	gggcagagtc	cctggagcgc	gtggattcca	tgcgagccat	540
gcagcacttt	ttgttttttg	tcagaagtca	aagttactta	tttacaatac	attcatgcct	600
tcgtgcaact	gccccatccct	gcgtagccaa	cagggagcca	tcacggggct	aatccacagg	660
ggaaaaatag	atatctatct	ctctatatag	atgtggatat	atgtatatat	gtatagaacc	720
gcggcatcca	accccacagg	ccccggggcc	gagggcgagg	gcactgtcag	ttcttccagc	780
agggtcgtgc	tgggctttct	gtcaaaaggg	gctctcagca	aagagcgagc	tggctgcgct	840
ctcccagctc	tccacagtct	gctctttgtt	tcaaggaggg	agctaagtaa	ggggtcaggc	900
cctttcggtt	gtgcgagctc	acagttatct	atctacttat	gccccatccag	gctgatggcg	960
cggggatttg	ggtacacgcc	cctccagccc	ccggggtgcc	tgcggtgggg	aaggatgtat	1020
cgcttccct	ctgccccccc	ctattggggg	tggggcttta	gtctgagagc	gagtgagagc	1080
cacagtcata	cactctgtgg	gccccatctg	cgttgtaagg	cccattgtgc	cagtaggaag	1140
agtcacagac	tgtctgtagg	gaattaatct	cggacgcgga	ggagttggca	tctcgtctct	1200
tggaccgctt	tcggttcctc	aggataaaca	cgagcatgcc	caccacgggtg	aaggcggagg	1260
tgacaaacac	cagcagcagt	cccgggacca	acaccgagat	ggacaccctg	ctggtgtcta	1320
ggtaggagtt	ggagtgcgtc	ccggtctccg	ccaaccagat	gctgttttta	ctgtgcgaag	1380
ttaacgtggg	cgagatccta	gcgtacagct	gagggcagat	ctcgtcattg	gagaggagca	1440
tgaaatcctt	tctaaagaag	ttcaccggcg	tctcacactt	gaggtcgctc	atcagcactt	1500
cggaaaccaa	gcgttctgcc	cactgcttga	aaggcacaat	tgtgcaggag	cactcccagg	1560
ggtttccgtg	gaggtctatc	tggatgatgg	aggtttaactg	gtccagcacc	cctgccaccg	1620
ggaggtagat	gaagtaattg	ttgtgcaggc	tgagtttaga	gagcgagacc	ccagcgaaca	1680
cgccacagg	cagggacctc	agcaggttgt	tgttgagaat	gaggatcctc	agtttgggca	1740
tggcattgaa	agtgcccggg	aggatgagct	ggatagcggt	gtactccacg	ttcaggtact	1800
ctaggttttg	cagccccgcg	aatttctccc	gggacagcgt	gtccaggtaa	ttgctatcca	1860
tgtatagcca	cctgagggtc	aaaaggttct	tgaaagtgtt	gttctctaca	gtagcgatgt	1920
tattgttgcc	cagatccaac	agaatgaggt	tcttgtaatc	cacaaagtgc	gattttcgga	1980
tgctgtggat	cttgttatct	cgtaggaaaa	gctcctgcac	gtagagagc	ttgggcttca	2040

aatcagccaa gctgctcacg ttcctgttgt tgcagttcat ctttaaacc gaccctggga	2100
tgtggctcgca gctgcagccc ccagggcagg gttaaactgtt agctaagggt ttgttcctgg	2160
agctaccctgt cgctatcgct gctgtgggtc tgatTTTgat ctgccagttg cctgggatct	2220
ttgtacctcc gtttggagca gaccctggtg tggcatgata ctcttgccca tttgtcttga	2280

<210> 2

<211> 2477

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 2

tggcacagac atggccctta aagccaaaaa ccatgatgga gtgaaggaca gctgtgctca	60
gacctgcgtc ctgtcctctg gaggctgctg tggttctggg gatgagtcgg aggtgggcag	120
gcagcgggtct ccggggcctg cagcagggag gccaccacct gcacagcaga acacagcacc	180
attccacagg gagcateccg gggcgggcag caactctgga ggcacccccg ggaaggagcc	240
aggcatgggg gaggcggagg cgaccccaga agcagaggag ccgctgggga gccacggcct	300
tctgggtgtg gagctgtgga ggatgagtgc caccctccc ttccgggcct tctactctgt	360
agggatccct acgtccagga ccatttgatt gtcaaggctc cggcaccctc gtcaggtcag	420
ctgggggcca agggccctaa ctccgaggac tggggccgcc aacatgggca gcagcacagg	480
aggccgagag gaggtccaca agggctgcac ttccttctg gctgcagtcc acccccaga	540
gcagggcggg cgtggagcca ctctcaccag tattgttggc cttgagggcc tgggtgggcag	600
tgccgcctgg tgtgggggac agctcctgag caggctgccg cattcctggc actctggtct	660
ccctgggatt ctcaggtggc ccacgctcgg cagtgcctgc cttctgggct ctcagggtc	720
gtttctgttg cagctcctgc agtgggagca tcgctgagca ctgtccctgg gagaggacga	780
ccccaggctc cacagccaag ctgccctgag gctaagtgtc ccggggccca gggagcccca	840
gcagcagccc cgcacggtca ggcctgggcc acggtgctgc tcagtgggtc ctgcgcggtc	900
agcacctgaa tggctgctcg cctggcttgg cgtgccttct cctcccgggc cttcctcctg	960
gctgcctctt tctgctggtg caggccaag agggccccct cgcctgaccg ctgccgctgc	1020
tcctgcaaaa gaagccggtg ccatgtggcg tttacatctg gaagacggaa tccagacca	1080
gaccagaggt ttccccacaa cgccctggag tcccctagag ttcgtggaat ctcaggcca	1140
gcagggaaag tgaaaccca ccaggacctt gaacctgcca tttctctgct ctacagagga	1200

tgagccctac gtcgcaggtg gccaacagtt ctggcgtggg ggagacagct ctgccccac	1260
agaacgtcct cctgagactc tccagcctgg gatggacca gcaggcgttt cctgacaccc	1320
aggccctgag gaccgccagt gaggaccacc ctgactgtcc gcgggggaccc aggggtcaaga	1380
aggatgctgc acccagagac gggggcccacg agcaatccta ggctttgatt ccacctgtcc	1440
cagaaactca aacccttggg attctgggcc agacccccg ggggagcatg gaggtagtga	1500
gacggccaca ctgacctccc gcttggcctg aagcaagtgc tccaggcggg cagctcctgc	1560
tccgcgccgc tgcacctggt gccggtacca gcgctggatg gtgacagtgg cctggttcac	1620
ctggtggata aacctgcccg gagagcagga ctgaggcca agacaggacc agcggcccgg	1680
caggaccag ctggctgctg gtggaaggtc gagccgggga agagagaagc cggcggctgc	1740
actcaagtag cccttttcac aaggcaggac cagcccacct ggaccatttt cacatggcag	1800
gaccagccgc ctggaccagc tccactaaaa cccaaaacct tcttcctggg aagggtgccc	1860
ggggagagga aacgcctacc cacgcaggcc tgtgtggcct tattttacaat tgccaggaag	1920
tgggaagagt tcaaattgccc atgacctggc tacagcgtga atactggatg gcgggaccct	1980
accacaggc aacaggcccc ggactcaggc cagtgcagac cacaggccgt ggctccacag	2040
agagggtggt cggaacaggc agggctatga gggaacagac tggtaggctgc tggcatctgg	2100
gcggggaagg agctcagagg aagcctggtg gtgctgggcc gtttccttat cttggtctgc	2160
tgtgtccaca gacagcacta tacaccctgg tggaatctca tggaactgca cacttacaat	2220
gggcaccttc tattgtatac aaattatact aagtaaaact gattaagcaa aaaaaaaaaat	2280
gcttcacctt ggctctcggg accatgtgtg gattctctca gcaaaggcac taacagagaa	2340
cccagaacgt gtgagcccta gctcgggagc agtctgcccc gggcagaact ggggggcttc	2400
aaggggttgc gggcttctgg tcccccttcc ctcgtgccac ccaccgcgtc tacaggcctg	2460
gtctccctag ccctaac	2477

<210> 3
 <211> 3685
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 3

5

10

caagcctcct tccccggcgc acaggcacgc agccacaggc caagctgcga cgcgagctcc	60

gcgcgcggga tctccgcaaa aggtccgccc gatgcgttgg gcgggaatcg agcccgggtc	120
aactgcttgg aaggcaacta tgctcaccac tataccacca acgccgcacg gcgcgggcag	180
ccccgccgcg ccggcccggg gctcccacca gcgcgccgcc gacggccggg gcaggccggc	240
cccgacgccc ggtccgtccg cccgcccgca gctccgcgct gccgcggcct ctccaaaggc	300
cgccccgcgc cccaccggtg caaggccagc gcggctgacc cgttacgccc gcctgcctct	360
gggggcgctc tcgctcactc gccgcctcgg gccccagag cccttccccca acagggtgccc	420
gggggggaaa cggccggcgc cggcagggtc cccactccta cgcttcccac cgggcgcagg	480
gccccgtgtg tcgcagaaag cctcttccga caaccacttt gagccggcag ctcgttgggc	540
gccgtgcagg gccagaggag gcctcccggc tgccgctacc aagccgcgga cgagaagaaa	600
agacaggagg ccaaggaggc ccagaaggcc aaagggccag gcaggccagg cccgagatgg	660
caccctgcga ctagctggag ggccggaggaa ggagaaggag ggcccacagg ctgggtccga	720
ggcggcggcc caaaaagcac ggctgcctcc ccgtcgggga atcgaacccc ggtctcccgc	780
gtgacaggcg gggataactca ccactatact aacgaggacg acggcgacgg tcgccgggac	840
gccagacccc actccgaccg cggacgccta gccctgcctt gatccccctc cccgacggca	900
ggggccgggc gcgtgctcgc cttccacccg ccgcccgcg cccgccaccc gccacacgcc	960
acccgtcacc tgccacccgc cccccccac cgttggcacg acctaccccg acacccaaca	1020
aagcaccctg cgatcccgct gggacccgga gccggagccg gaccccgaca ggtaccggag	1080
cggcgtggaa cctccccgcg cgccctgcct gctgtctcca acgcggggat cgcgccgggg	1140
caggaggagg cgcgggcgaa acagtcaggc cgctgctcct aggacgcggt gggcgcacgc	1200
cctgcggggt tcggcgagcg gaggcgcggg ggctggggcg tgcgccggcg gcggccggcc	1260
cgacgcggac cctttgggtc cggggtgggg acgcgggggc gtccacgcca acgccagccg	1320
gctccgttca cttggcgcgc gctccccccg gcggtccgt cggttgcgca ccgaaccag	1380
acaggcgccg gccaaaggcg caggcgttcg gcgggggtcc cagccatgcc agcggcgaag	1440
cgccccggcg gcggtcagg atggccgagc ggtctaaggc gctgcgttca ggtcgcagtc	1500
tcccctggag gcgtgggttc gaatcccact cctgacaagc cgaccttttg gcccggccgc	1560
cggaggggcaa cgcccatggc aaccctggag cacctttggc cgcttcctgc cttgagccct	1620
tgcccgtctt ccagactcca gcccccttga agcaagcctc caaaacgccg ccgcttctca	1680

ggcacgtccg ttcttcctgc ccacccgccg gctgtcgcag aaacagccca ggaccatgcg	1740
ccagcgcccc cgaccctcta ccaattgccc ttcggaacaga cgccctcccc accacctcac	1800
acgccctctt ccctggcccc acacacagcg agcgaccgag accaccttcc acgctcttcc	1860
ctgcctatct cctccgcccc ctttctcctc actcgcccaa acagacacag cccagattct	1920
tcccctattc ctctttttcc ctcttctcctc ccaccggcct ccgcccaccg cccaccgcct	1980
tgaatcgccg ctgcgctgcc cagaggcgct ctggcctgaa cagcccgccc ggttttcacc	2040
tccaacttct gaccgctgag cagcagcgag cgactcgctc gtggagccgc acacacgtct	2100
cccaccagag gcacgccatc caacatcctg tcctttctc cagccctcgc gaccccgccc	2160
gcgcattcca ttctgcccgc accctagcca ggctgcggat cccacctcgc tacctgtgct	2220
cccttccccg taacacctgc ctgccggccc acctgcagcc cggacgcctg ccggccagag	2280
gcagcgggaa ccctgcacac agccgggcag gcgagtccaa acccggaag acagcccaag	2340
aggaatcacg agcgggaagc ctagatcccc gtcacccgcc caaaaacgcc tggccccgcc	2400
gggaccagct ctgcgccaca gcgcattccc acgcgggaag ccgcggcctg ggccgtccca	2460
gccacaccca gcgcgccttc tccagggtca gccagctgcg gctctgccga agcgctcctc	2520
cgctcctttc tcgcgtcca gcctccctac cagcccaggg ggccggaccc caagtgcgag	2580
ccggtggcgt gggtcagagc gcaggagcga ggcgcccacg gacctggtct gcgtttctga	2640
gccgcacgcc acggctgcga gacccgttcc ccatcgccgc ccccgctcgc tgacacaccc	2700
atccccctc tcacctgctg gtgacacaag tgagaaggct ggccccacgg tggtgaaaaa	2760
aaaaaacacc acacgaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga aagaaagaaa gaaagaaaga	2820
aagaaagaaa gacagaaaga aacaacaaaa aaaaaacaca aaaactctgg gtctgtgccg	2880
gggatccgag ctacagcaagg cccgccacag caaatctgcc cacacgggca ttcgggcgag	2940
ggccacggcc ggtccttccc ctggagaccc cggcgggcag tctctcgacc ctgggcggca	3000
gagaaagcgc aagatgggac gagtcggcct ctctccctcc gctctccctc cgcgccccgc	3060
ctcagggtccc tcgacgtgac gagagcctcc ctttctgctc gccccatcgg gccagcctct	3120
cgtggacgct gcaataggac ggaggccac ggacggcggt gaccagtga cggcggctgg	3180
tggcgagttc cgctgtgcca gcttccgttg gcgtttgcca tcggtgcatg ggtggttcag	3240
tggtagaatt ctgcctgcc acgcgggagg cccgggttcg attcccgcc catgcagcac	3300

gcccctcccat tttggtgctg cagcagcacc aaggcgtagc tgcgctcgcc tctgccgcct 3360
 ccttacactc ggggcgcgcg agcgagtccg gcaccggctg cgctcccacg cgcgacggcc 3420
 ctctgccctt tcttccgtgc ctctctcgac tgacttaggg atgagcctac cccccgcacc 3480
 cacacacctt ggtgacaaca acccctccag acacgagagc gcgccagaca ccagaacttg 3540
 gcagcctcct ggtcctgttt ctcttcattg ccctgccacc gcctctgccc gacgcatttc 3600
 acttcacgga acaccgccag gcaccacggg cttgcagcca ctgcaccac cccttctctt 3660
 cacatttcac cgctcgcct ctctc 3685

<210> 4

<211> 2407

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 4

taaggctctgg gtattctcag gcagcagggga caagggtgggc ttttttcctg gttgctaaac 60
 ccacgtcaaa gtcgagctca gggactggag ctcaagaaac ccaccgcca ttctccagtc 120
 cgaccgggga cctgcatgca cctctgccgt gctgccctga gtcctccaat cctccacact 180
 cttcctctgt tatgtacacg tctccacca ggcctgcaaa agtcccagct tcctccaggg 240
 gcagggaccc gcacgccggc ccagggttg gcacgcgggg atgctgaaac agggccaggc 300
 ctggtttcca gccgatcgtc agagtcccaa ggcccagcaa ccttcctcac aaaggcctcg 360
 ttaagaggcg aggaaacaag agccgggaga ggggcgcgga acggcgggcg ggacgaacga 420
 ccagctccgc gcctccggcc agctgcgtcg agccaggggc accgcggctg ttgtgcggct 480
 ggaaatctag gaatgggaag gttcggggcc tgctcggtc cggaggcagc tggcggtctg 540
 tccctggcgg cgttgagcg gtcagtggca gccgggcacg ggcgaccggg tcgcccgggt 600
 cgccctcaga ccgtgactcc cgaaaaacct tgcgggcggg gcgcgcccgc gccgtctctt 660
 gccggaaggc gcgagttagt gcgctcgatt gtgggcgggg gcggaagag gcgcgtttta 720
 aagtggtaac agatggtttt cttatccaat aggattaaaa aatttgtcct taccgggccg 780
 accgcggaag tagagtaggc gggcgcccaa tggggacatg atggggggcg gagccgaggc 840
 ctccgaagcg gaagtgggtt gctgttgagg cggcgcatc tttctcgagg agctctcctg 900
 ggcggctgaa gaaggagctt cttctccgga gtgcgccggc ggtggcgcct gcggacctaa 960
 ctagctccag gttaggccga gctttgcggg aaagcagcgg taagtcaggg cttgcagat 1020

gcgagggttta ggcagcttcg cggcctacag aggcctcggc ccgcgcctct tgggggagcc	1080
gcgctgcgcg gcttgacca gccgaggctt tgcagcccgg gacctcgagc cagctctggt	1140
cgctcgcaact gccgtccgcg cgggcgcacc gagcccggct tggcgcgggc aacagaagtt	1200
aggaggtctg cgtctgggtc tcggctcacc ctggggggcc gcggccatgg ggcttagttc	1260
ctagcctagg aagggaact gagactctgg gaggggcagg aacgccccca aggtcacttg	1320
gaaagtcggg caggatgtgc tgtaggggg aagaccggg cagggttttt gttccccgct	1380
gacgacgcct ctttgtgtg ttgcgcgcg cggcccgcca tcgtggggcc tgcgagtttg	1440
ccggggtgcg tgggccgcgt ggcggggcct tttgtaggtc gggaggatct gagtacgggt	1500
gcgggcctga ccgtgggggc gccgaggtcg cagtctaaaa cttagtaggg cctcgatttc	1560
cgggcgcgct tccgggcccc ggctgggtgg tgggtggaacg tgcgactgtg aggcttgccg	1620
cccagccctg caccgctcgg gcccttcacc gctctggcgc gcctatagac aggtgtatga	1680
agattctcac gaccgaaac agagttgcta gtaaaccacg cttttccgcc tttgatccat	1740
cggggaagag ggaaaaggat agagcttggg caagccgttt tggtagggat ttcagctttt	1800
gtctttcact tgtcagttcc catagacgtt cacaaactta ataatcttcg ttctgtttct	1860
gcaccaagtt cttgagccag acgtagggtc tcagctctgg agcctggctt agactgtcca	1920
actgactggg gagactgagg tccagaaaag tgaagtggtc tgccaaggt cacatagcca	1980
gctatttggc agcagatgag gttaagtcct acctgcaaga tttgggtttt gaattcattg	2040
accaggagtt ttgggaccac tgtcaataaa agagacattg aagggaatct tttgttactt	2100
tcttggtgat ttgcttttta atggacaagg acatattggg ttcagtttta tctgtgagtt	2160
tgaggtgaaa tagaggcatt cgagtagcaa gatataattgc tggcttttgt attgcctgaa	2220
tttgagcttc caaaaatctt actttaacac atcgtttatt gatcttttct tgaattacta	2280
cctttgtaag gaccttttgt aaacattgtt tttctaactc tcatgaaatc ttaatgccat	2340
acgtaaacta tttcttttta tataatgtat gcacatctgt gctttgtaca taaaatgagt	2400
aagattt	2407

5
<210> 5
<211> 2229
<212> ADN
<213> Homo Sapiens
<400> 5

tctttcctcg gcgctggctg gtgcgggttg gggtcaggtg gagaagccgc tctttgttaa	60
ggtgacagaa cgtgctgggg gtgggggccc gggccagggc cggtgcaact agggggccgc	120
tgccctttcc tggacacagt ggaagcttct tccgcatcac caaatTTTTg tcatcctttc	180
tgagggacct gcttccaggc agcacgcaag ttgttgctcc gggtttactc cgcacccctc	240
tactgggtga ggaaggagca tcttgaatgg agatgggggt gtccccgggt tatacatctg	300
cagagaagag gtgtgccggg ctgcacctct ggaggccgcg gtaactgata ttagagaaga	360
ccccggttgc agctgggaag gctcactggc tggaaagagg tgcctcctcc ttccagcaaa	420
gggccctgtt tggaagggtc gcttctcacc tgtctagtgg caccacagga cggtcggctt	480
ccactcgaat tccccggac ggtatcatca catagccggg tcctcgcagt gttggtttcc	540
caatccgatg actgtcacct cggtgaggac ctgtgctgat ggccggagaa ccctgcgctg	600
cgggcgcaca tggccaggtg gcgcctggca ggcgacgtcc ggggtgcagga cggcgctctt	660
accgccccac cccaaaccgt tgcttgggcc taggtccttc ggcttcctga acaggggttt	720
gggggggctaa ggacgctgag gctccggggg caggaagttc tctctggtta agcgttctct	780
cttctctccg gcatacactc ccctaccac ccacctgcc taccctcggg gcgagaggct	840
caccaaggca gggcgcgccc ccccatgaa tcatccaag gcctctgagc cgcgggggct	900
ccgggcaact atccccctcc tctcctggcc tcaggcaccc cagtccaggg gtctgcagag	960
aagcccgaag cccggacaaa cgcgccggac gtcaacaacc tctcatccct ggcagcagca	1020
aaggccaata tatttccatt tcttatttca gtttgccacc aaaacaaagc tgcgcgcggc	1080
tgagggcagg aaggcgctga gaccgagaag aagggacgtc ccggagaaaag tgcgcccagc	1140
tgatcttaga aaccagagtc ctccgggact tcgccgagat tttctgtagg gcgttttaat	1200
ctgttttcct actgcgtgcc ggcgtcgcag cgcgtgcggc tcagggcttg gtgactccgg	1260
cttagcccgg cggtcgcggc gaggttcctg gcgcagccgc ttggaacttc gcattagaat	1320
cgggaccgcg caaatgccct ggctgaagtg tcaccctatt caagaaacac tgctgtcagg	1380
aacaaaatgg ggtccccggt gctccgaagt atcttctgaa attttcttaa aacaacttac	1440
aaaaaatgtt tttgctttaa cgttttacia cgtttaagga aacatgtaaa tgggtctgtt	1500
ctttatcgag atggtcgtcc taactaacag tgtacacata cataacaatt cttccaactt	1560

tcctcctcag agctaagcac ttcactatat gtaaattata ataaagaaaa gattgtgcaa	1620
gatcatgcaa gtcgattgac ttaaaatatt gagttttaat ccaggccctc tgtttttcta	1680
tttaacaact tttgtgtttg gaccagactg gtgaagcagg ctatggaaat taacaaagta	1740
aaaaattaaa agcatcttcc ttcgccatcc ctccctccaa aattaaacaa cagtcgcccc	1800
ttcctgagca ggcttcagtc ccaggctcga gttttcctgc gatcacccca cagtcaccca	1860
cagcagctgt tgctgcttct gtcggggtttt cgtttctgcc ttctttgggt cgtctcttgt	1920
atacaaaaca caccctcagtt ctctaactaa attcaaatac gaccccgga gaatttacac	1980
atttcgtggt gcatggattg tgcggtgca ggggaaataa ataccctctg gtatttaacc	2040
actgagtcta attcgaaaaa tcgggactgg gcccttaggc ggcaccccag gggctccaac	2100
ctggcccgcg cctccccaga ccttggcgct gagagcgctg cttttgcggg tgggtggacg	2160
gagaggtaac aatctgcttt caacaaaaac ctgtcgccac cgaatcgaaa gcgaaaggga	2220
agggagaag	2229

<210> 6
 <211> 6887
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 6

cgccgcccgt gggccgcccgg ccggccgcag ctcgctggcg acgagggcac tacagttgct	60
ctgaccgcgt agattatgca tgtcccggcc tcgggaattt accatgcatt agaatacatt	120
agcgcctgca ttttaaaagg ctaaactatt ggctcccagc tagggactct cggttaagtgg	180
cttgtttagtg acgagtgttt gtctatactg gcacatagcg gagtcttttg ctcccggctt	240
actcgcctcc aggaaagctt tggggtgagg cgaaggcgat tgaagcaatg ccccttcccc	300
cagatcgcag ctgctcaggg gggacacagc acggcatctt tcaccgaatc tctctcgtc	360
gctcgcactc cagcctccct ctccccagcg accccccac cttctcctcc ctccctctcc	420
ttgacgtttg attccagtag caaaggaggt aaaaaaggca ccgagccgtc agccaaacct	480
gaaaagtgcg gccccgcccc ctccacagcc actggtagct tcccgtggaa ggccccgctc	540
ccgggggcagc tgcggcctcg gagtggttgc gcttggcgcc cgctggggcgt ggccccgccc	600
caggtccggg agggtaggtt ggctgccccg gcgagcggca gagcccttct ggacagctcc	660
cgctcaccca aacagaagac gtcggcgccg gagcgggctc ggacatggcg aggctgcgag	720

ccggcccagag cggcgggggcc cgggtgatccc tccctccctc cccgtccccct cccctctccc	780
gcacgcacgc cccgtccgcc cccacccccgc cccacccccg ggcgagcccc cccgcagccc	840
ggggcgcaca cccgcacgcg cactcctctc cactcactcc cgcgccccgcc cccactcccc	900
cagccgagcc ccgccacgcg cgcttgccc gcccgccggc cgcggccgcc gcccccgccg	960
ccccggggcc ctgatggact gaatgaaggc tgcctacacc gcctatcgat gcctcaccaa	1020
agacctagaa ggctgcgcca tgaacccgga gctgacaatg gaaagtctgg gcactttgca	1080
cgggcccggcc ggcgccggca gtggcggggg cggcgccggg ggccggcgggg gcggcggcgg	1140
ggggcccggc catgagcagg agctgctggc cagccccagc cccaccacg cgggcccgcg	1200
cgcgcctggc tcgctgcggg gccctccgcc gcctccaacc gcgcaccagg agctgggcac	1260
ggcggcagcg gcggcagcgg cggcgctcgcg ctcgcccatg gtcaccagca tggcctcgat	1320
cctggacggc ggcgactacc ggcccagct ctccatcccc ctgcaccacg ccatgagcat	1380
gtcctgcgac tcgtctccgc ctggcatggg catgagcaac acctacacca cgctgacacc	1440
gctccagccg ctgccaccca tctccaccgt gtctgacaag ttccaccacc ctcacccgca	1500
ccaccatccg caccaccacc accaccacca ccaccagcgc ctgtccggca acgtcagcgg	1560
cagcttcacc ctcatgcgcg acgagcgcgg gctcccgcc atgaacaacc tctacagtcc	1620
ctacaaggag atgcccggca tgagccagag cctgtccccg ctggccgcca cgcgcctggg	1680
caacgggcta ggcggcctcc acaacgcgca gcagagtctg cccaactacg gtccgccggg	1740
ccacgacaaa atgctcagcc ccaacttcga cgcgcaccac actgccatgc tgacccgcgg	1800
tgagcaaacac ctgtcccgcg gcctgggcac cccacctgcg gccatgatgt cgcacctgaa	1860
cggcctgcac caccggggcc acactcagtc tcacggggccg gtgctggcac ccagtcgcga	1920
gcggccaccc tcgtcctcat cgggctcgca ggtggccacg tcggggcagc tggaagaaat	1980
caacacaaaa gaggtggccc agcgcatac agcggagctg aagcgctaca gtatccccca	2040
ggcgatcttt gcgcagaggg tgctgtgccg gtctcagggg actctctccg acctgctccg	2100
gaatcaaaaa ccgtggagta aactcaaadc tggcagggag accttccgca ggatgtggaa	2160
gtggcttcag gagcccagat tccagcgcac gtccgcctta cgcctggcag gtaaggccgg	2220
ggtagccag gggccaggct gctgggaaga gggctccggg tccggtgctt gtggcccaag	2280
tctgcgcgcc gagtcacttc tcttgattct ttccttctct ttcctataca cgtcctcttt	2340

cttctcgttt ttattttctt ttccattttt tctttctctt ccgctcttcc cctactttcc	2400
cttctccctt ttctttttct ttcttactct ctccctgtcc ctgagctttc attgaccgac	2460
cccccccat ttcatcgc ccctccctcaa tgtgcccaacc tttgccctat ttccgatctt	2520
cccaggtact gggaggcggg atgggggtgt gcgttttcct ctaggagccc tgtctttcca	2580
agaccacag aaaccaggac ctgcccttat tcaaaacccc atgcacttca agtctctttt	2640
agacaacaca tttcaatttt ccgggctgac tagtctccct gtgcagaggc agttgagagg	2700
ctttgctctg cagagggaaa agagctctct actctccac ccaccatata ggcaaaactta	2760
tttggtcatt ggctgaaggc acagccttg ccccgcgggg aaccggcggc caggatacaa	2820
cagcgtcct ggagcccatc tctggccttg gcgttggcgc agggactttc tgaccgggct	2880
tgaggggctc gggccagctc caatgtcact acctacagcg agggcagggg gtaagggtga	2940
gaaggtcaca ttcaccgctt tgggaggacg tgggagaaga gactgagggt gaaagcgctt	3000
tgccctgtct accggccgtc cttgccccgg tcccagcgtt tgctgggatt tgccaggatt	3060
tgccggggct ccgggagacc ctgagcactc gcaggaagag gtgctgagaa attaaaaatt	3120
caggttagtt aatgcatccc tgccgccggc tgagggtcc gcctttgcat taagcgggcg	3180
ctgattgtgc gcgcctggcg accgcgggga ggactggcgg cccgcgggag gggacgggta	3240
gaggcgcggg ttacattgtt ctggagccgg ctcggtctt tgtgcctcct ctagcgcca	3300
agctgcgagg tacagccctc tattgttcta ggagcacaga aacctcctgt gtgggcggcg	3360
ggtgcgcgag ctagagggaa agatgcagta gttactgcga ctggcacgca gttgcgcgct	3420
tttgtgcgca cggacccccg gcggtgtgcg tggcgactgc gctgccccta ggagcaagcc	3480
acgggcccag aggggcaaaa tgtccaggct ccccgctggg aaggacacac tataccctat	3540
ggcaagccag ggtgggcgac ttcccatgga tcgggtggag gggggtatct ttcaggatcg	3600
gcgggcggtc taggggaaca attcgtggtg gcgatgattt gcatagcgcg ggtcttgga	3660
tgcgcgcggt tccgagccag cctcgcacag ctgccttcg gagctgcgag ctgaggtttc	3720
caccccgat ccccgggct ttctcgcac cgctgagccc agcttgtggg gtgcactcga	3780
ccaacgcccg acagggtgg ggaatgtgac aggcagcagg ttcacccggg cttggggagg	3840
gggagtttcc gctttgacag ctttttctt tgccgtctgc tgggtggattc ctattcccag	3900
tcggtaatcg ccccgagtg ttgatctaag aaggtaaaga aaactaggtt tccctgcaaa	3960

gagcctcccc caaatcggcg gactccggat actttgagtg gatttagaaa tttatgtaat	4020
ctttctcctt tagtttattt ttcacacctt cctacagttt tctctgattt gctgttggtt	4080
cggggcaaga taaagcagcc agtagagagc gataataata gcggcgggaa atgaactgga	4140
gactggctga cagtcttaa catTTTgtca tagatcccc cgaatgtccc aggctgtctc	4200
tggtggggtt tagtaccgc cggcttcttg ggcaccgggg accagaagga acttggcagc	4260
tggtcttagg ggtacagtta aaggcaggat gacagctatt ctctgtctca tctcagagcg	4320
ctgccgcccc ctcatgccgg tcgcgcaaag aacacagctt ttaaaaaaca cgtgccttct	4380
gcccataatag gtctgaaagt gatgaggaaa gtaatgcttc gcctattagc gagtttcagc	4440
ttttaaaatg atcccaagcg ttgctgagat gagaaagcgt ggcatcccgg gggtcctcag	4500
ccccaccgc gcccatggtg caagtctgca gggacaggcc cgggacagca ctgcccacgc	4560
tgctagattt tccgcagagg atcgtgaag ctgccttcgt gggagacaga atgcctctc	4620
cagcgagtgg aaaaggcctg ctgaggacc cgtttgtctc gagcattcaa atgtgtgtct	4680
gttttattac cctgggttga aaagggacaa gagctttagc ctttttatct ggccatttta	4740
tcagcaacta caagtgtgtt gagggttat tattacatag gaggcttttc agtttggggt	4800
cagtagatca gtctcttcag acactgatgc agaagctggg actggtaagt aggtattatg	4860
tgctcggagc gctaggggac aggagcaaat ggagaagaaa agcggaggct ttctccgcc	4920
ggagtatcga tcggaatccc cgccggtacg ccgcagaggg ccctcgccgt tgggccccgg	4980
gggtttaaca agcccagccg ctccgcaggc ggctcggccg gactctcaga ccggtgcctg	5040
gaagacaccg tccctgcccc cctcccgcca aacctgcctc ttctctttct ctcataggtt	5100
ataggttccc tttctctctc attttggccc cgccccggg tcctgccaaa cagccaagca	5160
ggccggggtt tagggggctc agaatgaaga ggtctgattt ggccagcgcc ggcaaagctc	5220
acccttaggc gaggtcacia cagaggcagg tccttcctgc ccagcctgcc ggtgtagtca	5280
cagccaaggg tggcacttga aaggaaaagg gagaaaactt cggagaaatt tagattgccc	5340
caacgttaga tttcagagaa attgactcca aatgcacgga ttcgttcgga aagggcggct	5400
aagtggcagg tggttgcaac cccgccgggt cgggccttcg cagaggttcc ccaagaccag	5460
cccttgagg gcggttttca gcaacctgac aagaggcggc caagacaaat ttctgcgggt	5520
tcgagcacac actctcgggc gttgggcccc agagacctct aaaccaagca caaacaagaa	5580

gggagtgaga gaacccaggc tagaacttgc acgggcatcc cactgaggaa aagcgaggcc 5640
 tcggtggcag gcatgttttc ttccgacgcc cgaaaatcga gccgagcgcc cgactacatt 5700
 tactgcagag gtttccgcct ccagtgagcc cggatcccc agcggcctgc ccggagctgg 5760
 tctccagtcc ccgccgtagt ccgacgcacg gccctctcct ggagcaagc tcccagcggc 5820
 cagtctgaag ccaattctgt tcaggcggcc gagggccctt agccaacca ccatgatgtc 5880
 gcctggggcca cctgatgccc gcagcggcgg gacacggccc gggcagtgcg cagtggctcc 5940
 tgctaggggc accgcgtgcg tgcttgtctc ccgctgcgcc ggggacgtcc ttgggtgaca 6000
 cgggccgctg ggcacctccc aagccgagga aacggacccc cttcgcagag tctcgcgcc 6060
 acccccaac ctccacctc gtttctcgct gctagggtc cgcactcagc ccacctctcc 6120
 tggcggttta gttagggatc agagctggag aggctgaacg caaccgtgc cagtacggaa 6180
 cagacgatat gtttgcctgc tagctgcttg gatgaataat tgaaaagtgc gctgcagtct 6240
 gtgcttcgtc aagtcccggg tgccgggaga acacctccc aacacgcacg aggggtgggcg 6300
 ggagcgggca gaggaggcgg gacccgaggg aggagagtga acccgagcag gagaagcagc 6360
 ccaggcagcc aggcgccctc gatgcgagag gctgggcatt tatttttatt ccaggctttc 6420
 cactgtgtgg ttatgtcact ttctcaaaca aatgtgtata tggagggaga tcgatgctga 6480
 taatgttttag aagattaaaa gagcattaat gctggcaaca ataacgtaaa cgtgtggacc 6540
 cagatttcat tgatctggaa cttgatccgg cgcgtttcca gtaagcccga cggcgcgctc 6600
 ttcccagcag agcgctcacc agcgccacgg ccccgcggtt ttccagcggg gccgcttcgc 6660
 cagctctgcg cgggttctcc cgtctgaccg cagctcctcc cccgcgaggc cccagcccgc 6720
 cttacttccc cgaggttttc tcctcctctc gcggggctct ctgccctctg caccctctcc 6780
 cccgacctct gcaccaccg cccctgtgcg cacacaccgc tacttgcgct tccggcgatc 6840
 cgctgggcg gctgggtccg cgaagccaat gcgctgaacg gtgccc 6887

<210> 7
 <211> 3952
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

<400> 7

ggccgcagcc ggagaggaac aggaaccgca gtggggacgc cctggtcccc gggcccacag	60
catccgggac ggacgcgcag tagcgcgggc cgggaactgg gtaccagggc gggatgggtg	120
agaggctcta agggacaagg cagggagaag cgcagcgggg tgcggggaac cgcacgccct	180
ccctttgcct ctgcttccca ccccgaggcg gcagggcggg cgggcgcggt tccgggggtg	240
ggcgggctgg gcggggcgga ggcggggccg cagcactggc ttcaccacag ctctcccgcc	300
cgcagccaga gcgagccgag ccgcggccag ctccggcggg cagggggggc gctggagcgc	360
agcgcagcgc agccccatca gtccgcaaag cggaccgagc tggaaagtcga gcgctgccgc	420
gggaggcggg cgatgggggc aggtgccacc ggccgcgcca tggacggggc gcgcctgctg	480
ctgttgctgc ttctgggggt gagtgtagc cggagggggc ccgctccctt tcccgggatc	540
agaactccga gaagagccgg gcgccgccac caaggaaaca gaacagagca ttgggggtccc	600
agatactgag ggtgggtggt gggaaaggac ctctgatgcc gggaccacga aggagggtct	660
agggttcccg gagcgcagag gcgactctcc aggggtggaga tgagggcaag accggagcac	720
ggatgccggt cctcaggtac cgcagggggc ggtgggggag ctgggagggg tctttcaaga	780
gggggcatgg ggctctccga tgcccagggt cttcgggaaga ggacactcga atgccgggat	840
cccgaaggga ctttcccctc agcatctcgg tctctggaga gtcgtgggac agaaccaagg	900
cgagagaagg agggggaact ggacggggac tagagatgag aggggcgagc tgggctgggg	960
cggggagccc gggacgacgg gatggaacaa tggaggaggt cggagggact ggaggcagag	1020
gggacccggc aaggacaatg gggaccggcc agacaatggg ggggaggggc gtcggagggg	1080
gaggttgggg agcgggagag aggttgagaa gtgggttagg gagggcagaa gaggggcgac	1140
ggcgagggcg gcagagagat ggaagcagaa ggaaaggaga cagagcgggg cgcgggacct	1200
gaagtggtcg ggggtcccgc tgcccgtga gggacagtga gacgagaaga gagagcagag	1260
gcttggacat ttccagcgcc tgtccccgcg ctctgctcg cggcctctcc cagtcccga	1320
attggggctg cggatctaag gctgggaggg gagtgccac ttcgccgggg cgaacccgct	1380
cccggggttc cccacggcc ggcgggctcc tccgacgcgc gtgttctcac ggcttgaagc	1440
agcgcagcgg atcgcgaggg acggagcggg tgtgccccta cccgggctgg cgggtggctac	1500
gtctcggggt gcagagcgcc ggggcgcact aggcggggac cttcctggc cgcgcgagc	1560
tctggctacg caggcgggag gcggcaggca gggggcgctg cggggcgagg caagtgcagt	1620
ccgccgtgc ctgcctgcga gtctggggct gcgcgccgct cccacctag ctgcgcgacc	1680

cgagcgccgc gccaccgcg ctccgtgggc tcccgcgcct cgaagggctg ggatccggtc	1740
tgagcctctc ctggctctcg gtgcaagccg ctgggcacct aacgagacgg gggcgcccgg	1800
acgcctcgga ttctgtagcg cggatatccg ggccaccgac tcggcaaagg tcggcgggtc	1860
ctccgggtgg tccgacgaga ttgtcagatg tggcctgctt tatggccatg aaccgaatgc	1920
cctggaaggt ctggcaacgg aggaggcgtc ttactctcc ccgccagcat ctttcatcag	1980
agcactgcg cccaaattcc ggctttacag atacggagac tgaggctctg agagttaaa	2040
cgacttgGCC aagatctcac agcaagttgg gccagagtcg tggctagact ccccgacctg	2100
attcccagct cggtaactcc ccacctttc agggggcagc cgctgtccca gctcggggtc	2160
acggctgcgt tccccagcag ggccgggggg gttgacactg tccccagagt ccgtcggcgg	2220
tagagcctgc gggtgagggt ggacagagatt ctgtccgggt gcggggccca gcccgaagc	2280
tcagccccag ttccctggag ctgtcaggac ctgtggctgc gtccggggat ttgggagcga	2340
ccgcgggcac gtctgtgac taacgccgt ggtagagac gctgctcaga cgcgggtggg	2400
cgagcgtaga ccaggagagc ggggaggagg gaccggatcc cagaggggca acgacttggg	2460
ctccgggtct gggcaagagc gagggcccc gcgcgaagac ccaaggaagg aggggagctg	2520
ggcgtggagg acctgggcgc ttgggaaggt gtaccccgac aggaacctgc cgtctgcagc	2580
ccctgcggct cccgcctccg cctcggcgcg cggctgctcg gtctgggatg gctgtgcgcg	2640
gtccgagttt cttcctgggc cgcggtgaga gagagagggc tgaaaccaga gcgcgtcccg	2700
gcgggtcggc tggcgggccg cgcggtaat ggaggcactt tgtcattcag acgtctgtaa	2760
ccagagccgc cgggctggct aatgcgccta atagggatgg aacgagggca gcaaattggc	2820
gtcgtgagc ggccgggctg agctgggtgg atggtggatg gggaggcagc tccgcggggg	2880
acgggcccct accgcactgt tccagcccag tctggctcaa gcgcctcgct tcttccctgg	2940
gggaccgcgt ggggaggcgg gaataatcga tgtgctgagt tcctactaag tgccttgac	3000
ttccctggta gtttctcttg aattatttaa tccttataag gtcctagcaa ggtgaattta	3060
gttattccca cttcgcagtt gaggaaacag aaccttctag actttcaggc ccgagaccag	3120
gctccccag tgagtcagt gtggcgtctt tgttggaacc caggatgctt ggcctgggat	3180
gttctctttc ctacatatgc caggctccct cccgcccct accttctaga tcatggaagg	3240
agtcgtggct ctgagagatt aaatcgtgcc ctatgccttt ggccccacac atttagatct	3300

gagcccccttc tccacacgca gaggccctgc cccctctcaa gtctctatgc tacattatct	3360
tgggtaatta gctcctttcc tcccaactcc tcccctatcc aaagggagtg aggggtatgt	3420
gccagtgcct cccctgggtt tgcacgacc tcaaaaggcc ctccaggtgt ttgaaaatct	3480
ctcccatccc atggcggtga ccacggcccc attcacttaa gagctctttg ctgaagctgt	3540
tggaatggcc agggctgatt atactgaaac attcgtatgg tttcaaatac tttcaactgt	3600
ttcgctgttt ctctcttttc tctaattaaa aaaaatgaaa attcttaaaa gtcaattcat	3660
ctaaggatcc ttccacctta gttccttgta agccttgaaa tggccaaaac aaaaagatta	3720
caagcgttct taaaaatgag atgaaatcat tctgtcaa atgtgaaatgac taagtgtaac	3780
acatacaa atttcaggga tttatctgtc atccctataa attaatacctt ttggatctga	3840
ttttggagca attagcctga atgttagtca cccctcccta cttggctaaa ctctcccctc	3900
ctgcctgggg tctccttaag atgagatgct tctttgataa ctaacattta tt	3952

<210> 8
 <211> 2820
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 <400> 8

cctaggggac aatacccagg catgttaacg gagtttaaaa tgccaaggaa attacaccac	60
aattctgccc agtatactac aggctgtcaa accgaaatgc tatgccagct aggagtgcag	120
caactcccat cctctggccc tatttaatta ggaagcttca gcagagcgaa gcctgccaag	180
cgttcgccgt cagaatctga aggaaccga gcgagcaaga agagtgcctg acccactcca	240
cagaagcctg tccagaaatg gaggagtcag cgcccactga agtcggttcc gccctcggct	300
cgctacatg gagcctgacc agcctcagtc atgcccactc cggcctggga gacccgcaaa	360
gtgttctttt tctcaactcc cctgtactac cttgaagctt aggggaagcaa agagaggggc	420
atatctggac tgcaaaacca atgtcttttg ccgcctagga gagaaggga tgagagagag	480
agagagatag atagatagag agagagagag agagagagag agagagagag agagagagag	540
agaaattcta ttgaaacca gctcctctag aatctgtgtg acctggtctt caacgggaga	600
ccagtgcgac ctcatggcac ctttgccagg aatcagcgat tcccctgcag tcaccatttg	660
atttattgct ttctcgctca ttctttctca taaagttatt tcttcctcat cctagtaaga	720
cttttttctt taatgatgac aaagcttctg tttcagtggt tcccctagga ttggtgctct	780

ttcaaaacag tgaacccaga aaaccatccc gtttaatat tctcaaaatc ctcgcagctc	840
caatgtaagc gcaagcatgc aaaggtttcc tgctacacct gcactttctg cccatcccag	900
aaccacccct ccccccgagg cctgcaacag ttccccttgt ttctctggat agagggtgggt	960
ggtattaggg gtctagggca gtaggaggtg aggggctgag gaggccgcta gggtaggctg	1020
gtctgtgctg gatacgctg ttcttctgct gagttaaagg gtcggggacg ggggttcttg	1080
acttaccaga gcaattccag ccgggtgggcg tttggcagtc acttaaggag gtagggaaag	1140
cagcgagctt caccgggcgg gctacgatga gtagcatgac gggcagcagc agcagccagc	1200
aaaagccctc gcaaagtgtc cagctgctgc actgccgcgg ggactcccac agcaccatga	1260
ctagtctgtg caactctgca gcagcaaacg gcttccgagg aacacaggat cgcgggggcc	1320
gggcagcggg ctactgagca tcccgcgac ggcggcagca gaggcggcgg cgggtggcagt	1380
ggcaccggc ggggaagcag cagccaaacc cgcgcatgat ctcgagagtt tcagcaacat	1440
ccagggactg ggctcagccc cggagcgaga gggctcgtccg ctgagaagct gcgccggaga	1500
cgcggaagc tgctgccata aggaggagc tctgggaagc cggaggacag gaggagacgg	1560
gagtcagggg gcagacgagt ggagcccag gaggcagggt ggaggagagag tcaaggcgcc	1620
ccgcagcccc gcagccgcct ctcgagctct gccgcccga tccctctggc gtttgggaag	1680
cagcaggctc tcagccgcc cggggtcacg tgggaagagg cagtcgggct ctgattggtg	1740
gagcaggatg cagggtcccg gagggagggg tcgacgagga ggtgcaagga tgcaaggagg	1800
aggcgccgc ggaagccaca gatgggctcg ctcgccaggc gctggcccga gtggggctag	1860
gcggggatgg ctcaaatgag aagctcgggc ttcagggttg gctaccgca cactcatata	1920
ccattcgcct cactctccgc tccaggacgc cccctaccga aggcggggtc cggactagcg	1980
cccctcttcc gcgcgtgacc ccgggccgcg agtgccggcc gcggctgggt ggcgtctctc	2040
cgagctggag atggtggggg cggaggtgtc agaggagcag cagcagcagg gcagagaggg	2100
gcgagtcggc gcgggagagg gcgtcctgct ggcgaccggc gctccagcgt gcgggagcgc	2160
gccgcctagg ctgtaggggg atgcaggctg ggaatgtcgc ggcggagagg ccagggacgt	2220
ttctctaggg atttacagga aagagggtga gaggcgatgg tgttagaacc gctcttgccg	2280
acctggaagc aacagcagca tctcccacaa gagcgtgcaa cccaaggct gctcgccgag	2340
gcagctcagc catcccggca ggcgtctctc ttcttctctc cttctccct ctctctccc	2400

aggccccccg cagctccgac ccagcccaag cgttcgcagg tttgaatccc tctcctcatc	2460
acccgctcct ctccagcccc tagcctatta gtgtgtccac ctgggaggtg cggtcagatg	2520
tgtttggaag gtcagattgg tcgggacaag tggctctgaga gaaagagaaa ggctcctctg	2580
catacgccgc ggggtgggttg ccgggagcat cggccgggca gcggcgtccg ggaaggggag	2640
agcgggctcc atttgttggc ccaggcagtg accctgcgtt ccttactcgg gtctttgccg	2700
gatggccggt gacctggggc gacgagagaa ggtctaactc ggcaggagtc tctggctctg	2760
cgcgtttctt tcattctctc cagcgggaag ggcaaacggc atagcgggac ccgccttccg	2820

<210> 9

<211> 2265

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 9

cacccccacc cagcgtgctc agggcacccg caccgtgcta gcttgtggcg gctctcaaac	60
taatcctgac tgagtttttg aggcagcctt ctattcccac tcgcaccaac ccagcacgct	120
tacaaaaatt cccaagtaac cttctctttg ttacgcaaac gccaggagct gcttgattct	180
ttcttctctc caccctatc ccctttccag cctagccggc ttcctggccg ggcaagctgg	240
gaattcagcg actgaagggc cttggaaggt gccggagggg agagacgcta gttcgaacct	300
ccacagggct ctctactaa aaatccctaa aatgctggcc cgagaaactc tctttgttgg	360
agggtctgag tcctactccc ttctgccgcg tgcgccccca ctgccgtgaa ccgctgtgac	420
ccccaatcta ccacccatc tcgcgcccc agcgtcctag tcgccctgta tctgcccagc	480
cttccccctg tccatgtacc tggctggttg gtggcgcttg ggacgcggtt gtaggcgccg	540
ccgtactggg gtaggagct agcgtagcta tagtcggcat aagctttggc tgggtagctc	600
ccggcggagc cgttcacgcc gtgatactga tactggtagg ggttgagagc tttgccatag	660
gaagccgagg taggagagca gtagccgtgc ggggctcccc ccgtagggct gtagtagtca	720
gaatcggtag ctgaagactc gggcaaagtt ggcgattcct gagacggatg gtgcatagct	780
gcggacgtct ggaacggagc ttggaagtcg ccggatcgga tgctggggac ctttctgtca	840
aacactcctg tcatcgctca cgggcggcgg cagcggctgt ccttgctggt gtggcggcgg	900
cagctgccct agttggctgt ggggctgctc tggctctaagc agacatggct gtgggagcga	960

gggaggagga ggaagaggag gaggagagaa ggaggaggcg gcggccgcgg cgaggaggag	1020
actgggagtc gtgaagtctc tgtctccggc cggctgactg ctggctgagg cgcagcacag	1080
ccttggttaa atccttaatt gcgcgcttac gcacagcggg gtggatctgg ttctattggc	1140
cagggcctcg ggagcaacag taacacccta actcgtccaa ctagtttttag cacaacaaag	1200
cattgcttaa aaaggggggtg ggggggtactg aggggggtgtg tgtgtttgtg tgtgtgcgcg	1260
cccgcgcgct tgtgtgtgtt tttgcttggt gtggagtggg gaggggtctt agtctatctg	1320
tttttagtaa attccaaaga catcgcagaa gccacagcac aaggctctgt gatgtctggg	1380
gacaatgtgt tccaatcaga agcctcaaaa gtgcacatgt tttgggaatg aggtgggcga	1440
ccatctttcc ttgcttccca ctaccccgcc cccgtgggct gcaccaaagg cgagtgtaga	1500
attaaacact gatactgaaa tagggagtca aggtgcaggg agtggggagc ggggggatgt	1560
aggatggagg caagaaggaa gggaaacagc attttttttt ttttagtggt agtgttggga	1620
agcaagttgt aacttacatg ttttgaaaat ttgctctttg gggaaagagg caacttcctt	1680
tgcaggagat gagtatctcc cggacgcggg ctggacagga atgcccaaga aggcacaatg	1740
tccattaagc cggatgaatgg caggagagat tcctgcagcc caaagtcctt ataatgactt	1800
ttaaaaatta ctgtcttaaa cacatataac ttaaggaagc ccaaatactc gttgctggct	1860
tgcaaaaaga gccaaacagc tccacttctg tttaatatth tcatctatth tcaagacatt	1920
ggaataaagg ctctttaact atgttcagtg gccaaagact cccgcaaagg tgaatggatc	1980
catgtataac ctgccatacc tccaggaaag aatgggaaag tctcggaagt ggggaaggag	2040
acaaggatca aagcctttgc aaagtcagat gatgctcatt gatttcccc tcctggctcc	2100
atgaatgtgg ccagtcctc ccatttccca gacccgggtt tctgtaccct ctccccttta	2160
tttcctgctg caaagacatc ctacttagct cgtatgcaag ggaagaaagg attcaagaat	2220
cattcagttg atacacgaga tctaaacttt gctcttcagg aggtg	2265

<210> 10
 <211> 5907
 <212> ADNA
 <213> Homo Sapiens

<400> 10

gccgtcggag cagggcccca gcgcaccgcg agcctctgct tcctccgcct tgcagcgccg 60

cgagcccttc tttcctccgc gcctggcccc gtctgcgccc ctctcggcgt gggcattcgc 120

agacccgcta ggaggctgac gagaggtgtc ctcatagagt cctgccttct tccagacccc	180
caaacgaaaa gaaagagaaa agccaacctt tcgcctccat tctgcacgca tttggagagc	240
ggctggtggc gagcgatccg cacaatcgct tccctcgcgg cgtccctgga cgggcggaga	300
gaacccgggt gactgagcct gaggctgagc ttccttggga gcgatccatg ccagccactt	360
ctaccttcaa gggggactcg cggccgggtt tacgcgcgaa ggatgggtgc cagggaact	420
gacttataga cgacccgctc cgcgagagac tgacaactca gtcttgcggg ctttcggggc	480
gcccagacca gtccttagcc agaggatctg gggctgcaca gctcccggac cctggagggg	540
gtggtccggg ggtgggagac tgcgagcatc agcccacgcc gggccctcc caccctgcgg	600
cggcgaggtg ggaagggccca ggatgcgagc ttagcacctc ccctagaaat gcagcacttc	660
gccccccac ctcccctgcc ctcggcgctc cctctttcac gcgctccctc ccgcctcctt	720
cccaagggcg cccttcttct gccccagct cacgtctgaa tccctcggcg cccccttct	780
cttctcctag ccccttcctc acgtcccctg cctccgggta tttcctctct ccaatcccc	840
accccgcac cgctgattc cgaggggcgg gagcgcattg ggctgcgcac ggggtggggc	900
gccgcgccag cttcgcgtag ctgctctgac gccgctgccg ccgccgccgc cgccgccgcc	960
ctccgcagcc cagctcgcgc ccgcggcgag ctccgcagtg cactagccac caccgccgcc	1020
gccgccgctc cgccagacct gctgccagct tgcccgggtc agccctgaga gaggctcgaa	1080
cgccagctgc gagggctcatg agccagagag ccccggggcg ccgcgcggag agcaagcgga	1140
gatagcgact ttgcgcccc cagccctcgc cttcttgcat cgcgttcccc gcatcctcgg	1200
gtccttctgt cttttccgct gtccccaccg ccgccatggc caccttgctc cgcagcaagc	1260
tgtccaacgt ggccacgtcc gtgtccaaca agtcccaggc caagatgagc ggcatgttcg	1320
ccaggatggg ttttcaggcg gccacggatg aggaggcggg gggcttcgcg cattgcgacg	1380
acctcgactt tgagcaccgc cagggcctgc agatggacat cctgaaagcc gagggagagc	1440
cctgcgggga cgagggcgct gaagcgcccg tcgagggaga catccattat cagcgaggca	1500
gcggagctcc tctgccgcc tccggctcca aggaccaggt gggaggtggg ggcgaattcg	1560
ggggccacga caagcccaaa atcacggcgt gggaggcagg ctggaacgtg accaacgcca	1620
tccaggtaag cgcgggattc ccagttctgc ctgtcctccc ccctcccagc tcagcgtgcc	1680
gggctctgcc cccgacagtc gcccggtgat ctcggcctgg agacccctc ctgtaccag	1740

gaatctccct ttctccatcc ctcccagccc tgcgcgggga cctacgcccc caggcgggtgt	1800
tttccgccct aaccacgct ccctcccaac ggcaccagct gcaagaccgc taggctgaag	1860
ttcgggtctga gacacctgtc cggagacact gcaaaagtga aggaaatggg gggagggagc	1920
aggaagcgat gagaaagaaa gaaaatcagg attggagggc acggtttggt cttggactct	1980
ggaacggatt cacagctgca tttttgggag gaaagaagaa ggggaaatcg ctgaggctcg	2040
agtctcctcc ccccgcacac acgcatagac acgcacacgt atataggcag gcacaccaca	2100
tgcccacagc ccccttccc acgaacaaag gcgcaggcac aggcgcacac gacatgtatc	2160
tatatataga ccacagtact atcccaaat gcacctgcgt acaccctac agtccacaa	2220
acaaaagcat atacctgcac ataccaaaca cacgaatatt cgtttgaaca tatgcacaca	2280
cacatgcaca gatgcatgca gacaggaacc agcctgctcc cttgggtgcg gccctgttgg	2340
agacatacag gtatacacac acgaaagcac acacatgctc ccacacaaac acatttagtc	2400
cgcaataatc cagcattacc tgtgcacaga ctgcccctc tcgcccgaac tcccggctgc	2460
accgcaaaga ggcgccagc tcctccccgt gtgaccctgg cgaagccctc tccagaggct	2520
aagaatggcc cctgctctct aggccctctc cccttattcc taacccccca ctccccacca	2580
ggcggcgag gactcctaca tagggagcag gtttgagtc ttggcaacga cctccgagct	2640
agcaggggct ggcaaggccg agctttctgg gccgaaggag acttcagctc taggcaaccc	2700
cggctcccta cagcttggcc ccgcggcgct cctggagcgc actatcactg gggccacgga	2760
aggcaggttt tctgggagca gaggcctccc aggggttggt ccatgtatcg gggtaagcag	2820
gactccaccg ggccccgaac accagatggc ccgacccaag gcgctttccg ctccggggcc	2880
cggcgagacg gccttgctgg atcacggacc cggggctgct cccgccttcg ctgtgccccg	2940
cgacttcccc gggcgtcttt caaggctccg tttgataggc cccaaggag gccagggcag	3000
gaggctggag gctcgtaggc ctccgggacc ctggatttcg ttagctctta gtccccgtgt	3060
ggattctaaa ccctacagcc ctgtccgcct gaccctgaag cttctggttc tagactcttg	3120
ctcggttcgg ctttctggcc tccttgccgc cttcccgcca agctcctcct cctgcttgcc	3180
tccccagcct ccacttagtc cccttcctta ggtctcgccc tcgcctcact ctaactccag	3240
ccttgctcta agactctcaa tttccagccc tgcttcctcc tccccgcgcg ctgctcccca	3300
agcgtcttca cattgtctct gttcttgctt ccaggggct ttgccccacc ttcagcccct	3360

ctccctctct accctatttc cttttcgcct cacaactgca gcctttaacg tttcctcctc	3420
tggtctgagc ctgagacgcc cgagttttcc tctttagctc ccgtgccccca ttccagcccc	3480
accacaaatc ccgtgcccac tctttccact ggcccaggcc cagctcacta cctttcttag	3540
agcccccttc cgactacgct cccttctgtc ccttctcatc tcctcccca actcctcatt	3600
ctgttcctgt cccagaaac catcccgaag tatctccctt ccctcctgtg gcttctccct	3660
attctcagcc ctctcccacc ctagccctct cgctatcacc agccattagc gcacctttcc	3720
ttctcagatc cgtccataca tccctccctc tccatctctg gctcgacacc cgggctcact	3780
attagttccc ctacatccac cccgcagcct gctcttaacc tctcctcccc ggcggtcag	3840
acccaattct cagtgtcctt agcgccccct tcgggccaca gcgttaagcc acgcccccg	3900
ggccccctcat ccgttgccaa gttcgctgag cgtccgcgtc tggttgcctc tccgccccac	3960
agggcatgtt cgtgctgggc ctaccctacg ccatcctgca cggcggtac ctggggttgt	4020
ttctcatcat cttcgccgcc gttgtgtgt gctacaccgg caagatcctc atcgcggtgcc	4080
tgtacgagga gaatgaagac ggcgaggtgg tgcgcgtgcg ggactcgta gtggccatag	4140
ccaacgcctg ctgcgccccg cgcttcccaa cgctggggcg cagagtgggt aacgtagcgc	4200
agatcatcga gctgggtgatg acgtgcatcc tgtacgtggg ggtgagtggc aacctcatgt	4260
acaacagctt cccggggctg cccgtgtcgc agaagtcctg gtccattatc gccacggccg	4320
tgctgctgcc ttgcgccttc cttagaacc tcaaggcgt gtccaagttc agtctgctgt	4380
gcactctggc ccacttcgtc atcaatatcc tggatcatagc ctactgtcta tcgcgggcgc	4440
gcgactgggc ctgggagaag gtcaagttct acatcgacgt caagaagttc cccatctcca	4500
ttggcatcat cgtgttcagc tacacgtctc agatcttcct gccttcgctg gagggcaata	4560
tgcagcagcc cagcgagttc cactgcatga tgaactggac gcacatcgca gcctgcgtgc	4620
tcaagggcct cttcgcgctc gtcgcctacc tcacctgggc cgacgagacc aaggaggtca	4680
tcacggataa cctgcccggc tccatccgcg ccgtgggtcaa catctttctg gtggccaagg	4740
cgctgttgct ctatcctctg ccattctttg ccgctgtcga ggtgctggag aagtcgctct	4800
tccaggaagg cagccgcgcc tttttcccg cctgctacag cggcgacggg cgcctgaagt	4860
cctgggggct gacgctgcgc tgcgcgtcg tcgtcttcac gctgctcatg gccatttatg	4920
tgccgcactt cgcgctgctc atgggcctca ccggcagcct cacgggcgcc ggctctgtt	4980

tcttgctgcc cagcctcttt cacctgcgcc tgctctggcg caagctgctg tggcaccaag	5040
tcttcttcga cgtcgccatc ttcgtcatcg gcggcatctg cagcgtgtcc ggcttcgtgc	5100
actccctcga gggcctcatc gaagcctacc gaaccaacgc ggaggactag ggcgcaaggg	5160
cgagcccccg ccgcgcttct gcgctctctc ccttctcccc tcaccccgcc cccaccagcc	5220
cagtgcgccc tgccgccgcg ttgggaggcc aagctttaaa catctctggt tcctagtttc	5280
tgattattcg gggatggggg ggatgggagg ggacagggat tcacgatcca tcgcgtctgc	5340
gtttctgttg tcctttcttt tccacaacac cctggttttg gggggaggcg gggtgcattt	5400
gcgggcaggg ttctctgtcc ttccaagtgg ggccccgaca ctttggttcc agtcatcgag	5460
ggggttggga agggagggag agggggcgca gctcgcaggc gtggcaactt gaccttgggg	5520
gaatatttca catccatcca gagctcgga tctacagcgt ccagccattt ccagcaagag	5580
cgcttcccat tccggagacg tttcaaccct gcagcgggaa aggctgactg ggaaatccat	5640
tttgggtggg caatttcctt caacgaagcc ggaaggcgag aagccgcggc ggggccagct	5700
tgcttgccgg ttttcaggaa tctaaactct catcttgtgc aatttatcag gtgtggaact	5760
gttctactgt gcgtgtggtg tgctcgtggt gaataagatg aaatgtatat cagaaaaaaaa	5820
tctatctcta atttagagtg cggtacataa ttatatccgc aaataaagaa gagacaaagg	5880
cttgcgcggc ccggtgtcgg gtttgtg	5907

<210> 11
 <211> 3049
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 11

tactcgggtgt agctggtcca gatcttgtcc tcgctctggt cgggtgctgct ggcaaaggcg	60
cagggtgcccg tggagctgca cgccaccatg tggaagcccg actcggacag cttgtcgaag	120
gcctgctcca ggaagttgaa cttgaggtaa tagcgcgagg tgtagcgctc cgggggacgg	180
tcgggggtccc ggctttcgtt cagggtgtcc ccaaacacct ccttggccag cgacgtcttt	240
ccgcaaaccgg tgatgcgcgc cactcgccgg aacttggcgt ccgcctgcgc gtcccgcccg	300
atggtgtagg agccgcggta gccgatggtg atgtagcccg agcgccggct gccgtccagc	360
gactgggacg gcgtgagcag cgggcccgcc gcgcccccg acggactgcg gctagccagc	420

tccagcgtgg gcgacggcgc cccggcagag gcgcccctcct gctgttcggg ctccgagtag	480
ccaagcggca gcagctcgtc acccagcgag ccctccttgt gcaccccgcg ccgcgagggc	540
ggcggccccc ggccgggctg ctggggcgcc ccgaggcggc gcacgagctc tggcagctcg	600
aagtactcgg cctcgcgctg cagccggctg cgctcgggga agtagtcggg cagcacgagc	660
tgcaagtccc gcaggtaatc caggatgtag cggaagagga agccgtcccc gtccagaaag	720
aagggcctt tgctgtccc ggccagctcc tgcggctgct gctgcgtgaa catgcgccag	780
agcagcgagt cgggcaccga caccaccgtg cagcgccggg tcacgtacac ctggccccc	840
acgttcagct ccacgatgtc ggggaagagc ggtggctccg cggaggacga cgaggagcca	900
ctgccgccc cgccgccgc cccgttgggt aatccacgtg tgctgtccgc cagagccatg	960
acagagaggt ggccgggccc ggacagtggc aggaagccgc gctgcactca ggagctgcaa	1020
ccgccttccc cggagcccc gaacccggac gctcgctcag ccctgcgccc cgccgccgc	1080
gccgccgcca ccgccgccac cgccaccgc gccacctcct agagccgcgc ggagccgagc	1140
ggtgcgagcg cgccgctgtg cgcccccttg agttccagtg cgctccgccc gccttgcccg	1200
cgcgctccag gcgagtgccg ggtcgcgcc cgcgcgctgc ttaagtagag ccgcctgtc	1260
tggtgccgtg gcgcgcagga ggctggggcg gcggcgagc ctcgcttacc gggcgagggg	1320
aggtggggag cggggactcg atttgcatct taaacgcgga cgccacgcgg ggctgctggc	1380
tccaccccg ctcgcgagcg ctggggcgcg ccggactccc acccgctccc caccaccag	1440
ccccgcccc tggtcccgcc caactttctc cctcttccga agaggaccg cccgagactt	1500
ggcggcttcg gaagacagct ccttggaggg acagtcaccg cgccccctc cctctcgccc	1560
cagcccgcac ccaaggactc tggaaggagg acgtgaactt tcggaagcct gtcgccccgg	1620
gagtggaaat gcgtggccgc ctccggccct cccgcctgcg gaactgggcg cttccagcag	1680
tgcaagtccc gcctgccatc gttggttgtc gtgtcactga aagtagagag acgcgaaaaa	1740
cctggagaga cgaaagagcc gccccagtcc gagcgagcca gattttgttc aagttgcctt	1800
gcagccagcc tggaaaataa ataaataaac ctagaaacaa aaagcaaacc tcagtgtccc	1860
gcagtaggat gctttacgat agtttatttt ctggctgcag agacaaaatg agatgaagct	1920
tcaaactctgc tcttaattgc aattccctct tcccgcaggg ctttcgaggc acttcacttc	1980
gaagtgaagg ggtaagactc cggaacgttc ggtctccggg tccattcag ctttcgttga	2040

atcgcgccct tagactcaca acagttgcag atctaacgta atttttaaaag ccacctttgg	2100
cgcctgcatg tttatccttc caaaagtcca ggcgcccctt ctctcccgca tgcctcggtc	2160
actcttcggc cctgtccaag ttcccgtcag tctcagaaag ggatatttat atatctgaag	2220
gcccttgtct ggatcccatc tctcaactcc tgctgcctac acgtttgctt tccccctcg	2280
gactgcagcc cacagaaccg cccctcccc ctggaagctt tccctggctt cccaggtggg	2340
tggggcctct ggatggctcc ctacacactg tctgcgctgc tcccagcacg ttctgaaatg	2400
tcatatttat gagtgattat ctgatcactg atttgggtat gaaaataagt aagagctcct	2460
gaatgctgca aaaagagaag agtgcagagg aggggtgtcaa gaaatgattg ggtcactgaa	2520
tgtttcttgt gtacctgcta ttatttgcag ggaccaggag agtgaggaat gcaaaggcga	2580
ataatctcca aagcgctttc agtgtagccc aataagcaaa gggtcagggg tctgcgcagt	2640
tatcacatca gtttgaagta tagaccacac atcaggataa atcaggcaag atctttgttc	2700
ttgataaaat ttatccttct gtgtaactac ccagtgcagct tcacagtctc ctcacagata	2760
aatgtcattt ttattttgaa atgtttatat ctgctcaaca attaccgcgc tcatgtcagt	2820
gtgctgaaat gagatcaacc cccaaccag ttatcttaat tgcaagtaca gattttgata	2880
ctgaatgtat ttcaacattc tttttttgtt gttgttctgt tctttgggat aaataataga	2940
taacacaaaa cttccaagtc ccagtgcagg atttcgaggt ggttgtgcta ctaggcgtta	3000
tattagtgtc agagacctga caaaaccagc ctcttttcta caaatccaa	3049

<210> 12
 <211> 4721
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 12

acgtgaagcc cagcacctcc ccaagccttt gcctacacac aaaaagccac gttctagagg	60
ctctattttct aacttaagat aagcaggata ttttaaaaat catctactca ccagttgggtt	120
tgagaaaatc catcgggtat ctggagtaag gagggggggg agactctgaa attaaaaaag	180
caagagaaaa taaaggccca gccatgagaa gagagataga aacttatgat aacagaggca	240
ttcttttagc ccaactgttt gtcttagctg tggggggttg aggcagggcc cgaggcgggtg	300
attgccttga tatttagctg tcagataaac aaaagaggcc gcctggcgcc agcctcggcg	360
ctccgctcct ccacgtctgc ggccgcagcc gccgcgctcg gctggcccgg ctggaaacca	420

ccggctcggc cggagccgc cacttcacag ttcacagggc ggggggac catgccccct	480
ccccgtctc ggactccaga cccagctccc agcaacctcg gctccccgcc ccggcccgcc	540
ccccaggcgt gcaattcacc tctgcccccg ccgggtccgct cggcactcgc gcgggggaca	600
cggggctgcc cattcctagc gcactcggga gatgcatccc aagcgtgctg gggaacgtgg	660
gggatctgcg ggcgcccggg gtgaaccctc acatcacact ctgtgtacag agacgtagag	720
taaaggaagg aatggagaaa gctgagagga taaaaggaaa ggagtttcag ggtctcagcc	780
gagaagccca ggccccagcg cagtaagagg cgacaacgtc actgaggcgc cggggcccca	840
ctaacttaca gacttatctg tgcggaagga aggaaaaagt aggggacacc caacttctcc	900
tgcctgtttg ttcctctgca ccctggggct ggcagagttg aaaggagaca gatacccagt	960
tcggccttcc atccaactct ctttgcccca aaactccaaa ggtgcgcggc cacgacagta	1020
tctgggccac tgggtgttca cgtgattctc cgtatttact aaaggagtaa atacggagac	1080
cttcagcct ttatagcacg cctctcccag ccttccttgg cgggcctgga ccaaattcaa	1140
ctcggccaca cacctcaacg tctttccggg tgcggggagg cgtgaccccc ccacctccct	1200
ctgcaccccc ttgttgatcc ggaaatgaag gcgtctaatt tttaaccgca gactgcagga	1260
gcagtgcctg tagaccctt cggggcaaca caggagaaaa cctggaaggg aacccccagg	1320
gaatgccctt tgagtttccc cttgtccctt ctctactttc agccccagct ctcttcccag	1380
gagggtatgc acactctccc aggagggtat gcacactctc ccaggagggt atgcacactc	1440
cccctggagg gatggctgca caaacgcact gccctagggg cttttcttcc agcactggcg	1500
ctccggaaaa tgttgggggt agggggacaa cttctcacct agttcgcaga gtcggctaag	1560
gtgatggggg ttgcagcaca ccagctcggg gttgatcttc ccgtaagatt cacagcaaca	1620
cagcctcttg acttccgagg aatgcctgag atccggccac ctgaacactt tgcacagcag	1680
gagggggagc gagtaggacg agggcggtg cgcaggctgc gcgccggcgg gcgccccgg	1740
gcccagcctg cagtccaggc ggccgggcag caggaggcac gcggtgcgcg tcccgcgcg	1800
ggactccacg gcctggagca gcagctccag ctgccgtcc ttcagtttct tgagcaccga	1860
gtgcgtgagc gccttcagat ccgcctcggc gccccggcc gcgccggcgc ccgcggctgg	1920
cgggtgggga tgggtgtgac ctttggcacc tcgcaccgcc ttgcccaggc agcatccagc	1980
cctgccccgg cgcgcgccac cggcccatg cgctcggctg tccgtcgccc cttctccccg	2040

cagctcgcct cctcctccac ctccccctgc gccctcctcc tcgtcctcgc cgccgggcg	2100
acggctcctc cagagacgcc ggacgagcgc agatcgtttg gtcctgaaca tgcggggcga	2160
ggaggcgagg agaaaagtcg ttgcctgct aaggagcgaa catgacctcc gcacaccatg	2220
aagaagtcgg gcgccgagtt ggggcagcag gcgcaggcga cagcagcagc agcaggggcc	2280
cgggcaggag cggcggcggc ccgaggggcg ctccgtggca tgcgccagtc tcccggaggc	2340
cggggcgcg cggggggccc gggggcgccc gccggggatc gggggcctgc gctccggctg	2400
ccccaccccg cgggcccgcc gccctgcgcg gctctccggc cccggcgcg cccggaggaa	2460
cccgcccgcc gcttccctgg ggacggccga gcctgcctcc gtcggcgctt ccccaaaaag	2520
aggccccccc gcagtggctc ccgaatgtcg ggctcgccag cctcggcttc ctacatggaa	2580
ggtccgcggg ggcaaaaaac gaaaggcgtt cggctgggct gttggaagaa ggaaaaagcc	2640
tctttcccc ttgctaagca acttaatttg ggggtgggga gaagcaggca attaaaaaa	2700
aaaaagcaag cgatttattt ttttcctcta tatccttagt aaccggatct cctcgaattc	2760
cgcgcacacg aagactcagg ggagggggcc gactggactt caccgccat gagacgtctg	2820
gcaaaataag aaggctctcg caaaacctaa caaccaaata tgcaaagccc caaatgaaaa	2880
ccaccacctc ctgcaacctc agaggcttg gggcgctcgg ctggaactgg ggtttaaaaa	2940
aagaaaatgt ttacaaagta taacaagatg ttgatgggt ggaaaaatgt atccacgagt	3000
tacatcccc cgtttccttg caaagccccg ctggtcttcc tctccttttc ttctgccaaa	3060
aaaaaaaaa aaaatcgtgt atttttttaa tccacagaaa gctttggcta gaccgcttca	3120
atcctgcgca tctgggtgggt ttaggggagt ctctggctct tccccctgcg ctctggggg	3180
cccaggtcct cggcggggac ttctctgagg ctggcgcggg cgaggggca gaagatgctg	3240
cggcggcggc tgagcccggc ggggctgaca gcgcggggga gggtaggcgc gcggcgcg	3300
aggggcccag acgggtcgcg cgttctcgcc cccccgggc acaagctgct tgctagtga	3360
ggggccgccc atgtcccttc ccctggcgc ggctggcgc cgaggctccc cgcattgggct	3420
gctcgctcg acccagctgc ggcggcagga ggccccggtg tcctctcggc gcctcctct	3480
ccgagactct cctcgtcgcg cccgggagcc tccttgctcc cggtcgccc tctcctggcg	3540
ctccggctct tctgccgccc ccaggggctc gccgcgccgc actcaggggc tcaggggccc	3600
ggcgctcggc ggctcggcgc cgacggactg gctctgtctc gggcagctct ctccgcgcg	3660

gcgagcggac cgagcacggc gcccggctgg ctggctggc gcggctcggg gacaggatct	3720
tccgtgcgcc gagcagcaag cgagtgtgcc cggggctcac cgcctcccg aaggcctccc	3780
gccccgccc ccttcctcc cccttcctcc cccttcctcc ccccgcccc agccgccgca	3840
gccgcgccgc ctctccccc ccccccgca cccccctcc ggccctctgc tcggctgggt	3900
ccactgcgca gtggcgccgc cggctccggc ctgctcacgt ggccgtctag acaccctgtc	3960
gctttaaaaa aaaaaaaaaa gcgattgtgt ttcgcaaaca acagatcggg tttctaaaag	4020
ctatttctcc ccccaacccc ccgccaccgc caccctctcc cgggtctgta gaggggggtac	4080
cgatggaggg gagagagata ggtggggggc agagaagctc ccagaatgga ttgagccccg	4140
gccggagcca tggagaaatt ggaaaagcag ggagcaccga gcgggcttcg ccgcgagttt	4200
tggagctgag cgagcgggtc ggtggcccga tttcgaccgc gctgggtttc gcggtggcca	4260
tctcgcgcg gctcgcccta gcgcttcatt cattgggtttt gttttaaaagg ccctggcggt	4320
ggatcccttg gccgcgccc agggcaagg gagagagcgc ctgtctcggt ttaaaagaca	4380
tttataccgg actggaccga ggccctggga agtgtgcgct gaggggaaca gccgccgagg	4440
gcggggaggc ggcgtgaata tgacctcagc ggcgggccgc cgctccctcc cgccctctca	4500
gctccgggct ccggtttcta ggactgcctg gagaagtgtg tcttgtgcac agctctggaa	4560
tgcatttggc cggctgacga gctgtgaggg gcagcatccc ggcgggagaa ggggagcggg	4620
ggtgggggct cgcctgcgcg ccgcgggcag gtttcctccc gggcccgaa gacctccgc	4680
acccgccacc ctgcctccc gcgcgggaag gttaccagc g	4721

<210> 13
 <211> 2146
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 13

aggtttgtgc acccggttag tccctggctg ctgctgccag gctgcctcag ccggtcgctg	60
ctgccgcggc gactggcgac aagctaccag ccacctacga tggcccaagg aggcgaagaa	120
gagcaagcga tcaggacacc aaaacggtta tcggaggcag gttcccagca caccagccgg	180
ccgagggccg agccccgcgg gcggcagcaa gttttgggag ctggaggtaa ccgaattaaa	240
aggcgcctta gaaactccgc ttcgggactt tgctcagcag ggctccgggt tggagggcgc	300

cgaggcctgg cggacgggac agtgggaaga gagaaagggtg ctaaggggac ccaagatctg 360
 ggatccagaa caagaggggg tggggaacaa ctctaccaag ccaaacagat ctatttcctt 420
 tgcctccatg ttggaaaaat tcaggttcca tatggctcct cgggagggag ggagggagac 480
 ggtggctgcc ggcttcccc cagggctctcg ctggagaagg gagatgagcc ccccgcaaga 540
 accccacctt gccaaagcaca ccccgaggag agccaggaga gtaacaatag ctggggaagc 600
 cccgagagag gggataggcc atcttccagg acttaaaaaa attaattggga gaaagaaaaa 660
 taacaagaaa ggaagacaga gaaagggtga gactttctta gcagccgagg agaaaattca 720
 gccctggatc tggctgctga aagaaaagag agagaggaga aaagaggaga gaagcaggaa 780
 gacagagggg agagagagag ggagagagag agagagagag agagggagag agagggaggg 840
 agggagggag ggagagagag agtcgctgag tggaagggaag cttaaagctt gtgaactctt 900
 cttgaaccga gattggagtc atatgggcca taaatcattg agacatactc tccgccattc 960
 acaaactgat agcctatttc agtccagctt accttagcca ccgacgaggg gagaacaggc 1020
 agacataata tatattcaca tcgagcccca gagcgagcgg caggcgacaa atctccccctc 1080
 cttgaaggca aaggaaaaaa agaccactgt ttaaagctgc gtcgcccccc gcccccccg 1140
 ccccgccccg caaagccacc ccggctgggg agcccgaggg gcagaccggc cagaggagcc 1200
 gcgcggcgctc cgcttcaatt cactcggctt aggagcaggg gtgcgcagga gggaggggggt 1260
 gggggagcgg gaaaaaaaat agaagaccga aagggtgccgg gcggctcagc tcgccagaat 1320
 ccagctccgg gctccagcag ggctaagccg ccacagtgtg gttgccctat aagactggta 1380
 cgccctactc tccgtaacaa tggcctctgc ttttgacag ggaaaaaaa ccacacagac 1440
 acacacacac actcactcac acacaagctc acaccccccc acctctcccc cttagcaag 1500
 cttagatgcc tgataaggag ggaaggatg ggtggatgag gggaaggggg gaaattttta 1560
 aatacccgcc tccccaaaaa aagagtaaga agaaaagaag gagggttttt ttttttttcc 1620
 ttaaagaaca ggtaaaaatt taaatctaga ttggagggac agggaggaag aggtgagcaa 1680
 aggcaaggaa gggcggtgaa gttcacagct cccccatac cccactagtg aactattatg 1740
 ctaatatgag aagtagtatt tggaggctga gtcaaaggca ggcctggccc ggggggtgagg 1800
 gtgccgggtg cccctctgca ctatttcgca attggaacac caggactttt ttagaaagta 1860
 gttctgggtc tccaaccctc acactctggc tccctccttc tgagtctcca gccccggctt 1920

cttccctcca ctacaccctc tctattcctc ccaaattctcc ctccagtctc caggcccagt	1980
ctctaaccac gggagaggga aagaccagaa cttaaaaaaaaa aaacaaaaaaaa aaaacacccc	2040
tccccctttt tctttttgag aacagacaac aagcggtgag tgatgatttt aaaaactctg	2100
aacatcttgc agggggagga gggttgagaa aagggtgaca aaagga	2146

<210> 14
 <211> 2427
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 <400> 14

5

tttcctgggg tctgggtggg gagccctttc cagtaataaa catgagaggg acagagaatg	60
ccagagagct tcctgttggg actgggatgg ctggagggca tcacagcact ggtttcgaac	120
actgaacgga gaactgccat gcaacaagaa cctgggcaca tcagaccct gcaggcaccc	180
tcgggaccca cagatcgcac actcgatggg cgctcgcagg acgtgaatgg catctcggta	240
acgccaagct ccaccccaga gccacagggt gcctttcacc aggctacgga gcctcctggg	300
ccacactgct caggacatt ctgcagggga ggaaattgct cttttttttt tttcatgatt	360
cttgtatgaa ttctaattaa gaaacattac attcagaatt atagcactca cagtgatagt	420
tttcagaaga ctgtaacagc ttctttgcta ctttaaggggt acagacgggtg cagctgctta	480
cctgaatgac ttcttaaatg agtgactacc accactctaa ttttcctagt ttagctctg	540
ttacagggtta ctgaccacaa gtgttgga aaactgtt cttttaagca ctttggcgct	600
ccctggagtg acggccattc ccagcagcta aactgtatca tactcccact ttaactctgt	660
gactgtttca gtatttttaa aaatacaaat cgactctcca ggaaaaaaca aaaaaacgaa	720
aaaacttctc acttccttca aatccctggg ccaggctcac ctgacctcct gcaagctgcc	780
cttcagggca ggtcccagcc ctacctgtg cgtctgcttc tccacccac tccagctgag	840
caggcagagc ctgtccttgg aaacggcccg gccacctggg agggacaaca caggcactgc	900
ccagaccgg agctgcaggc agggctcagc aggacccag gcgggcacac aggggctcat	960
ctggagggac ctgaggggca caggctacag tcgggagagc cccgggcagg cacacagggg	1020
ctcatctgga gggacctgag gggcacaggc tacagtcagg agagcacaga caagaggccc	1080
ccgaggccac cagggccgac ttttacttta tcctaaggat cagggacgca aaaggatttt	1140
aacaaagacg gccacaccac ctgctgcaga atgagtataa atgcccttct tagccttcga	1200

ggccggcact	ggcctcgctg	acccctctaa	tcctgccacc	tgtgcagcag	gcggcaacag	1260
ggacaggcag	acgacacagc	tggggccaga	ggacgacgca	gagagacca	catcagagac	1320
cctcggggag	tgacagagcc	cccgcccaa	ccccagtgag	tgggacaggc	tgagtgggga	1380
ctgagcacgt	ctagggccag	agtgggaggg	ccagccgtgc	cggcttccaa	agaggacccc	1440
gggaaacaaa	caccctccca	ctcggcaagg	acaaatcaag	caactgccga	gacaggtgtc	1500
cgcgtcccaa	cccaaggctg	cccagacaga	caagcgctca	ccgccgact	gccctaacag	1560
ctgctgagac	acattcctgc	agccgcctca	gctagagcca	gggaggccct	gggagaatgg	1620
ccttgccctgc	tctcagcctc	ctctcatctt	caggagcctt	ttccccctt	taccctaact	1680
gacatctccg	ggccccctcat	ttgctcagag	tctgctcagt	ggggcaccca	acggtggaca	1740
ggtgagagag	gtgaggggct	gggctgtcac	cgcggccaag	ggagccatgg	ccctccagcc	1800
tgaacggctt	ctgcccga	tcaggacaca	aacacagcat	catacacagc	agaaacagcc	1860
cagaaaggcc	ccagcccaga	tggcactgga	ataaacagtt	ttccccaagt	cactttaaaa	1920
tgaaagtfff	gggctaccta	cttctaaaga	ggacttcagg	acagttccag	gagttcctcc	1980
atgacacacc	ccatggagaa	tgcttggtg	ctgcgtttac	tcaatgtagc	cattgaacag	2040
aaactcaaga	gcgttgctct	gccagcctga	aaccttcttc	atgcttccag	ccatcagggt	2100
ttcagccagg	tcagaaacaa	cagaggcagt	aggctcttcc	agaacagcag	tgtgaggctc	2160
tccacagacc	ctctccagca	acatcactgc	cagtgggtgaa	cattacaaac	agcaccact	2220
taaagtcct	aacgtgtctt	agggacacac	ggcgaatgga	gaaacgctta	tccaagaaaa	2280
ccacctaagt	ggcagcagga	acagcaactt	cgtgacactt	gggccacaac	ctgcttcccc	2340
atccccatgt	gacaaaagct	ctactcccag	caggcaaccg	agaagacagg	ctccctctcc	2400
cccagtgcc	ctgcagcagt	ggcgggc				2427

<210> 15
 <211> 3015
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 <400> 15

tctccttctt ctcttgccag aactgctcga tggccttgat catgcccagg cccatctcga	60
tgcagcagta ggcatggctg gcccggggct cgggacagcc cgccacgcag tagtaacagt	120
ctcccagggt gctgattttc tcacacttgg tctcctcaca caggcggtcg aagcgaccga	180
acagatcggt caggagaccc accagggcgt gggcagactt gttggcactc atcttggtga	240
agcccacgat atctgcaaat aaaatactga cttcttcgat ctgctgcac ttaaaagggc	300
ggaaggctat aggagctttt tggatggaag actttttctt cctgttcttg gggctcgagg	360
tggcatgcct cttgacagaa ttctcactct cctcatctcc ctgcttcatt aagtcacgg	420
ctatgattct tggcatcacg gaatgaatca tcctctcttt gagggctttt tccacttcca	480
ggtccttccc gtgcataatg gattgcccc ccttgaggaa ggtgctcctg gacctcacct	540
gggacatgac gaacagggtg accccgatgg cgtggatgca gccgtggagc agccccctgc	600
tcagcagctc ccagtgcagg gccccggctc cgggcgaggg gaagcaggct tcatcccga	660
aatggtagcc aaaggctctg aaaaggacag agtaggccac cccagacac aaactcagg	720
acaaaggtaa gtgcatgacg gtatagagca aaaagagcac ttcgatgcac atggagaagc	780
tccccacttg agataagcaa gtatctgtgg gccggctgtg gccgtaaggt tggagctgtc	840
gccgcgtcct gagacaggcg tcaagacctg gaactgcga gccagggtca gggcgaacac	900
cagcagggtg agagccagcg aggtccacgc gtaatgccgg gcgtacagct tggatgaagg	960
aaacagaaaag aagcccacac acaccaggag gaagcacagc gcggggggcga ccatgacgat	1020
cagtctggat ctcatgtgga ccgcaaaata gatgctccac agaaggcagg cgaagccgat	1080
gtagaagagc gcataccgga accggcgctg ggtctgcggg aagcagcgct ccaggcaggc	1140
ctcctccagg ttcaccgagt cgaacttggg gtcccaccag cggctggagg ccctctcgaa	1200
cagctggggc agcttcttct gcctgcgcag ccggcctccg ccgcccactc gccgggggac	1260
gcccccgga tccccagagc tgctgcagct agaggagatg ctgtatttgc agtgcttggg	1320
gtggctgttg gaggacagct gcttgggggt gatcttgacg cgcacgctgt tgctgtcccc	1380
gctggagtcg cagctcacct cggctgctgt gtgatgcagc agctgctggt ggggtgggga	1440
agccatgttg tcgagtcccg gggcctgccc cggccgggggt caccagtacc tgccagcaaa	1500
acggggagag ttagcggcgc tcccacctag gcatgcacgc ctagaggccc gggacctgct	1560
cctgtcctaa gggcgggctc cagcacgcga cctggacagg caccatctgt tcctgtgggt	1620
ccgggctcag cggctgctcc accgccccca ccgccccac cttcgaggcg cagagaacc	1680
gctcgggacg gacctagaac gcccggggggt ccccgccgcg tggccgccgt ggctccggga	1740

ccgcttttgc	cgctcgcctt	ccgcgcctct	cgccccgagg	gtggcctccg	cgccgcgcgg	1800
cttctcctcc	tcgcgcgctc	gcctcctcca	gctgcggctc	cggaggggaag	ttcagacctt	1860
gagcgctccc	agccccgcga	gccgcctgcg	cacaaacaac	tccgctggcg	gcgcggagcc	1920
ctccatcctg	caggagccgc	gctccgatgc	gtcaaaggcg	gcgcgcggcc	ggccccgggc	1980
ccggaccccc	acccggagca	gcgagcttcg	gcgggcgccc	ccggctcgcg	ctccccggcc	2040
gccccccgcg	ctccggggcg	gccctgcccc	cggcggcggg	cgctgggggt	gggggcgccc	2100
cgggctgcga	gtgcgcggag	cccgtcggcg	cggcccgtct	agtggggcct	gcttcccccc	2160
gagtgcgccg	ccgctcccg	cgcgcccgca	gctgtcccgg	gaccgagcgc	gtggaaccac	2220
ggacgcgggc	ccctcgccgg	gcggcggtgc	agacgctgcc	gcagagccgg	gctcccgcga	2280
cgccggccgg	gacgcccgc	cgccccgcgc	cacgccgggg	gccgcctccc	cgagctagag	2340
atgcggccgc	cgccgcgccc	gccgccgtgt	ccccgcggc	cgctgcctca	tgtcgggaaga	2400
gctgccgccg	ccaccatctc	cggcccctgc	cccgcccgt	gtcactgaca	gacgcgcgcc	2460
cgcgccgccc	ctcgcccagc	cgagcgcg	acgcgcggcc	cgcgctcgcc	gccaccgcct	2520
cctggccccg	gacacgcgca	cgggccgcgc	gccgccccgc	cttgggtgcg	gcgctgggct	2580
ggggctgcgg	ggcggggcgg	ggcggggcgg	ggcgcgcgct	cggctccgcc	ccccgccccg	2640
ggcggcgccg	cttctaggcg	gcgggctgtg	gccgctgtcc	gcgctccggg	cgctgtgggc	2700
ccgccctccc	tcggcgctcc	agaggccgcg	cgccgcccgg	gggtcccacc	ctgcggagag	2760
acctgaaggc	gcctgccgtg	gaagaagccg	ctggccgcaa	cgtttgaggaa	atcaaaatgt	2820
tgcccttcca	ctcggcacgc	ctttgggata	aatcgaagtt	tccaaccgtt	ggatttcct	2880
cccgggaggc	tccccttgct	ctgtaagcaa	tgaatgcggg	ccccggggca	ctcggcctgc	2940
cctggacctg	ctcacggggc	gaccttcacg	ggcctagcct	ccaaagctgg	gcccaccgac	3000
gaccacgttc	ccccg					3015

<210> 16
 <211> 3093
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

<400> 16

gtcactacat ccggcagcgg ggtggcccct agctcctgct gcccccccgc cttttctccc	60
cgcccgcccc cggagctcag ccgatttctg aggcaccaac tctaccact ccctccccgg	120

gccgccgccg ccgcgccttc cccattctt actccctcga ggagagccac aggttgcaaa 180
 tccaaccaac ctgcgaatct atttttgcaa aatcactcac aaagatctcc ctttcgcgcc 240
 cgcgcccgt cctcccgccg cgggtccct cagccacggc cacaaagtgc ctttctctcc 300
 tcctgagtct tgcacataag gaacgcgggc tggggctctg ttcgtctttc tcctcgccca 360
 aggtaaggac ctcggaatc tgaagcctgg cgtccactac gtcaggccc gcagttccct 420
 ttttacagag cttgcacat gggaaaaaat aaaataaaat ttaggaaagg gaggcaacag 480
 ccattgggag ccaacacaga gtcacgcagc gccaaaaata caaacaccgc agcggccaga 540
 aatcccgcca cttttctcgt tctcccaggc tgtcctgtcg aggttccctg agtccccccg 600
 cacttgaaa ggcacgcag gtgcagtgcg caccctttc ccaccaccc caagaagccc 660
 tgtcccgcca tcagtctctc tcctcgggat gagcaggag agcgcgcgga ggttcccgac 720
 tcctcgact acaaccaaga aagaataatt ttcaaagtgt tcaacatccc cgcccccaag 780
 ctccccaaaa cacaggggca gggaacacca aaacactcgg ctctcattag gaagatcacg 840
 gctctgaaag gaaatagtag acacgatact tcctctcatc tggatttatg accaaaaaaa 900
 caaaaacaaa aacccaaaga gttcgcttgc attttttctc tccaaatctc ggttcggctc 960
 gaaggcaggg aatctaaaag accgaggccg atggaagaga gccagcgggg cgagcgagcg 1020
 ggagcctcc ctttttgct cccggagtta ccagaagga cagggggaagg gaaggaagaa 1080
 gaggcgagga aaaagaggag ggaggggaagc ggaggccagg agcgacggag caaggaaagc 1140
 agtttgcaag cgagaaaaga gggaaaaaac acagccgcac gaatccagag agatcacaag 1200
 ccgtacgcaa gcagcagcag aaagagcgag agcgcgagcg cgcgtcctct ccgcgtctgg 1260
 ggccagacag cccccagact agcccgaatc accccccaag cactgtctcg tcctctctgc 1320
 tccggccgcc ccctaattcc ctccttctc ctctccacc tcctttcaa aaacaaaaac 1380
 aacacaaggg aggggtggcaa aagcctcccc aaaccggccg attcactcaa agacaacaat 1440
 aataataata aatacataac aatctatct ctatggtggg agagacgtgg gactaatctt 1500
 cggcatttat tttaacacct gacagctaga ataaataaat atatacattt atatcaatag 1560
 atacacatag aaaacttgga gccaaagcat ttggcaagag cggaaaaaaa aagaattaaa 1620
 aggtaaaata atgatcatga gcagcggcgg cggcagcggc accagcggca acagcggcgg 1680
 cggcggcagt agcagcagca gcggcggcag caacagcaat aatcacctgg tgtccggcct 1740

ttcctagaaa cttcttgcat caccacttct aagaacccca gttctaagaa tcaacagagc	1800
tcaattctcg gaatttgagc ttcggacttt accactgcta cgtggcaggg gaggacttgg	1860
tgtcagctct ccgagatfff tactgcccct ggccaaccaa aagccctcaa agccacaaga	1920
ttttttcact ggccggcata tttcgaggtc ctcataagca gagcgtctcg gatttggagg	1980
ttccggttcg aggctcgagg ggcctgaagg tggctctccc tccccggggc caagacgatg	2040
gtatggcctg ctccgccacc atcacgtggg ctccctctct gtgacgtcgg cgccttcgct	2100
gtagcaaagc tcggcctctg gaattctgag aactaatttg ctattcggtg acataagagg	2160
gggagtgcgc tttgctttcc cggggctctgg ggctaattcc ttctttctta ccataaact	2220
cagcagatcg agctaaatgc acaaaaggga gcgagagggt tgaaccactg ggaaaagtat	2280
gttatatata tagtaggggt agagaggcga gtaagagaaa aataaaataa aataaacatc	2340
acagctcttt ccaactagaa tattaggcac cacgagaaaa atatttgcca agcagttttc	2400
ggtgggttca tttgctttat ttttatttag gacaggggtt tttgctgttg ttctgggttt	2460
ttttctttct ggtgtgggtg cttgggattt ttggtttctg tattttgatg gtttatggat	2520
ttttgcttct gattttttgc cttttgcaag tttgtggtgt tacgtaaadc acaggatcgg	2580
catcggtttg atttttttgt acgtgccttt tctttcccta tctaaccct caagcgtttt	2640
aaagatgtat tatttcaata ctaatactat tgaaagaagc tttaaatttt ggccatatgt	2700
aacaatcca gccccactt tttttttttt tttttccttt ggtgcaattt tctttttccc	2760
ccttggactt ttgctgaagt gtgtctctcc tgcacttcag agaatgttc aaaggatttg	2820
ttttggtttg gtttgtttct ttccaggaca gcaagtgggt ggtttaatct gttattgttg	2880
actcttggga aatttcttgt tgcaagaaac gtgtgtgtgg gggggagggt gggggtggcg	2940
gggtggtatg tgtgtgtttt ctacaaaatt ctgtgagcca aatacctgtt tgtgttttgt	3000
tttctcttaa ggtcttgaga tttttgtttt cgaggctcgt ttcaaggctg ttgtaaaaaa	3060
atctcttcag tctgtgttta agagatcagc cgg	3093

<210> 17
 <211> 2436
 <212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 17

agttctggat gacaaggact aattgcccag ggcgttggcc gagaggaata ggaagagcgc	60
cccgtggagc agggcgggcg agaagagccg ggcggccgcg gggtcctcgc gcatgctggg	120
caggaagagg aagagctgca gcacgaaggt caccagggag atgcacaaga agtaggcggg	180
ggccaccacg ttgagcagcc gcagggccag catcctcgat tacattcctg cggggcccgg	240
ggtgagaaga ggactgactg actacggcgt ccagggggcg ccctcgcccg ctctccgtg	300
ccgcgcgtct ggggcactgc acgcgactcc acgccccaa cccctgtcc cgcggatttc	360
ccctccccag ttccctaacc ccgcatcagg caggccagag acccgagccc gcagcggcct	420
cgggtctagg cccacctgg gggtagtgtg tgcctggggg tttgagcgag ctcggcgcct	480
tggcgcgga gagtctggca caggagggag ggactcgttt gcagtcttta ggagttgtga	540
gggtgggggg caccggggga taggactcct cccctctgtg gatgtggaaa caagcccagg	600
tttgggattt ctgggttcaga cctccctagg aggagaaagg gaaggatttg gggtcggggg	660
caggagaatc agcggcactt gacctgctgg aaatcctgct tcacactccc ctttctccgt	720
ccctgcgtcc ccacccacac acacatcttg ggcagcactc agggacctca ccaggttacc	780
caaggctctt tggaggatat tgtgcgtgag ggaccacgat gtgtgtgtgt gtgtccttgt	840
ctgtgactct gtacgtgtaa tctgtgtgcg cttgagtatc tgtatttgtg tatgtatata	900
tctgcgtgta cagacacgca gcctctgcta tctagcttta aaaaaatcaa ttgaaacaat	960
cgatacactc acactcgctc tcgggcaccg ggtgaggtgg gggcgcaacc agaatacctg	1020
tgtcagcggg tcctggccag cacatctctc caacgctggc tgcccgggct atttctttgc	1080
gaagagcgtt ttcatttgag gcgaaattaa aatccccctc tcgcgcccgc ctcccgcct	1140
cctgctgaga gaaacccaaa caaccctcat ggcgccgaaa tcctttccat gccgacaagc	1200
ccgccctggg cgcacgagtg gatgcttggc cagcctttcc tgggatcgac cccgccgccg	1260
tgtcagccc tcaccacgtc cccatcccac cccacgcctc acagccgggg ttccctggcca	1320
gcttcggaag ccaccgagaa ataggattcc gtgcgcccga gagaactttt ccaggggcta	1380
aggaatcggc cagccggagg cgcgagaaaa gttctgggaa ggcggttgca cctaggatgg	1440
gtggatgcca cggggcctcc gtccaggctg tcccgccgc acgggtcgac tggtcacctt	1500
ggaatcccct ttgcaggctc cagcgcccc cgggaaccgc cagcctccgc ggagagcgtg	1560
ggcctctccc taccgctggg gcgcagcgca gtgcacgcct gagggtggtc gccgggggct	1620

5

gggcacgccc ccagtcctgc gccgccgggg gctgcggcgg tgctgcccac cccagagagc	1680
cctcggcctg gggctccggc gaagcaagtg ctttcccggc gccggtcgcc agggggggcgc	1740
gggagcagcc agatgcgccg cagcgctggg aaggcggcga aggacagggg ctaggggagt	1800
gagggggcgt cggcaggcag cctcagccct ggccctgcgc gggagaaggg acagcagaga	1860
ccgcccgttg ggccccgggg ttaggggagc tgtccgttca gccctggcgc ccgcctcgcc	1920
cgcggcagag ggcggcacag ccggagcctt ggaaagaccg gcagcgccgg cagccgcggg	1980
cttctcggcc actgcctccc ggacgcacgg gaagccgccc ccgcgccgc cgccgccgca	2040
ctgccgccgt cgcagagggg tgaggaaatc aactcaccga gctctggtcg ccgacaagag	2100
gagccccgga cgccggctct cgccctgccc gaggctgcaa agttgtggac tcggcccggc	2160
tggctcgag cctgcgcttc gcttcgggaa ctgggcaagt agcggggatg tggggaggag	2220
ggagcgggca gctgctggct tcccacttgg gcgccagcga gtaagggccca ggaagcggcg	2280
gggatggcag ctgggcaccc cccagccccg ccacccctcc ctccgctcct gggggcggtg	2340
ctctggccgc cagtctcagc atcgtggact tgccccctcc tccccctcgc attccccctg	2400
agcgggctgg ggcgccctgc ctggtttcag cgccccg	2436

<210> 18
 <211> 17219
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 18

ttcactgcac accatccatc ctttaggctg ctagcgtggc cctcagtttc cttcaagcca	60
aagacacatt atttcctgt gaataagtgt gtgaatgtgg ttgtgtggcc cactcttctg	120
taccaagtc ggtctcactc actcggcagg aaagtcttcg tcaggcattg aggagtgttt	180
gtcattcagc ctgtgtatct aagcatggat gtatgcatat gaatgctttt tgtgtttcca	240
agtgaccctc ttcacacctt taaatgggct attgtctctg gaacgcactt acagaaattc	300
tgccccagtt tccagctcaa caaagtctgg gatttttctc tcagaatatc gctatacatc	360
tctgtatttg catacccatg tttaattcc ccttggccag ttctttatct cttatgtatc	420
tcttgttcca tttgggcaac ggagcccaag tgtcttgatt tgtctcagca catgtcattc	480
aagcgcacat cttaatctga gcattcgtac tacttccatt ctttttgctt tgcctataat	540
gtggctcttt cccaggccag accaatatgg gtttgcagtt taaatgtaaa cagaggatcc	600

cttaagatca caaactctta aagaaaggaa gaggagggag gaggagactg gaatgttagt	660
aatgagttat ttatgtatag ggtaacccat ccgcccattt caagctgaag aaagaactag	720
ataaatgtct gcagaggtgt attaaaattt tagaccaatt taatattagc catatatata	780
cacacacaaa cgatggatct cacaacacat cagtgtccag ctctcttttg gaggctgtct	840
ccttgacacat atctaactcc tcacaagttc ctggttaaaa gtatgtctat ttatatagag	900
acaactcaaa gaccgctttg ctctcttcag tgcatacctg tacatgctgg cggggcattt	960
caggctcagg tccttggctc gcagcagtca tagtcagagg cccacccga ctacagctat	1020
gtgcagacct tcccgtcctt gaacacccgc atgaattctc tttgggaaca ttgagtctac	1080
gtctgtcttc caaactcagt ttttaaagtg aggggtgttca ttgtgtgtgt tcacagctcc	1140
ccgactgaga aatacctggg caaactagat catctagcag ctgcgtttgg tttgtggaag	1200
aatcgagccc gatgcaccaa gatgtgaccg tgcacacata agagaaagga aaaccctagg	1260
cccagactca cagtcctcc cactgcgag ctactctgcc tccaggaatt tccactaggc	1320
tctttgcccc cttttcccta ttactactacc ccaccacggc ctttaaaggg ttaagagaaa	1380
ccccacggc cttccctcca ccagctcct gggcccggag gctagctcg tcactcgcag	1440
ctcacagagt ctgtgccat ctccgcgcct cccccctc cagtccttca gccgggaggg	1500
agcctgcatg cctgtctaga ccgatctatc accggcacac caacaacacc cgcgagagcg	1560
cggagaccct gccaggtcc cccggccgc acggttcacg gcggacagaa cccggggagc	1620
gtgacggtgc ctgcggggtg ggggtagggg gccacaggc actggccgct ccgagcgcac	1680
cacgggtcct ctccagctcc ggcccccg gcctccacca gccggctgc cggggcacag	1740
tcacagctcc gcgcgtggg cagtcctatt tttatcttgt ctaatcctaa actgggcggg	1800
gagcacaggc gtcgtgctta gagaacaaga gataggcgcg ggaggcgggg aggagcagcc	1860
aggcagcgac gcgagcggga gcgagttaaa gacacagtgg aggcgaccgc gggcaggaag	1920
aaagagcggg ctgcgcgggc ctcgaggcgc cgcacgcaac gcgccgcccc gcgaagtta	1980
actcgcttcc ccgccgtccc tcgctaccgg cccctccca cttcccagcg gcgctccccg	2040
cagcctggac agcgaggccc cggcctgtgt gggaggcgga ggccaggacg gccctgcaaa	2100
gggctggaga gaatcgctaa tgagctgtgc agccattga tccggagaac acttcctaat	2160
taactctcag tcacctactg gtgacagcgc ctcaaaggac agcgctgggg ccagccgagc	2220

cccagccgcg acttgccggc cgggcgcctg ctgccccaaa cccgcgcgct cccctaaca	2280
ccccaaggca attggtgtgc gtggcgggtgt ataccgcac actgaaggcc agcctcggat	2340
taaacctgga tggcatatta atcatcgcct tccccccca ctccgctcta cgcgctgaaa	2400
ccctgccccaa aataaacacg aaaaccaaca ctgcaaaacc cacaccagat aacaggtcga	2460
gagaggagtg ggcagggtca aggaacgagc gtattcccta agtgtccacg tacaggaatc	2520
tttgaggctg acaattaaaa tgccttcac gcaagcaatt ctgttgga aaccgaaccc	2580
aacacttcgt aaggattgat ttcggccgc ggtgtccgtt tccagtcca caggaagtgt	2640
cagatggcca gaaataccca agtctgtctg cactcaccac ccaccacctt ctgggggtggg	2700
ccatttcctc ctagtcttta ctcccaggcc attttaagga tctttctcca aaagactacc	2760
cctagaacca aataccacac taccctcct ctagcgtctt ctcaaacga aaaaaggggg	2820
ggaaaacaca gctaaaaccc cgagctgtct agtctagacg cagcgaggct gtgcgaatac	2880
ctatttgaag cgcgttggtt tctttttaag gtttgtttct aaatacacat aaccctcctc	2940
cttccttctt cgctcttcca ttccccccac cccaccctc cagacgccgg cggcgcgcgc	3000
cctggcgcgc gggcactcac agcctctagc tggagatcgc ggactttctg gaaaagattc	3060
attaacagca aattacgcct cgcccgcca cggcctacac gctgccagac tcgtccgtct	3120
ccgggacccc gggaagggcc cactcgagcg tgcgagcggc gggaagccc cggggaccac	3180
gcgtgacttc ggccgcccta ctccacacac ggtgccccaa ggctctctcc gtaaacagca	3240
ggcgtcgtc accgccgcg cgagcccccg agttggcgga ggctctgcgg cgagccgcc	3300
cgccggctcc gagcgcgggc cccgcggcgc ctgcctctcc ccgccttggc cgaggatctt	3360
gccccggtgc gcaagttcct cttgcctac agcctccttg ccacacgccc tccgagtggg	3420
accaacttcc tccggccgca gactttcaca cgccatcag ggctaccac cagactcccc	3480
attgcccagc ggaggggcca ggtctcgccc gccccgccc tccctccacg acgtgcccc	3540
cgcacaagca cattctacac ccaccctgg gggctcataa cttaaacct acgtgaaca	3600
tcggggaggg agaggagggg gaaagcggga gggggatcgc agattataat cttaaaagaa	3660
catttcaaaa acaaagcgtc tgacctggct ggcgggcggg ccaagtcgga accccttgct	3720
ctgctcgatt tcttagtagt tttttttttt aatccacgtg attcgtgctt tggggcaagc	3780
caagaaaaaa cgggactccc ctcccagtt gcgcggcagc ggcggcaggt cgagctcggc	3840

tcggcccgag gcactcgcca cacaccctcg cgcacgcaca cgccgacgtt ccacttggag	3900
gaacgaccgg ccccgaggaga ggcgagacga ggcggcgggtg gcggcggtg ggggttttta	3960
cagttctttc ccgagtcgaa aaagaaagca gacggcaacc cgctgccctc cccttcctgc	4020
tcgcgagcta acgccgaacc cagcttccca gcttcagcc cacctcccc ccctccgcc	4080
gactcgcggc gctcagcggc gaccgcgctc ccgcgcacag acacacacag gctgcaaact	4140
tccactctgc gaactccctg ctctcctcct ggcccaccgg gaggcgccag gccccagcc	4200
gcgccccctc cctccctggt gcccacgcgg ggccgcttag gttggctgca ttttaaataa	4260
catagctatg aaataaaaac gaaagcgagc caagcagcca aagggaagcg cgaggcaaaa	4320
gcttcgcggg gtacgctgcg ggagggggcc ccgggagagg gggccgactg cagccctcag	4380
cgcgcccgcc cgcccaccg tccgcggtct cccgggggaa aggtgttccg ggcactgacc	4440
tgaaatcccc ggtgggggag taggcaggga gcctgcgac cggtcttttg aagttttccc	4500
ccaagcggac tcgaggcggc gagaaggagc ggggggcggt tgggtgggtg gagagagata	4560
tgaggggtgg ggggggttgg cgacgttaac gagcggagaa ggagccgggc cggagaagcg	4620
cggcgagcag caaagtttgc ggtccccggc tgcccgcagc ccgctcgcg cgccgcgctc	4680
actcgactcc ctgcggtct gctggcagcc ggctgcctc ggggtcggcc ccgccgagg	4740
gtgggctctg ggccgggtgg gggcggggcg gggcgggctc ggggcctccg ggcagggtggc	4800
gacagccccg tgcgatcctc cgggctcccg cagctggact gggcttgcc gagctcagca	4860
gctcccgcg tgccgccg ccgcgcgctc gggcaggagc ccagcgcca tgttgacggt	4920
tcgccgcgag cgcccgctcg ggctgggtgt gtgtgagtgt gtgtgagtgt tggccaagtc	4980
gtccctgcgc ggcgacagcg cggcttgggc tctccgccc gcggctcgcg ggctccccct	5040
ccgccgccgc cgccgccta gctccgctc tcggtcgcg tctgggctcc tgcgcgtctc	5100
ccccgcagcc gccgagctcg gccgcgctc agcgaggagc gcagctctgc ctcaccttgc	5160
cgctgggagc ccaggctccg tctgccgccc cagccgcga tcccaacgcg tccccctcc	5220
ctggttccct cctcttctc ctccccctc ctccgcccgt cctccctccc gcccgcccta	5280
cctccctccc tcccaacagc cgctccct cccccgcag gcgcagcgct cgggcgacag	5340
ccgccgccc gccgcgcct ccagctctcg caagtttgag ctccgccagt ctccgctcac	5400
cctccgctgc ggcgctccg cggcggggtt tcgggagggg tgattccca ggaaagggtt	5460

gcccagagttt ccccgccgt catcgatgca cggcccggca cgttttggcc tctctggatc	5520
cgaacccccg accacttggg tggcgcccc cctcctcgtc ccccgccctc ccctccccag	5580
ctcgggcccga gttggctgcg cacgcccga cggggcgac gtcctgggag agccggagac	5640
cgacttgggc ggcgggcg gcgagggtg ccggcagagc cagagccgaa gggatggggg	5700
cggcgggggc ggctctccca gccgcgcgc gagactcccc tcgctaccca gaaggccagt	5760
ggaggaccgc aattaccata aagcgctcg cactccgctc agccaaagct gtcaaacccc	5820
agcggcagca gccgctgccg ccgcctcttg ccaccagcgc tgcgctctcc cggcctcgtc	5880
ccctccgaga ccagcggag cgtggcctgt gtgctcccgt gtcaccccc accccagttt	5940
gccccttcct ccagaggag ccctttccca tttcgggtgt aaaagctacc tgaaaacacc	6000
acccagggc acggtggcg ttccgcctga actccgcgc cgagttcccc ggacgtttca	6060
attgtgtggg aattgtttgg aggtggggga aggggggagc agcccgtgga ggcaccggga	6120
ggcgtgtggg gggcggtcgg cgagcggaga tccgcctgta tttctcccgg ttctcgagca	6180
ttttcacggt ctgtacctt gatggttggg ggggctgccc agggccctcg ccccgcggtt	6240
gggagattat ctcccgctt ttattttct tgacaggag caacttttgg cttacaccgt	6300
tcgccccata aatttccact cggtaacgtc gtgctgatcg gtgcttggcg gcggcgta	6360
gcctgcgccc gcagcagttc aattcaattg acacgtattg agcttctcca gcgcacccgg	6420
cgcggctctg ggcgcggggg gagggcgggg gcaggcggga gggaggggga agcggagaag	6480
cgaggttccg gcctccccgg agcgcaaagc ctcaaggcg agccgagaag ccctagttag	6540
tgaagctggc gggaaggggt aggagtgggg gagggggtat tccggactaa ccgcgcccag	6600
actgcgggcc cggacttcgc ggccaatggt gacccattc ggctgcccac tagggctttt	6660
ttatactggg aagggggtgg ggtgtctctt tctgcctaag gacaagatgg tgcaggctcc	6720
atgaaacata aatctgaaat ggaggtggct tgtaaatacca cacggaaagt ttttaaaata	6780
tcctggagtg tccccatgcc aaaaataatc aaaagcatct caagttgatt actaagtcaa	6840
ggtcaaggcc aaaatcagct ctagctagca gatattttcc cttttaaaaa ttagactcac	6900
tactgactgt gggactggta ttaggtgcga ttttattcat tctgttttag ttctcagcac	6960
atagttataa aaacagccct tctcaaagca gaagtgaac atctctaccg tttgaaacct	7020
gaaacttcgg cagaattaa tcttcagtgc ccagagctgc ttataacaac tgatgcaaaa	7080

gacaggcgag caagtgcccc cgcgagcagt gcccagccag gctgggcccgc gaacgcttcc	7140
aggaccagcg cctgcagaat ggaatgcacg cttttttctt cctggctctt ctgggggtgg	7200
atatctctgc aagccaaccc acacattttt ttaatctccg gtaacaagca gaaagacacc	7260
tggactatta tgctgtaaaa ctatttttta taaagacatt ttaggaccag acattaaaag	7320
ttattagatt gaacgcatgc gagttacaga cacagctgga gaaaaggcct ctggttgtgt	7380
gttgtggcaa catttctttt tgaagcgact ctttttattc aaaacaagtc aaaaataacc	7440
gggaaggctg aagctgggta tttgtgggga aactctgaac gtggttccag gcgaggaggc	7500
cgctctgctg ctgcaggctg gacgggagaa ctggcctggg ccagtgtgga gccgtgccag	7560
gctcttccgg ctcggttagg ccgaaccgca gaggccctgg cccggcgccc agccaccttc	7620
tatccccctc cctcgtctcc ccaactctgc ccccaggcac aggcttttct cggagttcga	7680
agtcgcatgt aaacgtccag aactttttaga aaatccagga accgagctcg gggcctgcag	7740
cctctcagag tcttacggcc tcccggggct gctgacaaag aggctgttt gtctaacttt	7800
aaaagtccta gaattcggga ggctgagcca ggagaatcgc ttgaaccggg gaggcggagg	7860
ttgcggtgag ccgagatcgc gccgttgac tccagcctgg gcaacaagag cgaaactccg	7920
tctcaaaaaa aaaaaaagaa aagaaaaaga aaaaaaaaaag tcctagagtt aaaatgaaca	7980
ggggtggtgg ggggtgctgta aatgcgaagg ggccgagggg agggctgact gggggagaaa	8040
ttgatgctg gagacaaaca ggccagtaaa ttcgcctttg acgtaatttg caacatcctc	8100
ccccaccttt tctagggatc ttgcctccac ggtaggctgg taggattaaa gggtttctcc	8160
tccatctcct agggatacat ttttcaactc cgtgggattt caaaaatata ttattaaggg	8220
agtcctaaga ggcatgagtg gtggggggga ttcgtgactc actgggaatt aaaatgtggg	8280
atthtcccga ggcgctataa ggcagagggg gggaggggag attacaccta ttggcccggg	8340
tagttccaat tgttctgggg aaaacaagca gaaagctgtc gaagggaat cccatcttgt	8400
gtcctcactt aagaaggggc tcaggagct ggggatgccg cggggcctgc aatgggtgcc	8460
ggcggtttgg cccttctcct gccccctcct ctctgccct cccacaagcc cttcgggagc	8520
tgaccggggg gtcaggctgc tatacccagc actcagcaag gggaggattt caatgaaaac	8580
agaggaggag gagagagtga gcaaaggagt gcatgggagg ggaggccgtg cagcccacgg	8640
agaaataaag aaataggtgc cgaaatgaga ggtgctgcgg atggagcagc gggggctgcc	8700

cctccgccac caatctccct tcccatggaa gtgtctcctg attataacaa accactcgac	8760
ctcaggctaa ccaggccctg caactgggca atcgagctgg cccttctagg agcaggcctt	8820
gagcctggct gcccttctca aggcagggtg actctgcaag acccgctagg gcctctccca	8880
cacacctcca gctccaccct ggccctagggg aaaggccagg catcctgtgt ttggggggac	8940
cctggccttc taaccttggt tgcaagattt atttataacg tatactagga tccacatcat	9000
aaagcttata acgtatgtgt aggcttccga tggctctcct cggaggctgt tctcagggcg	9060
atgacacttg gtactggaac aggtgggact cggatgagta cagataatgt atttttacat	9120
aatgtgaggt agcctttctt taaaaacaca cccacactta tagtcttctg gtcactttgt	9180
acaagaactc tgggcttatc caatggcact ttaaaaaaca tccgctgccc catcctccaa	9240
gcacaaggca cagctggctt cccctctgaa actcaaacga ggtaacaaac aggaggcgca	9300
tcctcctccc aggatttcac tcatctggaa acatctaaag gtagctgcct cccagggcag	9360
aagactgctg gacttaaggg tcgccaggct gaacatgact gttctttctt cttcctagcc	9420
tttggagggt tattgggtgt ttggggaagg aaggccctaa gggcagcctc tccgtgggtc	9480
ctagcaacca tcttggaatt tctggtctgg gctcgatttg ggtcaggccc tgagctcccc	9540
gaacacaggc acgtgtgggt gaactggcat ctacactacg ggggcccgcga ggggtggttg	9600
gtgtcgacca aatgggcata atacaggagg cttctggggag gctggccgcc tcttgcgctc	9660
ggcaagggct taagagccct cgacgccgcc gcgctggggc ggggtgctcct gcagataaac	9720
ccggacgcca cgtcccgctt cggctgctta tttagcaagg cgccttctgc gcatatttta	9780
ccgggtggg ggcagtgagt ggggaaccgcc gggagagggg gcggggaacc accaactact	9840
cgccttcgga cccagtgtgc cggcctccgg cccagccat tttgtatcca gcttccctcc	9900
tccactccca ccgggtccct gcgaagacgc accaccccga accccttcgc ggtaccactc	9960
ccgaactgga ggggtagaga aggctctgcc agcccctcgc ctgcagcagg aaggtaggta	10020
cggaccagca gaagggaag cgggtgctgat ctgtctctaa atacctctgc cctcccgcgc	10080
ccaacaaagt cggtcacaga ggtgagtggc gcgggatggt tgcctcgaga aggtcgcagc	10140
caggagcaaa gctttggggc tcacaacgga ctgggcattc caaacggtgt aatcttcggc	10200
acatttcacc cgctcccatt ccaccttcg aaccactctg ctctcggtgc tcctctcct	10260
ctccatacct gcgttcccag cgcgttagca gccgcgcagc ccccgccctt gagtgcgggg	10320

ggtggggtgg gggggctcag ggtgggtttgt gtgggtgcggc ctgacagaac cttctgtgtg 10380
 cggcggaggg aggaggctaa tgcataatgc acagcgcctg gaagcccggc cattagcggc 10440
 ctgtcgggtga cacagacaaa cgactgagag ggaggagatc cagctcgctc tggagttaa 10500
 atagaccagc gtggagggga aacgccatga tttaaaagtgt tgtgtttgca gacactcgca 10560
 tatattttaa tgatttccag caggctatgt gtcctagcct tgcattcccc cctccccaaa 10620
 aggaggatgt gtctagagga gggaggatga aggagagtg agaggcctca acccagaccc 10680
 accagcagct tttgagagat gaaggagggg agaagttcag aaagcgaggc ctggggaagc 10740
 cacacgaccc aaggccaagc ccagattttg ttcttaaaat aataatttaa aaaaagagcc 10800
 acccagcctt ccaccctgga ctacaccctg tgttgtacca gaaaggcctg ggggaaagaa 10860
 taaattctgc cacccttgct tccccggga gccacattt ttgaatcttc cttttccact 10920
 gacactccag agacctcctt cctcccggtt taacacacta gtgtttttta gcaattaagg 10980
 cgagaagggg gtggggataa agataagcca attttttttt ccgccatgca agtgtgagag 11040
 ataagataac gctaagctgg ggcaaagcgg ctgcttaciaa cctcccctta gcgattttga 11100
 tcggtcactt cttatctcgc aaaaatgctc ttttcgaaaa ctggatcaaa aaagaaaaag 11160
 agaaaaagaa aagaaagaaa gattttcatt tggaagtgc attttaaacc cacctcccct 11220
 ccactgacaa cccaccccc attggcgggg ctccccagga aaagtcgcac ctcgactgca 11280
 ggatttcagg ctttctcgcg gggggcagga ttactagtgc aattaggctg aataaaacca 11340
 gggatgcgtg atgaggattt atcctgtatc caacccaagc tcgcggctgg gttttccttc 11400
 tcttagttac tggtcgatgt ttgtgtttcg ccacgcact cagtgccttc aaactaaaca 11460
 ggtagttata cttgggaggg tcatataact atgtcaacat gaagtggttg ttaatgcgaa 11520
 ataagaagaa actcttctga ttttatagg cccctataaa gggagagaaa ggaaatcaca 11580
 ctccctagaa ccgaaagct ccagccgaa ccggaccctc ggggagtttt agaaatcctt 11640
 ctttccgcac aggaatttcg cgaaggggtt tccggaagac tttgtcgagg aaggttttgg 11700
 tatcagactc cacgacctca gagcgccctg caaattcccc ccggcccagt ggctagcccc 11760
 agaatgcaaa cctcaaggcg ggcgccccag accaagctga cctagcctct gccaccccc 11820
 agctcacaac cccgaggctc ccacccctg ccccgaccg ggtcggcacc gtggcgctcg 11880
 gcacatgcca agtctaccgt ctccaagcca ggctgcaaga tccaaagggtt ggggcctgcc 11940

gcggacggat tgtccctggg gagctgaaac cgcccagcgg ggaaaccctt cctctcgccc 12000
 ttccccgaaa agcttggcgg cgggtctaagc tccgagcaag cgggtatccg ctgacagccg 12060
 ggcttcacgt aaggcccaca cgcgtcccat tagtcagccc gagttcccct cgggcgagcc 12120
 gcctggcgcg gcccgaaggc cgggctcagg cggggagagg gtgcggggcc gcagcgagct 12180
 gcgggcggag gtgcgggctc cgcggagccc ggccaggctc ggttccgcgt tcctgggccc 12240
 gcgggtaagc tgagtcggcg gggcaggccg ctccctggct ggccgcccgg cgccaagctg 12300
 cgcttcacgt gcccgccata tcagcagcag cggcggcggc ggccgaggagg gggctgctggg 12360
 aggcgcgcgg ccgttcccgc ggggtctccg gaccccgctt ccccgccctt ccccgctgggg 12420
 gctgggcccga gaccaccctg cggcccccct cccagcgcaa gccgaaagcg gcgctgccag 12480
 acgcagagag gctcctgggg cgccgttccg agagccgcgc ggccggcagca gccaggggag 12540
 ggtgctcctc gcggccgccc cgccgcccgc gccgcagtca cggggaccgg aagccctcgc 12600
 gccgccccga gcggcctccg ctggccccag ggctgttcca gacgagggtt ggccgcgcgt 12660
 caccctgat ccctcctcgc cccaggcgac caccggggcc ctgcggtatc ccggtgtaag 12720
 ccgagaggac ccttctcgcg gtccgatgag atgtccctgt ccctctgcta ccaccataag 12780
 cagccccccc cgcaccgctc gcagctccgc agctgggacc ggagggggcg ggagccgcca 12840
 ctccggccgg gcaggaacac ctgctcccag gccctgcagc tgggcgcgtg ctgctgtgag 12900
 aggctgccta ctgttgtgtg cagagatcgc ggaggagaaa atagggtcc gaagctcagg 12960
 gccaggagca gccaaagcctc ggccaccccc atctcccacc cactgcaggc gacagagcgc 13020
 gaagccagag ggccctgctgg gggcccgggt ctcttttcca aggtcgaagg gccgccaccc 13080
 ctgggatccg gcttctggcc tgaagaggtc gttcataaaa cagatggggc aaaacctgtt 13140
 ttgggagcct tcccagtgtc cgccccgct ctccaaacca gacacactca tctccccctc 13200
 agccctactc tagcctccgg cgggggacgg gagtaggtca tggcggcacc ggtactccac 13260
 ccgccccctt ccacgtaggg acgtagggct ggctgcgggg ctccgacttt gccactccac 13320
 ctagggaagg gccaatggac gctccccgct tcctccgtgt ccggaggaga tccggcggcg 13380
 gagctgacct gcaaggcttg ccctgcctca cccaccccc acctccgtcc caccctcccc 13440
 gactctcctg gcccagggcc cggcccggga aggcgttggt ttgccagcgg gagccgagcg 13500
 agtgcacaga gaaaagcctc cctactctaa tgagagtgca cacagcgtg cagcgaggag 13560

gatgattacc cggcgggcgg ggggcgcggg ctccggccgc gggcggcgtg tgcggcggcc 13620
ccgcgggccc ggagtccccg cctgtctggc tgctaatacg acgctttctg ctgttacgga 13680
ggcaggcggg agccggcggc cgagcccagc gccgacgact cggcgggtga cacggaaaca 13740
tggcgcagcg cccctcccc gcccgcgctc ccgcctcccg ccctccccgc gctcccgctt 13800
cccgctcgc acttcctccc gcccgcgagg cttttgcagt tttaatgctc tgctttcggc 13860
ctggcaccat tacgctagca gccgcttctc cgcggccccc cgcgtctctt tcccccttgt 13920
tttcggggtc tatagaaaac gtttgctttt gtcccgagct ctcgtaaacc caaacttggt 13980
gtggcaacgg aaggcgggtg aggcggggag ggggtccgggg attttggcag tagccggcca 14040
gagcgtgggt gaaacttctc tcgctgggtt ctccgctccc tcccactccc cctccccaac 14100
acagagccgc cggcctcccg acgcttctcc cttcgcccc gagaggcccc agtgctccag 14160
gaaggctcgg gccacagaga ctgtgaccag ggggtgaagaa ctgagagtgc gtgtctgtga 14220
gccccgaggt tttggcactc gatgacctg ctccctgcag ccccgactta cctctttccc 14280
tttggtcatt cggggctttg tatcagtcgg tgaagaaggg gagggaagag aaagtgtttc 14340
tttcgtgcgt gtggttttta ttttaaggat ttgttggaat ctgtcacccc caactgcaca 14400
gccccctccc gtataggatc tagggcgaaa gcggggaaaac gtcggattta gggggaaagg 14460
gtcgggtcag aaacctagcc ctggaggctg gatcgtactc tcctggcggg ctgagccaca 14520
cttggtcggc acgcggggcg gggcgaccca gcagagtggg ggacgcaagg gccaggctcc 14580
tcgggtccagg agacgcaaaa cgttccaacc ttggagcgag agagcaggaa ccccgcccc 14640
cacccaagcg cgcgcgctcc ctagctcgac gcgcaagccg tggctctccg cgccagagct 14700
gtcaggcgg caatttttta agcctgcaat taagcgaggc gtcgccgtgt cctctgctag 14760
tgtcggctct gtcagtcgca catggccttg gtgctccggt ccgaggcccc gcgattagtc 14820
acaggctcgc ttcgctcctt ccctaatacg cctctgcagg cagcctgggg acgcggccga 14880
cttggcggcg ctggcaggga gccactgccc gcggggcggg cctcctgacc agtgccagcc 14940
ccgctgcgcc cgagccggcg cgggccctgg ggtgcgggtt tggcgcccct cccctctcac 15000
agccccctgg ctgggggtggc ggcgccccct ctccctccgc ccctctcccg ggcctgcgag 15060
atctatttgt gtggtgtcat ttgcataaaa ataggacaag tgtttctgtg cgttcatacg 15120
cgggaggcga aatccttatt gatgtgtctg tgtggagcct tcgattgtcg gagcggtttg 15180

atttagggtg tttgtgttg cttctacaag aaaggagaga aagtccttct caactccttc	15240
ggcggccttg gccccagaa gcatgtccct ctgcgcggcc ggaatgggtcc accacttggg	15300
ccccaagcgc gccggatcca cagcgagcag gttgagggcc aggcgggagg cccattatga	15360
ctcataaaat cgggaggcct aatcgccagc tgccaaccca ttacatgtg gagcttccca	15420
atgctccctt cgccggggcc cggcttcctg agggtttgcc ccgacacagc tagagccgcc	15480
aagtgggagc taatctagt gctctcctt cccgtcggca gcgtggcttc cttccccgg	15540
cgacccccgc tctcttgcc tactgcgtg ctgccagca actcctcagc ttggacaaat	15600
agctgggagg gcgccggccg cgcggagcca gtaaataaat cattaactcc caagcgaggc	15660
ctggaccagg ggaggagcgc gcggccagag ccgagtcgc gaggcgagcg caaagcctcc	15720
accgggggta ggagccaccc acgcgccaac gaaccgggtg cgtgaaggcg ggtcccgcca	15780
tggcctcccg ggcccctcca gaagcctccg cccgccgggc ctttcaagcc cgcaccttgc	15840
ctggccaggc aggtcgcgtt acagcgtgc ccctgggaga gcttgaacat taacgagtcg	15900
cctcgggcct cagcggcctg ctctccacag gagagcgtcc cgcgcttggg caagctcctc	15960
ggatccggcc gggtcctcc tggctcaggc ttgctaaacc aaactgatcg caccctgtat	16020
cgaccaatct ccctgcggca ccctcttccc tcagcccacg gtggagccgg cacgcagggg	16080
gttaaaagcc ccggttcgct ctggctcctc ggctgcgagg agaaaacgct gatcaaagtg	16140
cttaagggga aggtaacaca tgcacattcg gtcccgggtc gaaggaggcc gactggagac	16200
ggctcccgag ccacccgcct cgacccgctt cccacactcc cgggaacgcg gcggcgggcg	16260
cggccctggc ccgcacgatt cgctcggcgg agcgtgcgc tgctgggctg ggaggcgggc	16320
ggggaggagg agagacgagg gggcgggagg cgaaccggg ctgcgcgcca agaggcccgg	16380
agccgcagat tagtcaccgc tcggctctgc gctcccgggt gcgccggga accgggaggg	16440
caggcgtcgg ccccgctcag ccgggctccc cggctcctcg cgcggttgcc cccacccccca	16500
ccccgcgcg ctcttggcgc ggctggctcg actctcgggg accgcgcag ccgagatcca	16560
cttgtcaggt caagggcagg acagaaactc tgcaagcgga gtcttgcttg cgaacaggaa	16620
atttctcctt gatgaggtgc tgcccctccc ccacgccggg cttcaaaaaca aaactccaga	16680
gcgggcggcc aggtaccag cctcgctcgc catggccggc gacctccgt cctcggcccc	16740
ggccccgggc ggcgagcca agccaacaga gccggcgagc ggactcggcg ccggccccgc	16800

ggagggcgcc aggctgccac cctccggggc ccggacgggg tcggcggggg tgcggagccc	16860
cggagccccc gcgcctcccc aggttctaca gccaccgagc ggTTTTgcgg agctgcccga	16920
ggccgccggg tcagcggctc cccggagggc gtggggggcg gggaggccgc gcggcgccgc	16980
cgactcggcg aatcccgtg cgggagcccg ggagggtgc gagctcggcc tggcaaagtt	17040
cctgtggaaa ctccatgttt tgaaactcct gcggcgtcgc agaaggaggg ggagagggga	17100
gcgcgggaag cgcgcggggg cggctctgcac ccgcctctcc ccgccgggga gtgggttccg	17160
cggccccccg ggcctcatgg gaaagctgga gggcggggac ggccgggtcc ccgggccccg	17219

<210> 19
 <211> 2264
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 19

gaccagcctg gccaacatgg taaaaccccg tctctactaa aaatacaaaa attagctggg	60
catggtggtg tgcgcctgta atcctagcta ctcgggaggc tgaagcagga gaatcgctg	120
aaccaggag gcgcaggttg cagtgggcca gagatcgcg c attgttctc cagcccgggc	180
gactctcagg ttaa atcgtg ttcgatataa aagtctatat cgatatagac ttttcgatat	240
aaaagtctat ctccctttga caggtctgat cgaccctcct tcctataaag acaaaagttg	300
tcttaacatc taagaggaac catattgcgg tgaaaggggt gctacgaatc ctgggtttta	360
gctcttgac tacgtctcag tgtgacattg gatcccaatt tcctcaccac caaagccaac	420
gggctattat aactccctta gaagtagctt taatccctaa agacaagact aaaaatatta	480
acagtgcctg agcctctgga accgaaccag cactggagtt ttgtttggtc gtccctctc	540
ttccccctca agattaacga tctggaggga attctggtga gttcgagttc tcgtaacttg	600
ttagggacta accagaagcc cggcgagcag ccagtaacac aatctctggg tattccttca	660
gcctcatcag tacatctctt cctacctcgc cttcctccgc tgcagcttct ttcaagtcca	720
catctgcgtc tccgtcagtt tcctctggga ttccatcggt gtcggtagcc cccgggtccc	780
cgggcacagc ggccgtctca tccgactccc ctgtctctcc acctttgtcg gagggcgact	840
cgtgggcatc gtccatcacg gataggattg gaggggagag gagatcgcg agatgcctga	900
ggcagaagct cggaacccg agctgcacag gccaggatct tacttcctgt cgtcgcgcag	960

cgatgacatc acccctaccg ctctcctgag gggtcatttt gaggcgcgcg tagaggacta	1020
gaggactcat ttttaactttg gtttggcgac agtgggaagc gggaaaattg gacgtaaaga	1080
gctcagacta tggatcctcc tcgctaggaa accagcactt gtgaaggagc gcagttttgt	1140
ttactaaata actttttcct tttcgcctgt ctaaaaatgc aatgtcagtt aatcccttcg	1200
ttaaccctc agagtaaagt tgggggactg ggagaaaact cagttccgtt gtatggcgggt	1260
gtcgtggaat gaggctcccc gggactggta aactttcagg caaggactca accttgata	1320
tttcaactgg cccgaaaccg cgggcctgtg tgtacataga attgctagca tttcccctcc	1380
attccgcaag caccttaaca aaaaaagtc atatagctcg agcagaattt atccaattca	1440
tttattcatc cacaactatt gactgcctac ttcgatttag aaacagtgt agtaccagg	1500
aacaaaacac acatagtttc tacccaatta aatgattttt ttcagttcgc cagtactgaa	1560
gattgagggt tgtttttaca agtctgacac ttttctatca gtttggttaa tctcattaaa	1620
actaagagga aagcctaaag agaggaaggt gtctcctttg aacgtttcac tttaatgaac	1680
tagttcacgt actgggagga tgaagtgggt aggatatttc tgttttaaaa ttttcttctc	1740
ttccctcatt gagatacgag ggggagggcg ttttattcac ctgggtatga ctaggtcccc	1800
gcacctatta catatttaat ttatgcgtgc tgaaagaatg gacttggaat ttaggtgcg	1860
cgttacattt atctctttgt ttctacgtg cctggacgaa ttaccgtatt tcctgtccca	1920
ggagctccca aaaccttttg ggaaggagcg cacttcggga ggcgcgtaca ggtgggcctg	1980
tttgtccctt tccacctgca taatgggggc ccacaaggcg ctgtcccat gcccgagag	2040
gcgtgtctcg gcacagcaaa gtccacctgc gctggtccgc ggagccccgc ccagctaggt	2100
gagctagggg gcggggcgcg ggggcgcggt gacgcgtgac gccggatccc ggaagtgcg	2160
cgctcgtggg gaaaaggcag ggagggggtg gtgtccccag ccggtttggg gggtgcgttg	2220
cccggagacg gaaagtttgg gagcccgagc aggctcggct gcag	2264

<210> 20
 <211> 3104
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

ES 2 546 644 T3

<400> 20

gcgggcgctg tcgagcacgg ggaggtgctg aaatagtcct ggcgtgctga ttcaagcttt 60

gattggcaga gccacccggt gactgacagg gggctctccat ggcgcccgcg ccgccaatcc 120

gccccaccca atagcggagc cagctcgcct gccggcgtgc ctgagccgag ccgagcccgga	180
accccaagcc gcggagccag cacctcctcc agtcgggggtc gtccgctccc ggccgttgag	240
ccaccgccgc caccggtag tgtgtccgc tgcccaatc cgcctcatca acaagcgcct	300
ggcacactca gccaggcccg cgggcatctg ctgcgtgtcc cgctccgggc tcagtgccct	360
cgccgccgcc ggcaactgcct cgatgttcca gctgcccatac ttgaatttca gccccagca	420
agtggccggg gtatgtgaga ccctggaaga gagcggcgat gtggagcgcc tgggtcgctt	480
cctctggctg ctgcccgtgg cccctgcggc ctgcgaggcc ctcaacaaga atgagtcggt	540
gctacgcgca cgagccatcg tggcctttca cggtaggcaac taccgcgagc tctatcatat	600
cctggaaaac cacaagttca ccaaggagtc gcacgccaag ctgcaggcgc tgtggcttga	660
agcacactac caggaggctg agaagctgcg tggaagacc ctgggacctg tggacaagta	720
ccgagtaagg aagaagttcc cgctgccgcg caccatttgg gacggcgaac agaagacaca	780
ctgcttcaag gagcgcacgc ggcaactgct acgcgagtgg tacctgcagg atccataccc	840
taacccagc aaaaaacgtg agctcgccca ggcaaccgga ctgacccta cgcagggtggg	900
caactggttc aaaaaccgcc gacaaaggga ccgagcggct gcagccaaga acaggtcggt	960
acctagaggc ctccgcgctt tgagcgcacc ggggaggagg cgggtggagg cacctctggc	1020
gcccttacc agtccctggc gactccaatt cagcaggagt tgggagcgcg gtctgtcttg	1080
ggttaagagc cctgcgttct gggctcctgg ccgggagttc cttgccggc tctgcttccc	1140
caccgctgg ctccccacgc ctgcgggcag ctgcagcagc tgggtcccgtt caccaaacca	1200
aggcttcact gggacggaga ggggaagaga aataaaaaat taaaatccta caaacagtta	1260
gggaccccaa gacccaaagc taattcttgt cagcctgggc acaggctcct actattaatc	1320
gaagcctggc ttattagcaa tgtgtcggtt tcatgttaat tatcattttc aaagcccagg	1380
tatatccctc cctaattgctt tgaaaacagt tttcaatgga cttttgagaa atgggaagtc	1440
gagttttcct cttcccatgc gctgcctgcc actcttgtct caaaacagca aactagtccg	1500
tgggccgagg cttttcgttt cccggagtgt ggatctcgat tagccaaaca ttttgcgga	1560
gagcccgcc tcatcccca ggcccaaatg ctccttaca tcctttttgc ctttaggtcg	1620
ggccgacccg atccaacgc atcggggag cacttgctca ggcgtaagcc ccaggcagac	1680
gcaccgttag aaatggtatc ccatgtcctt gggaccgatc tgtccttgct acccacactt	1740

cgttttatttc ctgacagtcc tgtaaatctc ccaaaagtgc acaacaaaca gggaggacac	1800
tgcaagccca gtatataaaa gacctgggag ctgcggcgct gagaaagggc gcgaatcatg	1860
gtggggcaca acagtaggga cccgcggagg ggcgggccgc gactcctgcc cgacctctgt	1920
cgccttgccg agtaatcctc gccttaactg ctgggggtctt cggaagaacc tctagccgcc	1980
gggctggagg gacgcaggag gtggtggggg cgggcgacgg gcggctgtgt tacgagctgt	2040
gacctgtgtt ccctttcttc cccgtagact ccagcagcag gtcctgtcac agggttccgg	2100
gcgggcacta cgggaggagg gcgacggcac gccagagggtg ctgggcgtcg ccaccagccc	2160
ggccgccagt ctatccagca aggcggccac ttcagccatc tccatcacgt ccagcgacag	2220
cgagtgcgac atctgagttg cccatccagg atgctcagaa gcagattcca gtgtaaaaac	2280
gagaaaaaca aaatgaaaga ggggaagaag atgagagacc tgcaaatacca gcgccacaga	2340
agccaggtga ccagggaccc gcgggctcgg gttgccgttt cccgccccac cccgcggccg	2400
gcctggcttc actggcgccc tttggccgcg accacgggaa ccagcgtgag gcctgaccca	2460
gcaccacgtt cttcttgctt tgctttttcc taaggatttt gctgcaaagt ctcttcggaa	2520
cccgaactgc aagctgagcg cctgcccaga ttctcccatg ggtatttcac gtcgaaagga	2580
cgctgttaca tatgtataac tttcgcttta aagttttttt ttaacaaaac atatatatgc	2640
tgtttattta cttatttaag agaccgcat ggtaggtttc tctgtagctt ggggaacttg	2700
ctgtttctaa acatgcaggc tgggtggtgat gggttctgtg tggagaagcc aaacaataaa	2760
acaacctagt gggcaacctt cttaattaag ggagctgctc tcagattcct tttcttctta	2820
ttattattaa tatcattccc ttcaccaggc atgcagggac ccttgagcaa atgggtctccg	2880
gaaggcttta cctatatatc ttttgccttc tttgggtgctt cctgggtatat gttttaaaca	2940
acctatggta ggtctataac cacctcccac gtcaaattac acgtatgtgc atatatgtat	3000
gtacctatac aaacatatgt atgtacctat acaaacatat gtatgtatgc atacacgtga	3060
tatattttaag gctagaaatt ggcaacatgt gagcgtcctc tcta	3104

<210> 21
 <211> 2493
 <212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 21

actggcatga ctagagtaga aggagggcat cctaattccc agccttatcc accgctttgc	60
aagaaccagg aaaatgaatt cctgttggcc ataaaactag ttgcaggtga tgtaacccat	120
cctattcggc ctcccatatt tacagctata caggaacaac tctctgaaac tcagtctcct	180
cacccgtaaa atgggatggg aatacgtgcc cctgggagcc agcgagaatt aaaagggata	240
agatgcactg gctcccaggg gcaagcacta gcagacaagg aatagggcag tcctcccttc	300
acactccaca gagaagaaat gtcctccaac tctcccagga ggagagagccc agctctcctt	360
ccaaacagcc ttggagtgtc ttggcctctc cacttcttca acgaagtgtg gggcagaaga	420
caaatgcaga gttctcttgt acctgacaag gagagagaag cagaccctgt gtgagtctct	480
tgctgttgac gttgatccac aggggggtgca ggatgggact gaggcaggcc cacctgcctg	540
gaaagcctgc ctgtaccctg accccatggg gccctaacac acaccctccc agccacaggg	600
gctctgcaga gctaagccag ctgtcctatg gaggtgggga ccctcctcct gccctgccac	660
tctctctttc tcctggagag gacaggcagg tgggcatggc cacaggagaa cttctcgaag	720
gtgctaactg gcccagagaa agaaaggtgg cctggtaggg agttgtctac cagagattga	780
gagagcatgg gagaagttga gagggaggag gaaagtgac gccatcctgc gcgcagcctc	840
gccttaggga aagcatgtgt gagaagtggg ggtaggcggg tgctagcctt ggaaacaaac	900
aaacagccaa ccaaaaggct tcggaaggaa ggagtgtcta attaatcagc cccgagggac	960
aggctccgac tgcttgactg tgctcctcag cctggtttca ggccaccgag tccaagtttc	1020
tgccacagtt ccagggccga ggctgtttcc aaagagccct gtaattgttt tccacctgtg	1080
tctcacccaa acaccaaggc tggcgcaggg ggacaccttc ccacttttct ccctccaggc	1140
tgggccccag aaatcagtag aggagggagg aatcagtcag cgtggccatg cctgggagga	1200
gaggcccggtg tgggtctgtg gggctaagag gcaaaggcgg gtggcggatg tgggccagcg	1260
ggagcctgga ggggttgaca ccgcctgctc caccgcaagc ccctggagga agagccccgc	1320
tgtgcccagag agcgagcgcg ggcagggtgta actaccggg gctggggctc cgggggctcc	1380
gcgcagcctc cttccctccc agggacaccg cccagctgcg ccccgcgccc cgccgactgc	1440
gcgggccttg agacgtggg ggctgcctcg gggttggcct gctcctcgcg cacatgttca	1500
gggtcatccg cgctgcgcct ctgcttcagg tgcttggtta gagaaagggc ggcaagacgg	1560
ggcagtgcgt gtgcgcgcgc gggcaagtgc atgtgagtgc acacttatgt gagcgcatgt	1620

gtgtctgcgc ttgtgcgtgt ccaggggaac cacaggagc accctcattc taagcctcca	1680
gaggactgcc tgaagccgct agatagaaac tcccctagaa tgtaagctcc gggggggagg	1740
gagctttgtt tgatggctgc tgtattccca gtgcccattg aagtactggg gacacattag	1800
atgcttaata aacagctgtt gagttaatca acggactcta ggaatggagg cagaccggcc	1860
cttctggaac tggagaaagg acaaggccac atttcaccgt ctcctctgtt cttggtacca	1920
gccctggcgt ccccggaac gccaatcctt ctcacatcca gcttgtgcca agttttcctc	1980
cctgctcgtg tttacacctt ctccccttg tctctgtttc ctgctggccc ctgtgtgtaa	2040
gcacccagc agtcagagt agaggaagac gaaagaagca gaattctgga aatagagagc	2100
taccaggtg gcctcttcct tctggaagga cacggaaaga tggggtgaga ctggcgctct	2160
tcttcagctc ctccccttg gaattgggac tttgagcttc agtttcctca ctttgaaata	2220
gcagctattc cacctgcctc gcaggattgt tgcaagaagt caggcaggag gctgaaaagt	2280
tctggagcac atgatagggt ctacagaaac gttcgtttcg tctcctgact agcatccaac	2340
agtctgggag tgccccaggt gtggctgagg gtgggttatgg tttgataacc accaccagaa	2400
cacccctcct tttttcacia aatgccttga ggagaattta atggctgtcg aaaattaagg	2460
caagcttcat ttctaaaaca ttcaggagtc aat	2493

<210> 22
 <211> 2315
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 22

ctgtacctgg cgtgaggtct cctggccacg gacgttggtg gcgtcacacc tgtggcacct	60
gaggtgaatt gttcagatgg aaacggcacc atcaggcaac tggcaacaga agcctaaagc	120
cctgggtgcc tcaggtcaga ggaaggaagg aatgcaaggg ccccgctccc cccaatgcca	180
ggagcgtgtg ttcacagctt tagacaggac aaccactgc aaatccaaag cagaaaacat	240
ggtccaactc catctctgtg gcaccttcat agatggtgcc cacctgcctt ggcagtgatg	300
accgacactg cgaacgctgt gctggcagtg tgtttaaggg ctttaactga atcatctcga	360
tggagctgaa atccagcccc attttacaga agagaaaact gaggcttaga gagatcaggt	420
gtcaagttct atgccaagca cagggaagca aaaacaggac acactcaaca taaggtggcc	480
ccaggaatca gtggccagga cacgggaggt gtgctgagcg cagatgggca gatgcaagct	540

gaggtggcct gttggagggt cctggacctt ccagaaaaga ggacatcagc tgctcaggga	600
gggaaggttt gagatggatt ctggctggtg tggatcagcc catggtgtgt ttgcaggcag	660
ggacaccttg aacagacatg ggctgagggg agtttgtgtg gagcgtggcc agtgaaggct	720
gggctggccg gcagggtccg ctggctcatgg gaggcctggc ctgcagcagc agggcccatc	780
aaagacatgg ggatggatgg ctgatggaca agatggctga tggacagcgt tttagaaggt	840
cgcaggcttg tttaggctga ggccaggag ggtagggtc ctcagggaag gagagtaagc	900
taggggagcc tcctgcatag aagacttcct acctgaggcc gtcccctagg agttcagcca	960
ccccgtggag agcctggcgc tgactgtgga agaggatgat gacgtgcgcc gtgtgctggt	1020
gaaggccgag atggaaaagt ttttgcagaa caaggagctc ttcagcagtc tgaagaaggg	1080
gaaggtgagg ctgcctagac gtggggctac gctcttgccc gctgggtcag gggcgggtgc	1140
cgagagggcc agttcccagg actgtttgct catgatctgg ttgggagccc tgagggggta	1200
gcagggacag ggcgggaccc caggagctt tggacaaagc ggggctctaa ccagtctctc	1260
ctgacagatt tgctgctgct gccgggcaa gttcccgtg ttctcgtggc cgcccagctg	1320
tctcttctgc aagaggtag ccttcccttt agctgtcagt tcacaaggga aggaggaggc	1380
gagaaacctc ggggcagtac cgcccacaga acttcctgtg attccaggaa tgttctagca	1440
tgttcgatgg ctgatgagtc cacaagatat ggtagtagc aatgaggagt taaattttaa	1500
attgtattta aattaaatta aatttaaata gctaagcaac tcccagtttc agccaagatg	1560
gggtaatagg catcttccac agccaagaac aaacaggatg tgaaacaatg gttttcaaga	1620
cagcaggcaa caaaaaggaa acacaacggg gcaagcctgc catcaccaca gtcattgcct	1680
ggagagtttc taggtcatga gccacagctg ccggactccc cagatggagg aggtcaggct	1740
gagaatccag ggagaccaca gcagctcgag tccgccgtgt agaactccag aggagagggc	1800
tgcgccgaga aagcctcaga gaagggtccc ctctctgaag gaaatgactg aaggctgcag	1860
aacatttatc ctaaagcaga gattggcaga ctatagccac gggccaaatc tggctcctcg	1920
cctgttttgc aagtaaaatc tcttgagaca cagccacacc catttattac tcgctcagcc	1980
acgcctaaaa ggtttattct ctggcccttt acacaaaaaa ttaccttcc cttgttctaa	2040
agatctgaag ggacggtgct caggggcagg aatgagtaac atcggtttcc accggccaca	2100
ggcagaaatg tcataattca cagggcacta actggaatgc acacaaagga ctcgcctcac	2160

taacgtggag taagtagccc aaagtgattg ttgctctagg cctgactgat acatcataaa	2220
agcaagacct gaaaggatca aactgttcac aagtatctta actgattctg agaacaaagc	2280
tcaagaataa gaatTTTTTA aacatcaaca aaaaa	2315

<210> 23
 <211> 2304
 <212> DNA
 <213> Homo Sapiens
 <400> 23

5

cgattctctt gcctcagcct cccgagtagc tagaattaca ggtgtgagat atgcacccag	60
ctaatttttt gtgtctttta gtagaaacgg ggtttcacca tgttggccac gctggcctcg	120
aactcctgac ctcaagtgat ccacccacct tcgcctccca aagtgttggg atttcaggag	180
tgatcccgca tgcccagcca tcaataaata cttactaagt gcctactttg ttcccaagag	240
tgctgggaac ttagcagtga acaaaataaa taccttcctt cggggacctt gaactcaagt	300
ctagtcaggg atcactctat taagagatca agtcaacact caattctcct acagactcag	360
ataggatagt attttaattt ctcgttgatc tgctccctca gaccctagac catgggcact	420
gcagattttt gcaccttttg tagaggcagg gtttcaccac taccagagac ttaccatca	480
tttctatgtg aagggaacaa gtgccctttc agtagacaac gttaaatacag ccatcagacg	540
tgggtcatgg tgggtttgcc gtgactgcca caaacacgcc tcaccgaagt ctgccagggg	600
acgccatacc ctcccctaga aagtaagaaa cagagaaagg ctttctcctg ccccgactg	660
tctttctctc agctctaaga aatttcttta cagctgttac tttatcctgg cctgtctctt	720
gagtaagaaa actgctggaa agagtctgcc attcactcag atcataatca gggagcctgc	780
tgtcactcag gaagggcttt aaaaaattct tctgatttac tgtgagtgc aatctctgat	840
attcctgcat ctccccatcc atcttatttt gattttacac atagtgcgat tttgaaagga	900
agcgggtgtt ttggagaggt agaaaaactc tggaaaataa ggcttatgac gttggccatc	960
agcacggggc tgctgtctgc tgtgtgacat gctcaggggt gacgcgcctc ccgaaagaga	1020
cacttggtag agaaggcacg ggcgcgaagc ccggctgcgg gagagctggg agcctgaatg	1080
tcgctggctg ccgttcacag caggctctct ctgagcaccg tggggaggca gtgacacccg	1140
ctggcctcgc agcgacactc cggcagctgt cctgttttcc agcctggacg tgataggtgt	1200

550 201311_Amended_Sequence_Listing.txt

gtcttggagg acagtcagag gaagacaggc aagccatact ggcctccctc gaggttatac	1260
cctcgcttag gttagggttg ttctaacaga catcctccgc gggcggttgag gcagccagct	1320
tcactgtcac ccagacaatt tttctctcgc tctgccaacc ctgttcccct ttcaagaatg	1380
tttaaactct tcattcaagc gatgagaggg aaacacttga gctgcacact caaggagatg	1440
tgggtttcca ttctggcctt gcgatatatt attggtggga ccgtgggtga gtcacttaac	1500
ttctctagtc ctgagttttc ttatctgtaa agtgggctcc agcatacggc ttaactgagg	1560
taacacacgt tgttcatgtc agctgttgct ttcatgccgg ctctgcctag gtctccccat	1620
ggcaacagga taggagttct ctgcctgtgc gtcagttttt cactagcgtg ggaatgctgt	1680
gaggaggggg cggaactcgg ttagcaagg gtttctgtcc gtatcttcta tttttttttt	1740
tttttttttt ttgagactga gtcttgctct gtcgctcagg ctggagtgca gtggcgcgat	1800
ctccgctcac tgcaagctcc gcttccaggg ttcacgccat tctcctgcct cagcctccca	1860
agtagctggg actacaggcg cccgccacca agcccagcta attttttgta tttttagtag	1920
agacgggggtt tcaccgtttt agccgggatg gtctcgatct cctgacctcg tgatccgccc	1980
gcctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgtgacta ccgcgcccgg cccgtatctt	2040
ctattaagaa ccagcaacca cgggctgggc gtggtggctc acgcctgtaa tcccagcact	2100
tagggaggcc aaagtgggcg gatcacgagg tcaggcgatc cagaccatcc tggataacac	2160
ggtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa aaaatttggc aggcgtgggtg gcgggcgcct	2220
gtagtcccag ctactcggga ggctgaggga ggagaatggc gtgaacctgg gaggcggagc	2280
ttgcagtgag ccgagatggc acca	2304

<210> 24
 <211> 2470
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 24

gtggaacaca tcctccatat agccacacta ctcaaaattc actgtcttta agtctttact	60
caaatgcttc tccgtgaagc catccctgag ccctctttaa aattgcagcc cccactcct	120
gtactcctta ttgtctctca tttttaattt ttgttattgt agttagaacc atctgacaca	180
tagcttttat tccattgggt ttttgttatg tctttcttta caagaatttg aagtccatca	240
ggccgggagt tttgtttggt gtgtttgctg ctatctccca gtgcctaaaa ttgcctggca	300

tacagtaggc atttaataat ctttgaatca gtgaaaacca gatggtggct tggcattttcc	360
acataggaat gagccagggtg gaaatcatcc aggatataag tagatcttga agtgataagg	420
aagggtcatc ataatcatgt gggggccatt ttgccctttc ttgtttcttt tctctaggct	480
cagcaacagc ctcaccaagg actccatgaa tatcaaagcc catatccaca tgttgctaga	540
ggtgagagca gctcacccca ctaccagact ctgtgttttag ggtggtgacc tgaagaagg	600
agagagcgaa agaagggaag gaccatcttt ccctctaaac tggagtcaag ggagggaggt	660
cagagcaagc ctgggggcgt aaccagacc cagtctttgt tcaatctctt ctgtcctctt	720
tttcaggggc ttagagaact acaaggcctg cagaatttcc cagagaagcc tcaccattga	780
cttcttcccc ccatcctcag acattaaaga gcctgaatgc ctttgagtca catggccctt	840
ctttttcccc ataaaccctg ctagttgcca cgggggcctg ttcttagggc acaaagttac	900
tgagagacc agagatccag tctctctgtg gaacctcaa aatgccccag cagtcttgcc	960
tccagcctgt tgcctggcag tatttgccag ttgaccttat gcaactgccct ctcttctgtc	1020
atcttggcaa cctgggcccc ccacctcacc ctttcttcca ttctttttcc tagacgccac	1080
cctttgaatt gccatagaga atgggccaat tcatggtgga ggtttgttca ttcccacaac	1140
aatcaaaggg ccctaagggt tacgctttca cacaccaat cattccccag gtaccccaaa	1200
ttacacccaa accctaactc agccctacct tgtcttagcc cctgcttgta agtgttccag	1260
cttccaatgg gcacagacct ggatcccgt ctccctagtc gggcccctat tctaggttga	1320
gtccagccac cgccaatcaa tgcagagcca ggttcctccc ctttttaact ctggccgcag	1380
ttcaaccctg ccctctgaaa gcatttcgtt tctgccactc aatgctcttt cgtgtgcctg	1440
acagccatcc tgccctccta cctccgtgt gttctaaatt cgtctttacc cagctctatg	1500
gtcttgtcta accgtagagc tgccctgccc gcctacggg agcccagtc gaccactcc	1560
cgccggctgc tacgcccatt tctatacaag ccctgcttcc gctgagcagc atggcgtgcg	1620
acaccgcccc cttggtgttt tggcaggggt ctagaagtcc ctcgtccgcc aatcagagaa	1680
aaacagggcc acccaccccc gtccttgggg gctgtcttcc atcaatccca tgtaagccaa	1740
tcagtgtgag gcagaccccc gccccccga cacaggcccc gagccttttc agttgctcac	1800
agtccgtcag tccttgagcc aatcggcgtg gagcaccgtg aaggccgaac gcgcctctc	1860
gggactccag gggccgtgag cgttccatca tttcccctta cgccaatcac ggcacagctc	1920

tgtagggaag ggcccgtccc ccaaccctc gaggccttgc ggccgattaa tagcgctttg	1980
gccaatcagc gagcggcggg acattgggct cctcctcctc gggcccacgt gagctgtagg	2040
gaaacgcagg ggcggcttct aggtgctgcc gccgccaccg ccaccaccac ctccaccgcc	2100
gcctcggaac ccaggcctgg ggggcggtgg ggccgcgtat ggagcccccg cccccggag	2160
ctgccaacat tgccaacgcc accgccacgc tacacacagg tgagctctgg gcctggaggg	2220
tggagggccc agtccgtgac cccacgtatc cttcccgcc ccgcgcagag gatgtggctt	2280
ggccggtggc ctgctggtgt tcgactcccc gccgccacca ccacggctgg tggacctgcg	2340
tgtggcattg ctcaagccct tcgtccctta tagtggatct gaccgtggcc taacctcccc	2400
ctcccgttgt ataatggatc ggtctgcgtg cttatgtttt tccccacgcc aacttagggt	2460
ggactcgtcc	2470

5 <210> 25
 <211> 2470
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

10 <400> 25

tccaaaaagc tctgtaaacc aaaagtttgg gggtaaactc atttggtagc aaattttgac	60
ctgaggctat ttatagtcta tattctgtat tctttctact tagtatgaat aagcatgtaa	120
gttttactgc atgtttgatt tcagcatggt ccccagact ctctgggggt gtttacgtat	180
gccggtgggg gaaagagacc aactctcaaa tattatctca aacagttggt ttcactgtgc	240
ttgcttgggt agcacatata ccaaaattgg aatgaccct gcacagggat gaaatgcaaa	300
ttcgtgaagc atactgtatt tttcttagca cataccacct ttggcaatat tctttttttt	360
tttttgagag ggagtcttgc tctgtcgccc aggctggagt gcagaggcgc gatctcggct	420
cactgcaagc tccgcctccc gggttcacac cattctccta cctcagcctc cccagtagct	480
gggactacag gcgtgtgcta ccacgccagg ctaatttttt gtatttttag tagaggcggg	540
gtttcactgt gttagccagg atggtctcga tctcctgacc tcgtgatccg cccacctccg	600
ccccccccc gaagtgccga gtgctgggac tacaggcgtg agccactgcg cccggcccc	660
gccttttttt tttagattga ttttattact tgcctagcaa aggagaacct tctggcagaa	720
cagtctccaa gaacaaggca aacaactaat ttacatagg tttttaccaa tgtacagctg	780

ttgattgtga ctggtttccg gcaatctgga tttcacaatc tggataaggg gacaaacaat	840
tgtctgtctt ccactatctt tcttgaattt gaatagaacc tttttattct catagcctct	900
tagctttctt tctttttttt ttgagacgga gtttcgctct tgtcgcccag gctggagtgc	960
agtggcgga ccttggctca ctgcaaagc tgccctccag gttcaagtta ttctcctgcc	1020
tcagcctccc aagtagctgg gattacaggc gcatgccacc acgcccggct aatttttgga	1080
tttttagtag agacgggggt ttcacatgt tgactaggct ggtcttcaac gcctgacctc	1140
agtgatccg cccgcctcgg catcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccactgcgc	1200
ccggcctctc atagtctctt agctttctaa aatttgaaaa atcctgtaaa gacacacctg	1260
ggtcaaaggg ctgagataac ggactgtggc ccttaagtac ttacgtcaca ggttattgag	1320
aggatcgatt tagttaccag atgtaaaatg ctgggatcag tgccctggcaa aggaaaactt	1380
tgtacagctg caggctttca ccatacacia cagcatcgct aacgaatgct attacaatat	1440
tcatttagcg tttaccaagt gcctactcta tacaatctt gagaatacaa cgtgaagggtg	1500
aactgctgac taaagtttgg tccctttcgc tccgtctcct tgcgaaaatg ctctaacggc	1560
aggaggtcac gcgagcgctg gacgcgtttc tccccgcgag cccctttccg aggcctttcg	1620
ggtccccccg gttatccccg cccgggagggt gcgcgcccc gctgttcccc cttccgctcc	1680
agagaggcag ggctttccga gcctgctagc cccgcggccg caactaacc cgggtcggag	1740
tgttccggcc cggccagccc cgcggcgctga ggggaagggga gctcagcagt tccccgcgcg	1800
gggcccaggc gtcggcggca gggcggggcc ctcaccgcca gcgtgccagc cccgccccta	1860
cccaccagtg tgccagcccc gcccttcccc acgtcgccgc gcgcccgggg gcggggcctg	1920
gcgcgcaccg cccgcgcacg gcgaggcgcc tgttgattgg ccactggggc ccgggttcct	1980
ccggcgggagc gcgcctcccc ccagatttcc cgccagcagg agccgcgcgg tagatgcggt	2040
gcttttagga gtcctgtccg acagaacggt tgggccttgc cggctgtcgg tatgtcgcga	2100
cagagcacc cgtacagctt cttccccaag tctccggcgc tgagtgatgc caacaaggcc	2160
tcggccaggg cctcacgcga aggcggccgt gccgccgctg cccccggggc ctctccttcc	2220
ccaggcgggg atgcccctg gagcgaggct gggcctgggc ccaggccctt ggcgcgctcc	2280
gcgtcaccgc ccaaggcgaa gaacctcaac ggagggctgc ggagatcggt agcgccctgct	2340
gccccacca ggtagcgggg tgggggtggg gtcgaaggcg ggggcatagc ggcggggcgc	2400

ttggaacccg gcgaggggag gctcgcacag ggggttgggg ggggtgcacgg cctggccctg 2460

ggctcggagg 2470

5
 <210> 26
 <211> 2470
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 26

atatattata tcgtgtatgt aatgtataag tattttatttc gtttgcttgg ggTTTTgttt	60
gcttttgctg agtccgaccc ctctacctgc cgcctggccc ttgcctcacg ctccagtgcc	120
actgagatca aggagagaac gaatttgccg ctgactgggc agagcgagcg cgtggatcgc	180
ggccaccgcc cgttcatcac ccgcgcgcac ctgggctggc accgggcgaa gaatcgtgcg	240
ggtctgggac ctgggggccc agaggagcg agctcctgcg cgggcgctcg gtccgcaggt	300
ttcgcaggct caggggctg cctcgttctc acccccactc cggaccccg tcctcttccc	360
tagacagcgg cccctccac ccctggctcc cgcaggccgc tagtagtccg cgccaggccc	420
cgccggcgcc tctagggccc ccagatcgc gcagaccctg acatccccgc ctggccctgg	480
gttctgggag ctgagagccg gccagggtcc tgctcgtacc tccgggcgcc cagcctcggg	540
tctgctcccc gcggacgccc caacctcccc ggccgaatgg atggtggtgc gcgcgcgtcc	600
tactccggcg gtgccggcct tttctgttgc caaaactaga cccaaacctc tgcattgggat	660
tcgtcttttg gtccccaccc cgtgcgcca gcaaacagtg ggtgagccat gaagatgtgc	720
gagtcagccg gacctcccc gtcaggcgcg gaccgctgc ggccagagaa ccagtcctgc	780
gccagcccgg ctgctcgcg aagccacggg cttcactgac gcgactttcc aagacgtggg	840
ggtcaccatg ggagaggac atcggttcgg agccagatca cgggccccat aagcatcaga	900
ccataagcag cgccgccact gagagccgct cggaactcgc ccagcatgtc ggggtccccta	960
gccagggcct ggtgtacgtg gtcgagggcc ctggaagccc cgatggccta ggaggagcag	1020
gcgggcgggg cggcgggtgt cgctggccgg tagagagctt cggcctgacc tagcgcaggt	1080
ctggtgcgcg cagagaacaa ctccaagcgc accgacgccc gcgagctcct tccaaacacc	1140
gaacgggatc cagagcccga gcccacaggc ggccggccggg ggaggagca ggggtgctggc	1200
cgccgcccgg gagggttcgc gtcctgggtg acccctggaa ggacgtgggg cccaaactcc	1260
ggctgggggtt gggagagcag cccccagagg ctctccgcgg gatcctctgc cgggcgggac	1320

cgtggctcca caggagaagt ggggtggcaag ccctgcttgg cggaaagcag ccgttccccct	1380
cctcctgggc ctggggcggc gcccctcacc cctgttcccc gcccctcacc cctgttcccc	1440
gccggccaca tcccctgccc cttggattcc aagcgccccg cgcgccgagg agcccagcgc	1500
tagtggcggc ggccaggaga gacccgggtg tcaggaaaga tgggccgtct gggggacagc	1560
agggagtccg ggggaaacgc aggcgtcggg cacagagtcg gcaccggcgt ccccagctct	1620
gccgaagatc gcggtcgggt ctggcccgcg ggagggggccc tggcgccgga cctgcttcgg	1680
ccctgcgtgg gcggcctcgc cgggctctgc aggagcgacg cgcgccaaaa ggcggcggga	1740
aggaggcggg gcagagcgcg cccgggaccc cgacttggac gcggccagct ggagaggcgg	1800
agcgccggga ggagaccttg gccccgccgc gactcggttg cccgcgctgc cttcccgcgc	1860
gccgggctaa aaaggcgcta acgcccgcgg ccgcctactc cccgcggcgc ctcccctccc	1920
cgcgcccata taaccgcctt agggggcggg cagcccggcc tgcctccccg cccgcgcacc	1980
cgcccggagg ctgcgcgcc cgccaagggg acgcagcgaa accggggccc gcgccaggcc	2040
agccgggacg gacgccgatg cccggggctg cgacggctgc aggtaggagg cccagggccg	2100
gggggagggt cggtccgcg ggcgggggct ggagcgagc gctgggcagg cacctgggct	2160
cgcagctccg aagctgggag gtgaggggag agcgatcggg gacgagctgg gacaaggcga	2220
cacaggggct ccctcggagt tggatcggcc cctgggactt ggcgctcgc agaggctgga	2280
gcggccagag tctagcctgc gaggagacgc gggtcctgcc ctcagcgccg gccgcctttg	2340
gcgccaaaga cagccccgca ggggttcgg gagggccctc ctcctgctgt cccctctcca	2400
ccccgggctc cgagggccgt tgggagggtg accccgggaa gaggccgggg tgcggggcgc	2460
gggtgcaggt	2470

<210> 27

<211> 2470

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 27

aaaattgaac atctgagaac actggacca cattcctgag ggcaacaatc tgctagagtt	60
gagcagctgt tccttttagt tatggcatgg atattccaat ttgccatttt ccctatcatt	120
ccccattgtc ttacacaagg ccagtctcac tcatttgctt tacttgtctg gcctctgtag	180

ccatttgaat ctgcaaacac tatctagacc tttcctgtct tccatcaaag cttactttgt 240
 tctgtcccaa gtccttcac agtgtttcaa agcaagagcc aggtaatctg atcaaata 300
 ggtcctttaa catgtgcttt ctggagacag catcttaaca gaaagagatg actctgcagg 360
 tagaaattac aggccaccact ggattacaat caggatggca actgtctgtt ctactttctc 420
 tgttatcttg acgtagccat acctcactgt tctaaagcag accaaaggaa ctggttctat 480
 ggtagaacia tggacgctgg tcttatgtat gaaatcttct caagctgcac ttttatagat 540
 caccctagtt ccaaaagatc caaagctacc acgggctcct ctgaccccc ctttcctcg 600
 gaggcttcag gatatccggc ctgacggcat ttccctcac ctgctttcgg ggcccgtttt 660
 gcgctgggca gttgcgcca aggagcgcgc gcatccagca tgagctcatt tctcatgggc 720
 gtttccagag gcccgccgg gccgcgcaca ccaagcgcag caagcctctg tatcaatggc 780
 ccccgccgct gggcgccggc cggccgcca aaggcgtgc ctttctggaa gctttgttcc 840
 ctttttagcg tctgagagct tgcagccggc tgggaaggcc cccttggtcc gtctggccct 900
 ttcggggaag aggccaacac tcggcacacg cgatccacgg cagaggggag ccttgggcgc 960
 gcagaattgg ctgcgccccg ccgagagcct cctgtgggtg gggagagccc ctccaccct 1020
 ctgctcgctt gagcgctcag agcccagggc cgccgaccgc agcactttcc gatttgctgc 1080
 accgagggcc cgcggtccct gtgtgcggtt tccaccgttg ttggaggcgg ccgcaggcga 1140
 accgtcgggt cgtcagccac gaccgagtc aggcattctc ccgctcctgg gaccggggcc 1200
 gaaggccaat cacactgcag ctaggtcttg cgattggacg gcagtgcag cggattggcc 1260
 gccgcccga gtttcgggct cctccctct ccttttgcc ccaactccag cgcctaagct 1320
 tcaggccaat gagacagcgc tttatagacg cctcccttc gctttcttct cccaccttg 1380
 gagagggagg ggaagtcctg actggccaga ctgtcctcgg aagccccctt ctcttcacca 1440
 atcaccgaag gaggtacgt cccagcggag tttccagcc aatcaciaag cggcggcggc 1500
 gccagccgt gcagtttcac cagcgtctct gggtttcacc gtcctcaact cttcaagcct 1560
 cttcgtaagg gccggcgact ctgattggcc actgttgcca ttgtcgaatg tctcctccag 1620
 ccagccaccg aacaaggcga attcaccctt tccgttcggc taccttcggc attttcgct 1680
 ctttgggcgt ggcttcccag cgtcactttc taattggtt ctcaggctga tcggcttttt 1740
 ccgggaggag ccgcaaacia acgacgtccg tgattggctc cgttcgggct tcggctccca 1800

gccgaagcgg gcgagcgtgg ggctcggccg gcgattccca gacgcctggtt acgcgggagg	1860
cggggcgctg ggcgggtgtaa ggctgggtgg gggaggaagg aggtggagga cgagtaggag	1920
gggggaggag gagtggggaa gtgcaaggcg gctgcgcaga cagcgctcct cacacagagc	1980
agctcctgac ccgggcgaat gcgggcttgt gccgccgccg ccgccgccgc cgcccgggcc	2040
aagtgacaaa ggaaggaagg aagcgaggag gagccggccc cgagccgct gacagggtc	2100
tgggctgggg caaagcgagg acacttcctg agcgggcacc gagcagagcc gaggggcggg	2160
agggcggccg agctgttgcc gcggacgggg gagggggccc cgagggacgg aagcggttgc	2220
cgggttccca tgtccccggc gaatggggaa cagtcgagga gccgctgcct ggggtctgaa	2280
gggagctgcc tccgccaccg ccatggccgc tggatccagc cgccgcctgc agctgctcct	2340
ggcgcaatga ggagaggagc cgccgccacc gccaccgccc gcctctgact gactcgcgac	2400
tccgccgccc tctagttcgc cggggcccctg ccgtcagccc gccggatccc gcggcttgcc	2460
ggagctgcag	2470

<210> 28

<211> 2470

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 28

ctttgttttt atgttttagtc tattgaagct tgctctcagg ccactggagc tgagctttct	60
gaacacttct ggttcagagt gctgcagatt tatgaattgt tgtttgctga aataaggtgt	120
aaagttttatt ttgtctaaag tttttaacag gagtgataat tcaggcaaaa tgttcacata	180
atagtgggaa atcaaaagct tgcgatacag aaaagtgata tatatttgta aactccttta	240
acaaaggcat cgtagcataa gcatgactgt agagccagac tgtcaatgtt caaatttttt	300
ctgggcctta atttctttat ctgaaaatcg ttaacagtgg aacctagttg atagggttgt	360
tgtggagcaa gcgttcttaa tctggagtcc atgaaatttc agcatctgtg aactttgtat	420
tgaaaaaatc gtaactttat gtctattaac ctcacaacag tttcgtttct ttgaattata	480
aaggcaggca acaaaccaca gtagtattat cagtacctac aactttgttt cctacagaaa	540
ttattttcat actcagtaag ttgttcgaga tatcttgaac aattatacgt atatattcct	600
taagtattat atatataata tttttatatt ctgtatatat ttttggagac agggttttgc	660
tctgtctccc aggctggagt gctgtagcat gatcggaact cactgtaacc tcaaactcct	720

gggctctagt gatccttcca gcctcagtct tggaatagct aggactacaa gtactcccca	780
ccatacccag ctgttaatth tttttttttt cgtaaagaca aggtctcact atcttgccca	840
ggctgctctc caactcttgg acacaagcct cctgcatagg tctcccaaag cattgggttt	900
acagggtgta gccaccgtgc ctggctaata ctatgtatth aatttcatgc gtttagaaat	960
atgtgctatt ttaagaaggc gtctacaggt tttatcacat taccaaaggc gttcatggca	1020
caagtgaaga aatctctaga tactagagta ataaaaacca tgatgcatta gaacggatca	1080
ggcccatatc aaacgttcaa catacagtct gctgctatgg ttcttttttt tttttttttt	1140
ttttttttga gacagagtct cattctgtct cccaggctgg agtgcagtgg agtgatctcg	1200
gctcactgca acctctgcct cccgggttta tgccattctc ctgcctcagc ctcccaagta	1260
gaggaactgc aaggcgtcc accatgcccg gctacttttt gtatttttag tagaaatggg	1320
gtttcccat gttacggcag gctggtcttg aactcctgac ctcagggtgag ccacctgcct	1380
cagcctcca aagtgtggg attacaggca tgagccacca tgtccagtct gctatggttc	1440
ttaaaatatt catagaatag aaattgaagt aagtctattc gtttttatat taaaagtagc	1500
tagtacgggtg ctctgtactt atgcactcca tggatgctga atgagtcatt gaatgaagtg	1560
gagtctaggt tgtgcctcag gccttccagt ggggctggaa ggaacagttg tgaagttgtg	1620
gggcggcttc tgtgcatcgg gggactctgg agttagatgg tttccagggg ctctgaagga	1680
gaagagctgt gttcctaata atgatctcaa tgggaataga gattgctggg gaccgcaggg	1740
gccaggttgt cattcccca aagcttccct tcatcatcca agaaggcatt caggcttttc	1800
tgtgctaggc cccaggtaaa gtgctggact acccagtaat tgggttcagt agcaggatgg	1860
cctcagattg aggtcccagg gccaaaggac cactcctctc ctcagcgtg gtccgggaaa	1920
ggcaagctcc gggcgggagc gcacgccgcg cccccgaagc ctggctccct cgccacgccc	1980
acttcctgcc cccatcccgc gcctttccag gtcttctccc ggtgaaccgg atgctctgtc	2040
agtctcctcc tctgcgtcct cggccgctgc cgggttcct cgcaaagccg ctgccatccc	2100
ggagggccca gccagcgggc tcccggaggc tggccgggca ggcgtggtgc gcggtaggag	2160
ctgggcgcgc acggctaccg cgcgtggagg agacactgcc ctgccgcgat gggggcccgg	2220
ggcgtcctt cacgccgtag gcaagcgggg cggcggctgc ggtacctgcc caccgggagc	2280
tttcccttcc ttctcctgct gctgctgctc tgcattccagc tcgggggagg acagaagaaa	2340

aaggaggtag aatggatccc cttggccttc ccctgtgggc gggggcgggc cagggtgggc	2400
cgcgttgcca ggcagccctg ccgtgttgct aggcagcctg gtcgccggcg tgggcgatgc	2460
cggcgctggg	2470

<210> 29
 <211> 2470
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 <400> 29

agctgctctg tctagaagcc gattttctga tgcctccaac gtctggtcta attgatctgt	60
tttaatggag tcttcgtcgg tgaggagcga gatgccaccg actagaatgc tgggatctgc	120
tgcttaattg ccaggagtga gagacactga gattcagaaa tctttggagg tgggagggga	180
gagggacagt ctcggacgga ggcggagatg taagataaag ggatggattt cacacaggaa	240
aaaaaaaaag atttcgttga ggcactgagg tgctgcacga tcacatctct caaaggagaa	300
gttaaaaagc aaggaagtgg gaggaggttg gaggttaaag tacttaaaag gattactcgg	360
gtacaatttg tttttctgct ggtgtctgca aaggatagat agtcccgttt tcaaagtata	420
tgaatgcctc ttttaagtga ttgggaatgg acactaattg cctgttaaag gttatcaaag	480
gctctcctaa attcagggga cacagaaaga ggggcacaaa aggagaattt aaatagaaaa	540
agggaggatc cggaggcttt tgaaagcggg gggagaagaa ggaggaggga taacagagag	600
gaatagagaa ggagagcggg gagaagataa acaaaaacaa aaacaggaat cactgaataa	660
tcacacacca aaaagaaagc tcttcctat ggggcatcca aaacactgag actgcaatag	720
tgaccccggt catggaagaa agatgttcct ctccaccctt gtccccgaaa gctcttggtc	780
ccgttactgg cgactaaaat tccattaggc taaagagtgt gtctaactgc ctgaagaatg	840
cagcagacgg aaggcgggtc ccgctatgcc gtttgccctt cccgctggag agaatgaaag	900
aaacgcgcag agccagagac tcctgccgag ttagaccttc tctcgtcgcc ccaggtcacc	960
ggccatccgg caaagaccg agtaaggaac gcagggtcac tgctggggc aacaaatgga	1020
gcccgtctc cccttcccgg acgccgtgc ccggccgatg ctcccggcaa cccaccgcg	1080
gcgtatgcag aggagccttt ctctttctct cagaccactt gtcccgacca atctgacctt	1140
ccaaacacat ctgaccgcac ctcccaggtg gacacactaa taggctacgg gctggagagg	1200

agcgggtgat gaggagaggg attcaaacct gcgaacgctt gggctgggtc ggagctgcgg	1260
ggggcctggg aggagagagg ggagaagaga gaaggaagga gagcgcctgc cgggatggct	1320
gagctgcctc ggcgagcagc cttgggggtt cacgctcttg tgggagatgc tgctgttgct	1380
tccaggtcgg caagagcggg tctaacacca tcgcctctca ccctctttcc tgtaaatccc	1440
tagagaaacg tccctggcct ctccgccgag acattcccag cctgcatccc cctacagcct	1500
aggcggcgcg ctcccgacg ctggagcgcc ggtcgccagc aggacgccct ctcccgcgcc	1560
gactcgcccc tctctgccct gctgctgctg ctcccttgac acctccgccc ccaccatctc	1620
cagctcggag agacgccacc cagccgcggc ccgcactcgc ggcccggggg cacgcgcgga	1680
agagggggcg tagtccggac cccgccttcg gtagggggcg tcctggagcg gagagtgagg	1740
cgaatggtat atgagtgtgc gggtagccca ccctgaagcc cgagcttctc atttgagcca	1800
tccccgccta gcccactcg ggccagcgcc tggcgagcga gcccatctgt ggcttccgcg	1860
gccgcctcct ccttgcaccc ttgcacctcc tcgtcgaccc ctccctcccg ggacctgcat	1920
cctgctccac caatcagagc ccgactgcct cttcccacgt gaccccgggc gggctgagga	1980
cctgctgctt cccaaacgcc agaggggatgc gggcggcaga gctcgagagg cggctgccgg	2040
gctgcggggc gccttgactc tccctccacc ctgcctcctc gggctccact cgtctgcccc	2100
tggactcccg tctcctcctg tcctccggct tcccagagct ccctccttat ggcagcagct	2160
tcccgcgtct ccggcgagc ttctcagcgg acgaccctct cgctccgggg ctgagcccag	2220
tccctggatg ttgctgaaac tctcgagatc atgcgcgggt ttggctgctg cttccccgcc	2280
gggtgccact gccaccgccg ccgcctctgc tgccgccgtc cgcgggatgc tcagtagccc	2340
gctgcccggc ccccgcgatc ctgtgttcct cggaagccgt ttgctgctgc agagttgcac	2400
gaactagtca tgggtgctgtg ggagtccccg cggcagtgca gcagctggac actttgcgag	2460
ggcttttgct	2470

<210> 30
 <211> 2470
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

<400> 30

acattttaa¹t tgcatatttg gcttgtaata tattacatat ttaaaagaat tactat²ttttt 60

ctgaatacca ttaatactaa taatagcatc acagt³gacta agagtggact taaataaagg 120

ctggcttgaa actcaggtct gccatthtatt agcaagcttc taaaaattct gagcccttag	180
ttttctcaca tgtgaaatgg agaaaataaa tctgcaaaat taattaaatc tgtccattca	240
tatttttctc tccagtgtat attaactggc attcctcgth aggccagaat gtgctctcaa	300
ccatgctcca aatccgctth gtgccaaccc cactgccaga accctthcta ccttgagaac	360
cagaaaagga aacattatgc ctggcaatgc ctacaccctc caaaataaat ctgcaggaaa	420
gaacaccag taagtgatga gagcagcaac gactgcctth atcattthta atttacaaca	480
ccacctthtc tagagcctct taagcattgt agataattcc ccactcatta aaaaataaat	540
tgtaaccata agtattcagg gttgatactg cttthgaatt agacagtgt catatcagth	600
gcataagacc aacctaaagt agaggatgaa atctththtc tgaacctthtc tcagaacgta	660
acttagtgaa tatattaaaa ctaaacctthc thtgaatggg agtaattthct acggattaat	720
ctgtaatctc ttagaccaca cctaaggtaa thtagaggth gttgtatcat aggctthtg	780
attagagacc actggattth tctthtgaaa agtcactcat gattctthtg gctthggtth	840
cctcatctth tataccggct taataatgac caccgtagag thgtcatgga agthaaatga	900
actcatgtac cataagtgc caataaatg attgacactc agtgatttht caataaatth	960
aaacatttht tatcaatatg acagagaagg tgccgctaaa atagacaata ggtththtgga	1020
agaggtgatt aaatggatgc aaaatttht gattgththt tccgtctacc thtgctgtgt	1080
cccctggtht tggcatacac acgtgtgggt ataaaatcgt aaatcctatg tagtcgcgta	1140
gtgcatgcgc agaaggctta gacacgaaat gtcattthcag caatgtgcct agagaagctc	1200
tgacgccgcc thggaagtaa gtcgttgctg cctgacctth gggcgctctgg gacggatgcc	1260
tatacctgca cccagcagca ctggaagggg cccaggccct tcgcagcaca gcctatcccc	1320
agaccgtta gtccttcata acatatactc ccacggaaaa gggatththc tcccgtcaga	1380
aaaagcgccc cagtctggtc tgggttggtt thtattthc gttgttgcaa gtaggcgaag	1440
tccctthctgt ctctccctt ggggtaagt gaaaggagtc cggcaggggg cccgcagtgg	1500
cctgcacagg ggaactgggt agcgagagag thccaggcaa thccgggggc tgccccacag	1560
aagcaggtht ggatcgacag tggctctccg gcccaggag gagagcgcg tcgcggtcc	1620
ctccccctcag cctggaggct gcagccgctc gagtccggcc ggggtgggggc ggggtggggg	1680
cggcgcgag ggcacggaga ttacggcggc gccacccggg acatccagg ccccgaggcc	1740

ctgggcggtc cccacgcgag atcgcaaacc atgacaatag gcagtcaccc gaggtcaa	1800
aaaaacggag tgggtccccc gcgcgccgcc gccccccgcg tccctggcgg cctccccga	1860
ggccccggc ggcctcacga gcccgagta gccggtggcg acgtcgcccc cgccccac	1920
ccctgcgcaa gtgcgaggct gccggcagcg cggcgcacgc tccggccgtt cccggcttcc	1980
gcgcaaaact tccatcctgt ccacgtgaag ttgtcgctgc cttagagagg gggaaagagc	2040
tgcgggaaaa gccggggagt gacgactgcg gcggctgggc gcgctctctc attttcttt	2100
cttctccttt cccccctgtc gcagtcgga gttttggctc ctctcctttc ctctcccc	2160
tcggagccgg cttctccctc cgccccgctt ctccccgct tgtgtacgct atttgttg	2220
gggtggccga aggggatgtc ctgttttcac cagaggcaca gcgcgaagg gaaacttcga	2280
cactggaagg aacgagaata aatacttaat tacggacgca ctgaaccgcg gctgggacag	2340
acacttcggg aaccgaggc ggaccgggcg acgaggtgag tgacccttc ttccaacccc	2400
cgccccaggg ctcccggggg agcctgagtt gagagaacc ccaaactttc cgggaaagt	2460
cgcgaggctc	2470

<210> 31
 <211> 947
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 31

ctgctgctct caggggccct ggccctgacc gatacttggg cgggtgagtg cggggtccag	60
agagaaacgg cctctgtggg gaggagttag gggcccgccc ggtgggggag caggactcag	120
ggagccgcgc ccggaggagg gtctggcggg tctcagcccc tcctcgcccc caggctccca	180
ctccttgagg tatttcagca ccgctgtgtc gcggcccggc cgcggggagc cccgctacat	240
cgccgtggag tacgtagacg acacgcaatt cctgcggttc gacagcgacg ccgcgattcc	300
gaggatggag ccgcgggagc cgtgggtgga gcaagagggg ccgcagtatt gggagtggac	360
cacagggtac gccaaggcca acgcacagac tgaccgagtg gccctgagga acctgctccg	420
ccgctacaac cagagcgagg ctggtgagtg aaccggccg ggggcgcagg tcacgaccac	480
ccccatccg ccacggaccg cccgggtccc tcagagtctc cggatccgaa atctaccccg	540
aggcagcggg acccgcccag accctccacc cgggagagtc ccaggcgcct ttaccaggt	600
tcattttcag tttaggccaa aatccccgcg ggttgggcgg ggagggggcg gggctagctg	660
ggcggggctg actgcgggga ccggctaggg tctcacaccc tccagggaat gaatggctgc	720
gacatggggc ccgacggacg cctcctccgc gggatatcacc agcacgcgta cgacggcaag	780
gattacatct ccctgaacga ggacctgcgc tcctggaccg cggcggacac cgtggctcag	840
atcaccagc gcttctatga ggacagaggaa tatgcagagg agttcaggac ctacctggag	900
ggcgagtgcc tggagttgct ccgcagatac ttggagaatg ggaagga	947

5 <210> 32
 <211> 3120
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

10 <400> 32

aactttaagt ttaggccggg cacagtggct cacgcatgta atcccagtac ttggagggac	60
cgaggtgggc ggatcacaag gtcaggagat tgagaccatc ctggccagca tgggtgaaacc	120
ccgtctctac taaaaataca aaacttagct gggcatgatg gcacgtgcct gtagtcccag	180
ctacttggga ggctgaggca ggagaatcgc ttgaaccgg gaggtggagg ttgcagtgag	240
cggagattgc accactgcac tcgcctggtg acagagcaag actctatctc aaaaaacaaa	300
caaagaaaac ttgaagtata gtatcctttt aaatttttaa tagataatag aaactggttt	360
ccccccattt aaaccagaat ttaagtttaa ctttatatat tcttgacagt ttggattttg	420
tccttcaacc tcataaaatt gggaatttaa gcatcacctg gttcgattta aatgcaatgt	480
agaatttgca ttaaaatact acattaaagc ctcagatttg tagtagctaa cagcacttct	540
atgtatgtgt cagggactgc tctaaatact tcatatatat taactcctct attctgtact	600
tctgttcccg ttttatacag caggaaattg aaacactgag aggttaagta actaaagtta	660
cagagctaga gtgacaggag taaagcttca actcaggcaa cccagacttc cagagttctg	720
atctccacta ctaagctgct agcatagctt ttctggtaac tatttttaat tcaaataata	780
ttcgagtgat ctatctaaca agtcatcact ctgacaactc agtgacttgt aatgtaaaat	840
tattcattgt aattcattta atattattgt ttctctgtgc tgcaaaaatc atagcaatcg	900
agatgtaatt tattactctc cctccacct ccggcatctt gtgctaatac ttctgccctg	960
cggacctccc ccgactcttt actatgcgtg tcaactgcca tcaacttcct tgcttgctgg	1020
ggactggggc cgcgagggca taccgccgag ggggtacgggg ctagggctag gcaggctgtg	1080

cggttgggcg gggccctgtg cccactgcg gagtgcgggt cgggaagcgg agagagaagc	1140
agctgtgtaa tccgctggat gcggaccagg gcgctcccca ttcccgtcgg gagcccgccg	1200
attggctggg tgtgggcgca cgtgaccgac atgtggctgt attggtgcag cccgccaggg	1260
tgtcactgga gacagaatgg aggtgctgcc ggactcggaa atggggtagg tgctggagcc	1320
accatggcca ggcttgctgc ggggggaggg gggaaggtgg ttttccctcg cactgtctta	1380
aaccgatggc ctttccttgg cacagggtcc actgcagcat gccaaacgag gaggcagggg	1440
cgtcgtcccc ccgccccca ctgcagcact ggagatggat ttcctgtact tcggatccag	1500
ggtttttgac agaagaggaa gaagggggag gggtagaagt gttaagggga gtctgtgag	1560
aaaagctgtt tttgaagcca gaaggggttt ttgtttttat aatgccattt gacagagtgg	1620
aataacagta tctaaggaaa cgggtagagg acaacaaaga atggagcata ttcattggcg	1680
ggagcaaaag ctctaccca ttgaaaggct tcttttcctc cctggcgaca aggacacatg	1740
cattgggtggc caaaagagag aggagacaaa accgctgcag atggctgatg tgaatctagt	1800
ggaaagagct actggggatg agagaaagag gaggaggcag gtactgcaga gcgtgagtgg	1860
tggtgttggg tggtgaaata ctggtcacca gtagtgtgcc tgcttttgta aaacatctaa	1920
gtaaactccc tgtgaacagg gtggcaaaca gataccagtg tctttgttag ttacaaaatg	1980
cagtggtagt ggctttttgc ggacgactgc agcagtgtt tttctccctc tgtaggccc	2040
aaaagacaac tgcagaggaa taagaaacct tgcagcaaat gctggggtag aagcccattt	2100
acaagaagcc atagtttata aatgcagcct gaacagcaga aaaaaatta ctgtttttta	2160
aagtaggaat aatgtcaggc tatgaatgtt ttgtcattgg aatgtattgg acactttgat	2220
tctacatcac gaaagtgatg ctcaaattct ttgatttaac ataaatccta tacgaaatct	2280
taataaatta tgtatgaaac agtggatctt ttcttttggt agtgaagctt ttatgccatt	2340
aattaggtca ttcaagagca aaccacttta caacgtaaat tactttgtca aaaattatgg	2400
tgaacaaatt tttgtaggcc taatatttaa gacctatagt taagtaattt tatatttctc	2460
tttggttgct tttagataac actgaataaa tatttaagat attaatcag tgtgcaaata	2520
ttttaaatta aagcaacatg gcttttcttc tagatgtatt tctgtttagt gagtactcat	2580
gagatatact cttgatataa agtggttttc attgagcttt ttttccctt acctaaatgt	2640
aaaagcctat ctttatgcat acttatagta gccagcctgc cacacctccc cactccctga	2700

acaaggatgg cagtggcttt gtaaagccct ccagggtcag tgacagtgtc tcttaaataa	2760
tgtttatgta atagaaagtc ttaagatgac ctattatatt gtttcagtaa tattttcaag	2820
ataatgcgga attgggctgg cttagataaa taagactaca taagtttttc actgataaat	2880
ttaaatagtt ctttaaaaaa ttatttctgc ttttaagaatt acttgatcat ggatatcagg	2940
gttaatagta ctaggagacc gggcgtggtg gcccatgcct gtaatacaag ctaaacagga	3000
ggctgaggga agctgaggca ggaggatcac ttgagccttg gcgttcaaga ccagcctggg	3060
caaccaagca agaccctatc tcaaaaaaaaa gtacttagag tctctttttt aaaatctgat	3120

<210> 33
 <211> 2501
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 33

gtgttctagc tcctgaatcc atgctgttcg tcactacact gtactgcctg tggatgactt	60
acttgtcctt gtagtttcat ctgaagaatt cctcctcctt ttcctttgag gcctgcctca	120
aatatcactt cccctgtgaa gactgcctgg tggttctccag gagagagtgt gactcccttc	180
tctaggaatg gtagcacccc aaacacacac attttgcagc atatttcacc ttgcatggta	240
atggcctgct tgtgagtttt attccgtacc agagggtgag ggctctgaag atagcgccag	300
gtcttattta cctcgatacc ccacaacact cattacatgt ctgatgaatg aatgcatagg	360
gggatggctg ggtgcatttc tctcaacttt tcaatttctt gaaataaata acaaaatctt	420
accttccctc agaagtcctg gcatgggtcc tttcatcttg ccacagccac tgataatcac	480
tttcattttc tgtgtaactc accaggcaag aagtccatgc agatttactt ttagtagttc	540
acatgacaaa taaatactgc gtttgatttc caaacattaa accatagtat attatagata	600
gatatagagt tatcattcaa agtatgatat ttcaatctca aaaggcttcc cctgaagaat	660
attacaaact cttcctctct ttaagatctg ctgggtagga aagatgggag aaaatgaatt	720
aatgtttaca cagaaaggag gataatgggg gcaaaaataa tagatgaacg tatgggtgga	780
tgagagaatg gataaaatga taggtggata tggtgatctt ggacagatgg gaaatgagtg	840
gatatatcaa taaacagata tgtgggtgga tgggtggaga agaggatggt ggatggttgt	900
ggttttatga agagatgtga aaaaggaagt gtggaatgat ggatgagaag ttgtatggga	960

agatgaatag aagaataggt gggtgaataa attaaaaggt gtgtggttgg atgaatgaat	1020
gagtgggatg atagatggac ctaagtgggt agtggatgga caggaggatg gatggatgtg	1080
agagccccag aaggacataa ggaaagatgg gtggatagat ggatgggcgg atggaaggat	1140
atttaggagg atgaatgagc atgtgtgtgg agagaggtgc ccattcacac tggcttgaac	1200
acatgggtta gctgagccaa atgccagccc tatgacaggc catcagtagc tttccctgag	1260
ctgttctgcc aagaagctaa aattcattca agccatgtgg acttggttatt gaggggaaaa	1320
agaatgagct ctccctcttt ccacttggaa gattcaccaa ctccccaccc ctactcccc	1380
actgtgggca cggaggcact gcgccacca gggcaagacc tcgccctctc tccagctcct	1440
ctcccaggat atccaacatc ctgtgaaacc cagagatctt gctccagccg gattcagaga	1500
aatttagcgg gaaaggagag gccaaaggct gaacccaatg gtgcaagggt ttacggttcg	1560
gtcatcctct gtcctgacgc gcgggggcca gcgggagaag aaagccagtg cgtctctggg	1620
cgcagggggc agtggggctc ggaggcacag gcaccccgcg acactccagg ttccccgacc	1680
cacgtccctg gcagccccga ttattttacag cctcagcaga gcacggggcg ggggcagagg	1740
ggcccgcccg ggagggtgc tactttctta aacctctgcg ggctgcttag tcacagcccc	1800
ccttgcttgg gtgtgtcctt cgctcgctcc ctccctccgt cttaggtcac tgttttcaac	1860
ctcgaataaa aactgcagcc aacttccgag gcagcctcat tgcccagcgg accccagcct	1920
ctgccagggt cgggtccgcca tcctcgtccc gtcctccgcc ggcccctgcc ccgcgcccag	1980
ggatcctcca gtccttttcg ccgcgcctt ccgttcgctc cggacaccat ggacaagttt	2040
tgggtggcacg cagcctgggg actctgcctc gtgccgctga gcctggcgca gatcggtgag	2100
tgcccgccgc agcctgggca gcaagatggg tgcgggggtgc tcagcgcgga ccggcgggca	2160
gcccctccgg ctgagtcggc cctggggggac tggagtcaag tgagctgtct gcgaagtga	2220
ttgggctccg gaaagcaggg ctgggatttg cgctaaaccg ttggagaatg tgtctgtgga	2280
agcaccattt ggttgaaaga aaaagagaaa gagaagaaag tttgttgggc aggctgccgg	2340
cgcgagttt tgggcgaggt cgctagagct gcagcacatg gcagaaagta accgttctcc	2400
cggatgcgca cagtcgttgt ctggactaac aggctcctgt gcccaagggc tcgccaagcc	2460
ccaccgggct gtgtctaggc agggcagagc tgggcggggc a	2501

5
<210> 34
<211> 2501
<212> ADN
<213> Homo Sapiens
<400> 34

agatttactc aaatttaaga atgagaatac aaatccacat cttgaagtgt ttcacagaaa	60
ggtctatctt aatgtctgga gtatatattt caatgaacat tcattttatt ttattttctt	120
ccattcctga atcaagcaat cttgaatcta aagttgctat gattagcact gaaaagacca	180
ctggactatt aattgtgtga ctttgggaca gtaactttct gcaccttagt ttgtttacat	240
gttatacatg aaggttgaag tctgattctg ctctgtgact atcattctaa acatctgatg	300
aaatcaaatt tcagtgtttg gaatggtagt acaataaatt tactaagaat aaataattca	360
ctgcaaaaac acattgattt ccaaagtgatg taactgacag ttatattact gcagagggct	420
gataaataac aaaagaaatg aaagatgcac atggtgagaa ctgaaattat cctgacaagt	480
cttctacctg tttatcactt aaaatcaatg accatgctga atgcctacaa attacaaaat	540
ataaaagaaa tcttataaat gcgcatgtac aggagtctaa gttactaaaa gttttaaagc	600
ataagtttaa accaaactaa tcaaagaagt tgagaggaaa aattggcttt catctttaat	660
cactactggt ttgaggtcct atgtttaata taattttcta agtagaggct tcagagagaa	720
gagttgtgag gatactttca tatttgtgta gaaggaaaag tttgccatcc attctagtat	780
ccctagtgtt atactgatgt gcaccttgga tttattttgt tcctattgta taaactcata	840
cttgacttca aagaaaagga aaatccaaag tccctctttt ctaaggggac agaaatcctt	900
tgtgtcaact gtttgaccct tttctctgta aggtcctatt ggaaatcttt tgtaacacaa	960
tgcaaggggac tcttccatgt gttgatgctg tttacacagt ggggtgggcc tgactgaaga	1020
aaaaaaatcg catatacgca tgaaagatta tggctttatt tccggaaagc atgaaagggtg	1080
attgatactt ccaagaagtc cctgttactc aggaaaatta tcaaataattc tactcagaga	1140
tacttggaag gactgaagga aaggaagaac gaagaaagca gaatctagac ttatgtgggg	1200
agagatttgt ggcagaggaa aagtattctc tttgaatccg acaagggatt tgcctggggg	1260
aatttcctgt ccagcctttt attaccaggg tcttttgaag ccgggctccc cattgggcag	1320
ttccctggga gtgcagtggg gaattcttac actttccctc taggtccccg aaggatctcg	1380
ttttctcagt gtctctttca gggtggcagg agccttgagc ctgacacttc cttttgatgg	1440
gacaggcaag ctctgtgggc gcgtaaacac gctgtaacca agttctttgc tgattttaca	1500

gttttgtgtg ctcccgagaa gaagtgatcg tactcaattg tctattgctg gcctgcccc	1560
taagagcctg ggggctcctt tcccctaacc cagaactagc tgcacggggg gcgggggaaat	1620
gggggtgggg aaggagtggg agggcagtgg tttccgagag cagagcgatg ttactgagtg	1680
agtccctgaa tggggagcgc tgctgtcccc aagccgattg gtacttcttg tcaggaagaa	1740
acgccaagag gtgggagtgc ctggggaggg aggcaggcgg tccctaccgc aggcgcgggg	1800
agctgccttt ccgcccctcc gcctgctttc caagcctgga ctcttaggag tggctgaagc	1860
tgcggagcgc ttttggagcc tgtgaatgaa ccctcctcct ctccctcctc cttcttctcg	1920
ctgagtctcc tcctcggctc tgacggtaca gtgatataat gatgatgggt gtcacaaccc	1980
gcatttgaac ttgcaggcga gctgccccga gcctttctgg ggaagaactc caggcgtgcg	2040
gacgcaacag ccgagaacat taggtgttgt ggacaggagc tgggaccaag atcttcggcc	2100
agccccgcat cctcccgcat cttccagcac cgtcccgcac cctccgcatc cttccccggg	2160
ccaccacgct tcctatgtga cccgcctggg caacgccgaa ccagtcgcg cagcgctgca	2220
gtgaattttc cccccaaact gcaataagcc gccttccaag gtaatcacgt ttcttttggt	2280
cccccttaa aaaacaaaaa caaaaaactt atagaaaaaa acccgcgagc ttagaaaaaa	2340
gaagcaattg gtagaaggct ttaattaagg caaagagctg taaggcgaag ttaagaaaat	2400
gtaggcactt aaaaaatgca ggtaactttc ataagggtt ttggggagag gcatacagag	2460
ggaccttggt gttgaaaaag attcagacaa aagaaacca g	2501

<210> 35
 <211> 3000
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 35

acattttaa	at	tgcatatttg	gcttgtaata	tattacatat	ttaaaagaat	tactatTTTT	60
ctgaatacca	tt	aatactaa	taatagcatc	acagtgacta	agagtggact	taaataaagg	120
ctggccttgaa	act	caggtct	gccatttatt	agcaagcttc	taaaaattct	gagcccttag	180
ttttctcaca	tgt	gaaatgg	agaaaataaa	tctgcaaaat	taattaaatc	tgtccattca	240
tatttttctc	tcc	agtgtat	attaactggc	attcctcggt	aggccagaat	gtgctctcaa	300
ccatgctcca	aat	ccgcttt	gtgccaaccc	cactgccaga	accctttcta	ccttgagaac	360

cagaaaagga aacattatgc ctggcaatgc ctacaccctc caaaataaat ctgcaggaaa	420
gaacaccag taagtgatga gagcagcaac gactgccttt atcattttta atttacaaca	480
ccaccttttc tagagcctct taagcattgt agataattcc ccactcatta aaaaataaat	540
tgtaaccata agtattcagg gttgatactg cttttgaatt agacagtgt catatcagtt	600
gcataagacc aacctaaagt agaggatgaa atcttttttc tgaacctttt tcagaacgta	660
acttagtgaa tatattaaaa ctaaactttc tttgaatggg agtaatttct acggattaat	720
ctgtaatctc ttagaccaca cctaaggtaa tgtagagggt gttgtatcat aggctttgtg	780
attagagacc actggatttg tctttggaaa agtcactcat gattctttgg gctttggttt	840
cctcatcttt tataccggct taataatgac caccgtagag ttgtcatgga agttaaatga	900
actcatgtac cataagtgc caatacaatg attgacactc agtgatttat caataaatta	960
aaacatttat tatcaatatg acagagaagg tgccgctaaa atagacaata ggtttttgga	1020
agagggtgatt aaatggatgc aaaatttatg gattgtttat tccgtctacc tttgctgtgt	1080
cccctgggtg tggcatacac acgtgtgggt ataaaatcgt aaatcctatg tagtcgcgta	1140
gtgcatgcgc agaaggctta gacacgaaat gtcatttcag caatgtgcct agagaagctc	1200
tgacgccgcc ttggaagtaa gtcgttgctg cctgaccttt gggcgtctgg gacggatgcc	1260
tatacctgca ccagcagca ctggaagggg ccagggcct tcgcagcaca gcctatcccc	1320
agaccgctta gtccttcata acatatactt ccacggaaaa gggatatttc tcccgtcaga	1380
aaaagcggc cagtctggtc tgggttggtt tttatttcac gttgttgcaa gtaggcgaag	1440
tcccttctgt ctctccctt ggggtaagt gaaaggagtc cggcaggggg cccgcagtgg	1500
cctgcacagg ggaactgggt agcgagagag ttccaggcaa ttccgggggc tgccccacag	1560
aagcagggtg ggatcgacag tggctctccg gccaggagg gagagcgcg tcgagggtcc	1620
ctcccctcag cctggaggct gcagccgctc gagtcggccc ggggtgggggc ggggtggggg	1680
cggcgcggag ggcacggaga ttacggcggc gccaccggg acatccaggg ccccgaggcc	1740
ctgggcggtc cccacgcgag atcgcaaacc atgacaatag gcagtcaccc gaggtcaa	1800
aaaaacggag tgggtcccc gcgcgccgcc gccccgcg tccctggcgg cctccccga	1860
ggccccggc ggcctcacga gccgcagta gccggtggcg acgtcgcccc cgccccac	1920
ccctgcgcaa gtgcgaggct gccggcagcg cggcgcacgc tccggccgtt cccggcttcc	1980

gcgcaaaaact tccatcctgt ccacgtgaag ttgtcgctgc cttagagagg gggaaagagc	2040
tgcggggaaaa gccgggggagt gacgactgcg gcggctgggc gcgctctctc attttctttt	2100
cttctccttt cccccctgtc gcagtcgga gttttggctc ctctcctttc ctctccccc	2160
tcggagccgg cttctccctc cgccccgctt ctccccgct tgtgtacgct atttgttgtg	2220
gggtggccga aggggatgtc ctgttttcac cagaggcaca gcgcgaaggg gaaacttcga	2280
cactggaagg aacgagaata aatacttaat tacggacgca ctgaaccgcg gctgggacag	2340
acacttcggg aaccgaggc ggaccgggcg acgaggtgag tgacccttc ttccaacccc	2400
cgccccaggg ctcccggggg agcctgagtt gagagaacc ccaaactttc cgggaaagtg	2460
cgcgaggctc cgccggggac gccgagcgct gggtactgag gacgcgcagc tggacgggtc	2520
gtgggcgcct gcgtccccgg ggggcgcttg gaggccgggt gccccacgcc tgagggcccg	2580
ggccgctcgg accgcagcgg tgctctctgc cctagaagac gtccccaagc cccaagggtc	2640
ccttccgagc ctgcctgtcc cttccggggg cggcgcggag cctgcgcgta acggagttca	2700
tccagcagtc cagcgcgagg cttctacctg caccgccct ccacctggca gaggcgcgag	2760
catcggggtc tccccacat ctttcttatg acgtgtatta ctttctgatg accccctaga	2820
tggtccaggc gcgaggatgc tgaccagag tccttcggag ggtcacaggc gcctgggctt	2880
tcccggtgcc gggtgcgtgt gtactttaaa ggctcgcgtt ctaatctcca ggactgatc	2940
gggcttttca actgcggcga tcccacttta atagttttta tgtggcgtgg actgaatgtc	3000

<210> 36
 <211> 2501
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 36

gtcacttcca tgtgtcctgc agttctctga aggggcgtgg gacctaccga tgccaattat	60
ccagcattat ctccagattc caagaagttg ggggtgtgagc cagcaatcag tacagaaaag	120
agataccaaa ataagtttga gttggggagt gttccttcaa cttcagtttt ctggaagaga	180
tctttttttt ttttttgaga cagagtttcg ctcttattgc ccaagctgga gtgcagtggc	240
acgatctcgg ctcaccgcaa cctcctcctc ccgggttcaa gcgattctcc tccctcagcc	300
ttctgagtag ctgggattac agacatgcac ctgtaatttc tactaaaaat acaaaaatta	360
gccgggcgtg gtggcgcacg cctgtaatct cagctactgg ggaggctgag gcaggagaat	420

cgcttgaaac caggaggcgg agattgtacc aagatagttt gttccagcta aacaacctgg	480
cgctagtgcg ggaaaagggtg gaaggcacgg ggctagcaca ggagggttca atattttcaa	540
ccttatcaag ccatattttg gcaactcttg tttttcacga gaagcccccg ctgggcttgt	600
cccagcgtg tcctgaggct tccccatga gttccgatag ggagaggcc gccctgagcg	660
tttctctttc ccctgggtcca agagtggctc aaaagaagga tttttgactg gaattggcca	720
ctttgtgtta ctttttgacc cttgacctcg ccccaaaggg ggatgcgggg gaggggctct	780
ggtaggggtg gccccgctcc ttccaggctc gcaagcccag gttcccgccc accgggctca	840
gcccaccctg cggccgttca gggaggccgt tggcaccctg gacctacgac ccccttccc	900
agccccaccg aggtcacagc cgtggcctcg tctccccatg cctgcttccc gccccctgcc	960
cgtgacgggc gtctccgagg accaatgagc gcgctgtatc caccctcgg gcggggccaa	1020
gcgccgacca atcgccgctc gggcgcccgg ccgggtccaa acgctccaat cgtcagcggc	1080
ggcggggcgg gcagagggcc ggggatggca ggttcaacca acgggtgggc acgtcgtcct	1140
cgcgaggagg cgtgccctgc gggcgggcgt gcggtgtccg cggcggcgca gggaggggga	1200
gggaggtaaa caagatggcg gcggcgtgtc gggcgcgga gggggaggcg gcccggggcg	1260
cccgcgagtg aggcgcgggg cggcgaaggg agcgcggggtg gcggcacttg ctgccgcggc	1320
cttggtggg ctgggcccc ctcgccgctc cgcctcctcc acacgcgcgg cgccgcggc	1380
gagggggacg cgccggccgg gggcgggcac cttcggggaac ccccgggccc ggagcctgcg	1440
gcctgcgccg cctcgccggc gggagcccc gtggagcccc cgccgccgcg ccgccccgcg	1500
gaccggacgc tgagggcact cggggcgggg cgcgcgctcg ggcagacgtt tgcggggagg	1560
ggggcgccctg ccgggcccc ggcgaccact tgggggtcgc gggccggctc gggggcgcc	1620
cagtgcgggc cctcgccggc gccgggcagc gaccagccct gagcggagct gttggccgcg	1680
gcgggaggcc tcccggacgc ccccagcccc ccgaacgctc gcccgggccg gcgggagtcg	1740
gcgccccccg ggaggtccgc tcggctcgtc gcggcgggagc gtttgctcct gggacaggcg	1800
gtgggaccgg ggcgtcgccg gagaccccc cagcgaagtt gggctctcca ggtgtggggg	1860
tcccgggggg tagcgacgtc gcggaccgg cctgtgggat gggcgggccc gagaagactg	1920
cgctcggccg tgttcatact tgtccgtggg cctgaggctc ccggaggatg acctagcact	1980
gaaaagcccc ggccggcctc ccagggtcc ccgaggacga agttgaccct gaccgggccc	2040

tctcccagtt ctgaggcccg ggtcccactg gaactcgcgt ctgagccgcc gtcccggacc	2100
cccggtgccc gccggtccgc agaccctgca ccgggcttgg actcgcagcc gggactgacg	2160
tgtagaacaa tcgtttctgt tggaagaagg gtttttcct tccttttggg gtttttggtg	2220
cctttttttt ttcttttttc tttgtaaaat tttggagaag ggaagtcgga acacaaggaa	2280
ggaccgctca cccgcggact cagggtggc ggcgggactc caggaccctg ggtccagcat	2340
ggaggtggtg gaccgcagc agctgggcat gttcacggag ggcgagctga tgcggtggg	2400
tatggacacg ttcattccacc gcatcgactc caccgaggtc atctaccagc cgcgccgcaa	2460
gcgggccaag ctcacggca agtacctgat gggggacctg c	2501

<210> 37
 <211> 2501
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 37

ggaggataga aatataaatt aaagaatgac acaaataatt ataaagttac agctgttaaa	60
agaaaagcat atggtgccaa gagaacgtgt aatacaagat ctactcatgg aggtgagggga	120
aagcttgccc atcaaagaag ttatgattca atccacgaag accaggagtt ggctgggtga	180
agaaaaaag gtcagaggaa ggaagtccac actggggaag gctctaagca taaagggtag	240
gaggattaca gaggcatatt cacgaaattt ggagaaggct ttcagtaagc aaggagaagc	300
caaatgaaag tttacgggag agttggaggc ttgaagacac gttcaaggat ctggttttta	360
tcttctcttt atctcaagag cagtgggaag ccattaaatg attttaatca gagggttggt	420
ataactagtt ttgtattttg aaaagctgaa ttcagctctc gtttgagaaa ctgagtgaaa	480
gagcccagaa cggccgtggc tgagggtgac tcgtgggaga ctctacaca agccatggca	540
gtggcatggg ctggtggcag aagaggggaat agggagaaga tttggaactc aatcttcctc	600
cattgacaaa gtcactccag ctttggcaag gcaattaatt ggtgggaaag aagatgccta	660
gccctcctga tttactgca ctttctgcat cttcaacatg agtactggga agtggcaaaa	720
catccagagg cagcttgggt gctaggtgga gcatgagtta aaattccagg atgaagcaaa	780
tgaacactta gaatgacagg aaagatttgg gagttgggtt tgggggaggg ctattttacct	840
ttattccctg gagaccctgg cacaaaccct tgcctctgca atcttcctct caggtaaagg	900

aattcattaa atgaattgct agaagatcta ctgaccagag ggctgtacag aatcataatct	960
ttgagagtgg gaagtaggtt gatcacatag tttattatcc aatcaggaca tatctgaaag	1020
agaaaggggg ttctattaat atttaaacta caaaacatgt acaccaggaa tgtcttgggc	1080
aaatctgggt gccctagcaa gaaaggaaat ttgaaagttt atactgttct gctcccatgt	1140
taccccgttt gcacatgaga gggtaagtat tctctttctt cacctgcatt aagggaataa	1200
aagcacaagc attcaggtga ctcccaaccc acttttaatt ttacagtttc tgctatactc	1260
tatacattct gaaaattaca tttcccacca ctatcacttc gtgatagggtg atcatttaca	1320
attactcact gactcagtcc cgggaagagg cggtgcaaaa tgggacgctc tatccagggtg	1380
ctcattagaa atgcagaatc tctgcctgcc tcctagacct actgaattag aatctgcatt	1440
tttaaataag atttccaggt gatcaatatg tacattaaaa cttgagaaaa acctctagac	1500
ttcgacctaa agaaaaacat tttaacaactt gacagtgtat gcacatacat acatgcatat	1560
agacacaact gaagcacaaa tttaatgaag tagaatttac cgttactatt ttatttggga	1620
aagaaatgtg ctcgcgactc aatagattgg agtattcact cctggatctc aacttgcaat	1680
ttgaaaacgc atctctaaag cacctaggag caatctgaag aaagctgagg ggaggcggca	1740
gatgttctga tctactaggg aaaacgtgga cgttttctgt tgttactttg tgaactgtgt	1800
gcacttagtc attcttgagt aaatacttgg agcgaggaaac tcctgagtgg tgtgggaggg	1860
cggtgagggg cagctgaaag tcggccaaag ctctcgaggg ggctgggtcta ggaaacatga	1920
ttggcagcta cgagagagct aggggctgga cgtcgaggag agggagaagg ctctcgggcg	1980
gagagaggtc ctgcccagct gttggcgagg agtttctgt tttcccgca gcgctgagtt	2040
gaagttgagt gagtcactcg cgcgcacgga gcgacgacac ccccgcgctg gcacccgctc	2100
gggacaggag ccggactcct gtgcagcttc cctcgggcgc cgggggcctc cccgcgcctc	2160
gccggcctcc agggccccctc ctggctggcg agcggggcgc acatctggcc cgcacatctg	2220
cgctgccggc ccggcgcggg gtccggagag ggcgcggcgc ggaggcgag ccaggggtcc	2280
gggaaggcgc cgtccgctgc gctgggggct cgggtctatga cgagcagcgg ggtctgccat	2340
gggtcggggg ctgctcaggg gcctgtggcc gctgcacatc gtctgtgga cgcgtatcgc	2400
cagcacgatc ccaccgcacg ttcagaagtc gggtagtggt tccccagccc gggctcggcg	2460
gggcgcccggg ggtcttctg gggccccgc ctctccgtg c	2501

5
<210> 38
<211> 1508
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 38

attctacaat tataaacatt tagtgtat tgc aaatatg gcataacctg ttggcataaaa	60
attccattgt tccagaaaat atcggtaata aaattataga aaagttaaag atcttcattt	120
cttatttcga agcggttggg agacatttca gaaacggatg ggaaatgtta aattctgcat	180
gcctgcttat ttttctttcc acaccgacta gatgtaaacg agtgtcacca aaagtacacc	240
acaggcacc acacagattc cttccataag ggatccacaa agtttagatg tgaaatgtac	300
cctaaagggt tcctagccgt ctctcatccc tccctctgtg aaacaggga gacacatgtg	360
ttttcaaggg cagagatgga acttgggcca atgggcccggg ggggtgggggg aagttggaag	420
ggactgcctt aggacatggc aggatagtgg attgtttctg ccgccttggt gcccataaccg	480
gggctctctg caggcgcgtc ggctccctcc cccctgctg agaagaagcc ctgccaaaac	540
atccgcctcc cccgggaacc ccccgtggg ttcaaagcgg gaaaatgttg cctcagggtt	600
aaaataatct gtccaagccc ccagcgcgg gagaaacgtt ctactcgt ctctgcccc	660
gggggtgctc cccgccctct gctgccagaa ccttggggag tgcctagacc cggggcagca	720
cacgtccggg ccaaccgcga gcagaacaaa ctttggtgg gcggccagga agctccctcc	780
cagccaccgc cccctccag tgcctttttt tcccccata caatacaaga tcttccttcc	840
tcagttccct taaagcacag cccaaggaaa cctcctcaca gttttcatcc agccacgggc	900
cagcatgtct gggggcaaat acgtagactc ggaggtaggc atccgtgggg gggcgccggc	960
tcgggcgtgc ggggaagtgt ccgcttctgc tatctgcctc tccaaatata ccgactgctg	1020
atctggcccc ccagccctct ttccacttcg gagcactcct ctggcgttgg caccgctgaa	1080
gaatgggcct gggcggggag gtgaagagaa gccagggaatg ttttatgttt tcctaattgga	1140
gagggggcct cgggagcccc tgagctagga ggacacggaa aaggggattg gggtcctgag	1200
attgggtctg ttgggccc aa gacgcgtttt ctggatgggt ctaggatgct cccctgtcgc	1260
gggaaccccg cggtcgggc ctgcctgctg ggggttcgaa aaagtggatt gcagggtgga	1320
aggtgttatt taccgagtc ctggggacag tcccgggac tctccgcaa gcgccccaaa	1380
cggcaggtcc ccaagcggcg cgcggtgttt ttgcactttc caaaattctt gaaacatctc	1440
aaaaatcctt ctgcatcttg gcgtctggca gggttttcca aaaaaagtaa acctccctcc	1500
caaatgca	1508

5	<210> 39		
	<211> 286		
	<212> ADN		
	<213> Homo Sapiens		
	<400> 39		
	tttgactag gctggaagtg gccgccagtc ccccggtgcaa ttccattctc tggaaaagtg	60	
	gaatcagctg gcattgcccc gcgtgatttg tgaggctgag ccccaacagt ccaaagaagc	120	
	aaatgggatg ccacctccgc ggggctcgct cctcgcgagg tgctcacccc gtatctgcca	180	
	tgcaaaacga gggagcgtaa ggaaggaatc cgtcttgtaa agccattggg cctgggtcatc	240	
10	agcctctacc caatgctttc gtgatgctgc tgctgatcta tttggg	286	
	<210> 40		
	<211> 2501		
	<212> ADN		
	<213> Homo Sapiens		
15	<400> 40		
	tctatacaca ttatgtcttt taaatgacac actagccttc tgagggtaac ttatatggc	60	
	aacagttttc agatgtggaa actgtgaaga caatgttggg gatgtggaag caacataaac	120	
	tttggagtct ttcagaccca ggtttgaatg tcagactgct ttttattcag agtaacttca	180	
	gagcattatt tctcacctta attttttttc aggcctcttt gtgtctatgt gtcctcttca	240	
	ctcctgtcca ttgttcattc agtgatTTTT gcaccttcct tcactgttag tgtgtagaca	300	
	catagttctc ctggctctga gacctatggt aattccattc taccatcctg ccagcccact	360	
	caattcctat tgagcaatgc tagttgaaag ttgtgggtggg attaaatggt gcaatgagta	420	
	ttcaaagtag gttgaagtat ctacgcattc tacttacata tgggtgaggta tattcaagga	480	
	aggctgtagc cattaaaatc tcaggaaata atttttcacc tcctcaggtg aaagggcttt	540	
	caggcctttg tgttctggaa gggtcattta tagccatttc ccaaagaca atgcgattga	600	
	tgagtctaga gtctagctca aatagcaatg gactggaaga ctagtttagg ttttactaat	660	
	gtggaacata gaacaaatta tgtccttggt tcagcctggt catctgtgaa atagagccta	720	
	tcatatccag tcttccttgc ctttaggttt gagttacctt ctttgggtcaa ggtaagtaaa	780	

tgccctatgat gtttggctgt gcacaagata aagctacaac aaagctacaa cccatctttt	840
ctctgtagaa gactgcaaaa agcaaaagag acccaggcaa aaatctcgga atgacttttg	900
gaacagagag cctccccaga atcagaagtc aaaggaattht aaaacatagg gaggcccagg	960
gtctctactg acataaagga aagatgtttt ccttatagggt ttacgtttac attttctctc	1020
tctttccatt cccacttgca tctccacctt tacacagggc ttatgggacc tcctccacaa	1080
aagagcagtt gcagtaaccc acatcatcct ctacgcctgg ctgtccatca agaggcgaaa	1140
agcagcccta tataggttct atccttggat agttccagtt gtaaagttha aaatatgcga	1200
aggcaacttg gaaaagcaag cggctgcata caaagcaaac gtttacagag ctctggacaa	1260
aattgagcgc ctatgtgtac atggcaagtg tttttagtgt ttgtgtgttt acctgcttgt	1320
ctgggtgatt ttgcctttga gagtctggat gagaaatgca tggttaaagg caattccaga	1380
caggaagaaa ggcagagaag agggtagaaa tgacctctga ttcttggggc tgagggttcc	1440
tagagcaaht ggcacaaatgc cacgaggccc gatctatccc tatgacggaa tctaaggtht	1500
cagcaagtat ctgtggctt ggtcatggct tgctcctcag tttgtaggag actctcccac	1560
tctcccatct gcgcgtctt atcagtcctg aaaagaaccc ctggcagcca ggagcaggta	1620
ttcctatcgt ccttttctc cctccctcgc ctccacctg ttggthtttt agattgggct	1680
ttggaaccah atttggtgag tgctggcctc caggaaatct ggagccctgg cgcctaaacc	1740
ttggthtagg aaagcaggag ctattcagga agcaggggtc ctccagggt agagctagcc	1800
tctctgccc tcgcccacgc tgcgccagca cttgtttctc caaagccact aggcaggcgt	1860
tagcgcgcgg tgaggggagg ggagaaaagg aaaggggagg ggagggaaha ggagggtggga	1920
aggcaaggag gccggcccgg tgggggcggg acccgactcg caaactgttg catttgctct	1980
ccacctccca gcgccccctc cgagatcccg gggagccagc ttgctgggag agcgggacgg	2040
tccggagcaa gcccagaggc agaggaggcg acagaggga aaagggccga gctagccgct	2100
ccagtgtgt acaggagccg aagggacgca ccacgccagc cccagcccgg ctccagcgac	2160
agccaacgcc tcttgacgcg cggcggcttc gaagccgcg cccggagctg ccttttctc	2220
ttcgtgaag tttttaaaag ctgctaaaga ctcggaggaa gcaaggaaag tgcctggtag	2280
gactgacggc tgctttgtc ctctctctc ccacccgcc tccccacc ctgccttccc	2340
cccctcccc gtcttctctc ccgcagctgc ctcagtcggc tactctcagc caacccccct	2400

caccaccctt ctccccaccc gcccccccgcc ccccgctcggc ccagcgctgc cagcccgagt 2460

ttgcagagag gtaactccct ttggctgcga gcgggcgagc t 2501

<210> 41

<211> 2448

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 41

ctgccctgcc tctacgacaa aagccaacgg gtcttcagta cttttattaa aaaatagtca	60
cgcagacagt gccctgggtgg ctctgccccg catcccaact ctgggggtggg ggaaaggggt	120
caacgttttc gcagcccca accggggccat cacttgccca ccgagtcgaa tatgatgcgg	180
ttctgctcgg cgcgctcccc ctggctctgc gtccgcgcca ctccagcagg gtccgcagca	240
ggtgaaaggt gaggtcaatg gacagagaag ggttgtcccg ccgcggccgc tcgcctgccg	300
tcccagatcc caatcggccg ggccccgcgc gggcgagaag cgtccgccag cagcaagagg	360
agcgcgcggg ccccgacccc tggttccgtg ccccggggct ccagcgcaga ctcgggtcct	420
ggacccggcc gcctcggggc tcctctgggt gctcccaggg cacagctgta ccaggagcag	480
cagcgcggcc agcagcgtg cgtcccgctt gcctcatggt gccgccggcc ctggacacac	540
aggggcagcg cagggtgagg tgcgcctggg acagctgcag gcgccgctcc cctccccgcg	600
ctgcccggc gacccctccg gccgccgccc aatgcccga gcctgccctc cagccccagc	660
cactgcgcca gtgctgttcc atcccttcca cccagcctcc ctccccggag gagcgtgggtg	720
gctgagctga gcggagtcct ggtgcagggg gaggctgggc ggacgctctg agccactcac	780
aggttgtcgg cgagcgtctg tacggtccaa gattgagctc cagtctctgt ccctcggggc	840
aggctgaaga cgccttgggg aacacagggt ctgtcccggc gtgtcgccag ccttatatag	900
tgccaggaca gctccgactg acgtcagcga agaacatgca ctgattgtag aagcaatgac	960
agccacagct tcgagtctga cggctggcgg gccccggagg gcgcacctcc ctacaccagc	1020
cttcgtgccc ctgggcgtag cgctggaagc agcactggac gcaggaaagc gagaagccgg	1080
ctggggcgta aagactgctc tgggaccac gggagtccca tcgccccgct tagaacagcc	1140
agcaatgact agggccgtcc ccagaccaga ctagtccggg tcgctgtgtt tgacacacga	1200
aaggaggcgc ggaccgtgag gctgtccatg gtgctgaccc cgtcctctgc ctctagaagt	1260

ggccagaaat gtgagaacgc tgtgccgctg gaaccactg cctccctgca gctatcagtt	1320
ctgcaaatgc aggcatacagg agtccaccgc tggcactcag ccaacacagt gggaccact	1380
gagaggcagt ctgccacaac caaagtctcc cagcattctt atctttttcc agccccagga	1440
tccaaatttg tagggctgtc tgacaggcac catgtaacag agggctctta gcatccgagt	1500
gctttcagac cacaaatggc tggcccatct gcttttgagt ttgccaaagt agtttagcaa	1560
agttcagttt ctctcctggg aatcatagca gcagtgtaac tctgcccata agcagcaaag	1620
aaatatgggt tcaagtttct gctaactcct ggtgtggaca ggtcacctcc ctctacca	1680
cctcagggtc ctcatctgta agactgggct tggccaggcg cgggtggctca cgcctgta	1740
ccaacactt tgggaggccg aggcaggcgg atcacgaggt cagtagtttg aaaccagcct	1800
ggccaatatg gcgaaacccc atctctacta aaaatacaaa aattagccgg gcgtggcgg	1860
atgctgctgt ggtcccagct actcaggagg ctgaggcagg agaactgctt gaaccagga	1920
ggcgggaagct gcagtgaggc aagatcgcg cactgcactc cagcctggga gacagagcaa	1980
gaccctgtct caaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa ttgggcttgg tggctctctg	2040
gcttctttcc agctctagaa atgactcccc aatagttttc tgcttaaaaaa cttactcatt	2100
accactgcag attccggatt acatatttaa taacatattt actgaggcac catataaagg	2160
gttccgggag tctctaaaga gctggagcta caagaagcct aggcagggtt agagtaacaa	2220
atgtgtctat gaagagtggg gatgagtggc atttgctggg atatgggtgt aaagttgata	2280
aggtcatgaa ggttcaacag atatttatgg agtgcctagt atgtggtggg aataagacta	2340
ttatcaaggg ctctaaagca gtcagtgtac attttagagt gaagaggggc attgcagggt	2400
gctagtcctc ttaagctctg accggcaacc caacccctg gaaactgg	2448

<210> 42
 <211> 2344
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 <400> 42

gcctggcaca ctcaagactc ccacggaggt tcagttccac actcccctcc accctcccag	60
gctggtttct ccctgctgcc gacgcgtggg agcccagaga gcggcttccc gttcccgcgg	120
gatccctgga gaggtccgga gagccggccc ccgaaacgcg cccccctccc ccctcccccc	180
tctccccctt cctcttcgtc tctccggccc caccaccacc accgccacca cgccctcccc	240

caccaccccc cccacccccac accaccacca ccaccaccac caccaccacc ccgccggccg 300
gccccaggcc tcgacgccct gggtccttc cggggtgggg cgggctgtcc caggggggct 360
caccgccatt catgaagggg tggagcctgc ctgcccgtgg gcctttacaa gggcggctgg 420
ctggctggct ggctgtccgg gcaggcctcc tggctgcacc tgccgcagtg cacagtccgg 480
ctgaggtgca cgggagcccc ccggcctctc tctgcccgcg tccgtccgtg aaattgcggc 540
cggggctcac cgcgatggcc ctcccacac cttcggacag caccctcccc gcggaagccc 600
ggggacgagg acggcgacgg agactcgttt ggaccccgag ccaaagcgag gccctgcgag 660
cctgctttga gcggaacccg taccgggca tcgccaccag agaacggctg gcccaggcca 720
tcggcattcc ggagcccagg gtccagattt ggtttcagaa tgagaggtca cgccagctga 780
ggcagcaccg gcgggaatct cggccctggc ccgggagacg cggcccgcca gaaggccggc 840
gaaagcggac cgccgtcacc ggatcccaga ccgccctgct cctccgagcc tttgagaagg 900
atcgctttcc aggcacgcc gccgggagg agctggccag agagacgggc ctccggagt 960
ccaggattca gatctggttt cagaatcgaa gggccaggcc ccgggacagg gtggcagggc 1020
gcccgcgag gcaggcggcc tgtgcagcgc ggccccggc gggggtcacc ctgctccctc 1080
gtgggtcgcc ttcgccaca ccggcgcgtg ggggaacgggg cttccgcac ccacgtgcc 1140
ctgcgcgctt ggggctctcc cacagggggc tttcgtgagc caggcagcga gggccgcccc 1200
cgcgctgcag ccagccagg ccgcgccggc agaggggatc tcccaacctg ccccggcgcg 1260
cggggatttc gcctacgcc ccccggtcc tccggacggg gcgctctccc accctcaggc 1320
tcctcggtgg cctccgcacc cggggcaaaa gccgggagga ccgggacccg cagcgcgacg 1380
gcctgccggg cccctgcgcg gtggcacagc ctgggcccgc tcaagcgggg ccgcagggcc 1440
aaggggtgct tgcgccaccc acgtcccagg ggagtccgtg gtggggctgg ggccggggtc 1500
cccaggctgc cggggcggcg tgggaacccc aagccggggc agctccacct cccagccccg 1560
cgccccgga cgctccgcg cggcaggggc agatgcaagg catcccggcg ccctcccagg 1620
cgctccagga gccggcgccc tggctgcac tcccctgcgg cctgctgctg gatgagctcc 1680
tggcgagccc ggagtttctg cagcaggcgc aacctctcct agaaacggag gccccggggg 1740
agctggaggc ctcggaagag gccgcctgc tggaaagcacc cctcagcgag gaagaatacc 1800
gggctctgct ggaggagctt taggacgcgg ggttgggacg gggtcgggtg gttcggggca 1860

gggcggtggc ctctctttcg cggggaacgc ctggctggct acggaggggc gtgtctccgc	1920
cccgccccct ccaccgggct gaccggcctg ggattcctgc cttctaggcc taggcccggc	1980
gagagactcc acacagcgga gaactgccat tctttcctgg gcatcccggg gatcccagag	2040
ccggcccagg taccagcagg tgggccgcct actgcgcacg cgcggggttg cgggcagccg	2100
cctgggctgt gggagcagcc cgggcagagc tctcctgcct ctccaccagc ccaccccgcc	2160
gcctgaccgc cccctcccca cccccacccc ccgcccccg aaacgcgtc gtcccctggg	2220
ctgggtggag acccccgtcc cgcgaaacac cgggccccgc gcagcgtccg ggcctgacac	2280
cgctccggcg gctcgcctcc tctgcgcccc cgcgccaccg tcgcccgcc gcccgggccc	2340
ctgc	2344

<210> 43
 <211> 2350
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 43

cagatgcact ggtgagacca ggccctggct gtgaccttgg gcctgcatca tgacccccga	60
cccttgaccc agatcacaaac tatgacctgg ccgtaacctc ctgacctgga cctcagtccc	120
tcagtcccca gagcctgtga ctcttgaccc tgacctggac cacaactctt gaccctgaat	180
gtgactcctg agacccaact tgacagtaac atttgaccct aaccatcacc cttgatgata	240
gtccctgccc ataccctgat agcaattgtg accctcatga ctctggccct gaatgtgacc	300
tataactcct gaatttgact gtgacatttg accctaatac taaccactaa ccatagcact	360
gaccataacc ttgactgtgt gactcttggt cctatctctt tcacagcccc tgcctcttct	420
cagaatccct tctctggaac ctggttgggt tcataatccc tgaccctggc ccctgacttg	480
aggcagaatt ctggaccctg actataactt ctgataccta ctggattcag attccagtca	540
ctaactctga cccatggctc agccgaatcc catccaatga tcctagttaa taatacttga	600
ctggtccctt gccctagtgt atttctgatc cctgtctgat ccctctcctg actccaaaat	660
cctggcacag gtagttccta gaaacctaga cccacaggac ttgcaaccat ggtccccgga	720
acccgagaac cttggtcagc cctaccacc tctgccatag agccctcccc cagcctccaa	780
ctcatgagac ttcccaccac ctccccaga caccctactc caaggggatt ggtcgggtgt	840

gtcccagagac tggacccttt ctgaacaccc ccacccccca cagatgtgga cgaatgcagt	900
tcgggtgccc ctccctgtgg tccccacggc cactgcacta acaccgaagg ctccctccgc	960
tgcagctgcg cgccaggcta ccgggcgcg tcgggtcggc ccgggccctg cgcaggtag	1020
cagcataggg acccgccaga gagtctggga gtagggcctg gggtccaggg caaagccggc	1080
tggaaagggtg gaggcgggac caaggcgctg tgggaggagc ttagaaacct ggcattgggtg	1140
ggggcgggggt tactgcatg tgggcgggac ttgtctggga ggccgggtcc cgtgactccg	1200
cccaatctcc cgcgtaccct agacgtgaac gagtgcctgg agggcgattt ctgcttcct	1260
cacggcgagt gcctcaacac tgacggctcc ttgacctgta cttgtgcccc tggctaccga	1320
cccggacccc gcggagcctc ttgcctcggg tcgtaccggt gctgatcctg gccccggaaa	1380
gggtgggctt agggcaggaa aaggcgggac ggggagaaga gggcgaaaag gggaaaacga	1440
gtttttagcc ggggtattcc agcaggatca gggggcagct ggtgggagtc tcgaggcagt	1500
gagggggggc ggggcgtgga gatgaaaggg ccgagctctg gtatttggac cgtgattgta	1560
aagaagctgt tctaaacccg tcggggggcg gtgtttgcag ggagggaagt agcgtgaggc	1620
aggttgggga aggcgtgaga ggcctaggag agccgagggg cggtggaggg gtgtggccta	1680
gaatgttagg cggagcggga ggtgggccgg gccttcggac gccctgtccc gcagacgttg	1740
acgagtgcag cgaggaggac ctttgccaga gcggcatctg taccaacacc gacggctcct	1800
tcgagtgcac ctgtcctccg ggacaccgag ctggcccggg cctgcctcc tgcctcgggtg	1860
agaggccccg ccccgccctg atccctcctc ccttcgactc cccgactcgc cgattggcct	1920
cccacctctg tctttcctcc tecgcttctc ccctcccctt acctctttcc cccgcctcct	1980
ctcctagcct ccccaactct cctctacccc aatcttctcc tgccctctcc tctgcttccc	2040
cggcctcccc cttctgactc tcctctcccc tctttgtatc cccatcttg cctccctgct	2100
tcccacatcc gaccacccga cctctctcct cagacgtgga cgaatgtcgc gagcgaggcc	2160
cagccctgtg cgggtcgcag cgctgtgaga actctcccgg ctctaccgc tgtgtccggg	2220
actgcgatcc tgggtaccac gcgggccccg agggcacctg tgacggtag cctgccccca	2280
ccgccttcg ctagcgcttg caacgcggtg ctggaggctg ctcccttggg gactgaggag	2340
gggcgccctg	2350

5
<210> 44
<211> 2206
<212> ADN
<213> Homo Sapiens
<400> 44

gggcattccc tgggatggca agtggcacca gcgctgtgag atggtttcct tcctgccgtc	60
aggcgtcagg aggcctgctc gggctctgcat gtgcctgggc ttggcaggtg gggaggcggc	120
accaggggca gccccgcat tggaaactct aggaacttgg atctaggctg aaggcctttg	180
ctctagagtt ccggattgct gagcttggaa cagctcctcc tagacacagt gtggcgcggg	240
agcagctgca tgaggggcca cgtactctgc acacatcagc agcccatccg accttggtccc	300
tggtcatgcg aaacgcatgc ccatccgacc tccgacctg ttcttggtca tgcaggttcc	360
gcctgggctg tgacaggagg ctggcgccc tcaggcacct ggcaggcttt cccgaccttc	420
tccctgagcg acaggaatgg gaagtgagca aatccaagta gaattaggag gctctcctca	480
gaggagcctg gcggaacccg gtcctggctg tgtgccgagt ggcggggcac ccacagggag	540
atgagccagt gcctatctct tgcctcagtc tccccgtggt cgcctccttc ctcagaaggg	600
gctggcccag gctggtgcct ccgtggcccc tggagcatac ctgctgccgc cttccctggc	660
ctctggcgac agcaggcctt ccgtactcca cctgtcccc agccagcatg gctccacaca	720
gaacacggcc gcagacaacc ctctgtgtc ctgcatagcg aactgccact ctgcgtgggc	780
cccactgcc a ggttagggag gcaggagctg cccccacccc ctgcccggga gctgtcgtct	840
gtctttcgga tgagtcagga acaaatgcgt caaactggg tggccgccct cgccactcct	900
gcgcacgggc cctgtgggga gagccaggca gtgggtggcg tgggacaggt gatgcccattg	960
cccagtactc aggagacctg catggcagct cctaagatgg gtacaagcga tcataaggag	1020
ggatgtacgt gtctcatctc cccacccacc acgggatcag gttgaggccg tccaggaggt	1080
gcatgggagg gctgcgctcg gcgcatctgc agagatcccc tgaagagggg ccctggctgc	1140
ctcccactgg ggtaggtgcg ggcccaggct cccgacaccg tgacggtgct gtgggacttt	1200
gatggacctc acccggggag cccaggcctg ctccacggca aggtggccac gcactgcctc	1260
tgcagtcctg agcacaggct ccatacggga cctgaggcct gggctccatg acacttgggc	1320
tatgtgcttc cctggtgctt ccctcctggg gatgaaatca caccatagg taaaggtttg	1380
ggagtggagg gagacagcag gagacaaagc aaggggacga ggactctggc agccacaaag	1440
gcagcgggag ggccctggag gctcctgttg ggcagcgag tcaggaaagg gccactagg	1500

tgggagaggc aggcgcctgg tgagtgctga gatctgcacc acgagaaggg ctgggctccc	1560
aaggcatgca tggggcctgg gaggaggagg agtgtgagcg ggtgttagga cgggggtctgg	1620
ggcgagcggg tgtaggacg ggcctgggag cggaggaggat gcgagcgggt gtaggacgg	1680
ggtctgggag tggaggagc gcgagcgggt gtaggacgg ggcctgggag tggaggagc	1740
gagagcgggt gtaggacgg ggtctgggag tggaggagc gcgagcgggt gtaggacgg	1800
ggtctgggag tggaggagc gcgagcgggt gtaggacgg ggtctgggag tggaggagc	1860
gagagcgggt gtcaggacgg ggtctgggag tggaggagc gcgagcgggt gtcaggacgg	1920
ggtctgggag tggaggagc gcgagcgggt gtaggacgg ggtctgggag tggaggagc	1980
gcgagcgggt gtaggacgg ggtctgggag tggaggagc gcgagcgggt gtaggacgg	2040
gtctgggagt ggaggagcg cgagcgggtg ttaggacggg tctgggagtg gaggagcgc	2100
gagcgggtgt taggacgggt ctgggagtgg agggagcgcg agcgggtgtt aggacggggt	2160
ctgggagtgg agggagcgcg agcgggtgtt aggacggggt ctggga	2206

<210> 45
 <211> 2233
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 45

ctgctggacg tggacgcaga cagcgggctc ctctacacca agcagcgcat cgaccgcgag	60
tccctgtgcc gccacaatgc caagtgccag ctgtccctcg aggtgttcgc caacgacaag	120
gagatctgca tgatcaaggt agagatccag gacatcaacg acaacgcgcc ctccttctcc	180
tcggaccaga tcgaaatgga catctcggag aacgctgctc cgggcacccg cttccccctc	240
accagcgcac atgaccccga cgccggcgag aatgggctcc gcacctacct gctcacgcgc	300
gacgatcacg gcctctttgg actggacgtt aagtcccgcg gcgacggcac caagttccca	360
gaactgggtca tccagaaggc tctggaccgc gagcaacaga atcaccatac gctcgtgctg	420
actgccctgg acggtggcga gcctccacgt tccgccaccg tacagatcaa cgtgaagggtg	480
attgactcca acgacaacag cccgggtcttc gaggcgccat cctacttggt ggaactgccc	540
gagaacgctc cgctgggtac agtgggtcatc gatctgaacg ccaccgacgc cgatgaagggt	600
cccaatgggtg aagtgtctta ctctttcagc agctacgtgc ctgaccgcgt gcgggagctc	660

ttctccatcg accccaagac cggcctaatac cgtgtgaagg gcaatctgga ctatgaggaa	720
aacgggatgc tggagattga cgtgcaggcc cgagacctgg ggcctaacct tatcccagcc	780
cactgcaaag tcacgggtcaa gctcatcgac cgcaacgaca atgcgccgtc catcggtttc	840
gtctccgtgc gccagggggc gctgagcgag gccgcccctc ccggcaccgt catcgccctg	900
gtgcgggtca ctgaccggga ctctggcaag aacggacagc tgcagtgtcg ggtcctaggc	960
ggaggaggga cgggcggcgg cgggggcctg ggcgggcccg ggggttcctg ccccttcaag	1020
cttgaggaga actacgacaa cttctacacg gtggtgactg accgcccgt ggaccgcgag	1080
acacaagacg agtacaacgt gaccatcgtg gcgcgggacg ggggctctcc tcccctcaac	1140
tccaccaagt cgttcgcgat caagattcta gacgagaacg acaaccgcc tcggttcacc	1200
aaagggtctt acgtgcttca ggtgcacgag aacaacatcc cgggagagta cctgggctct	1260
gtgctcgccc aggatcccga cctgggccag aacggcaccg tctctactc tctctgccc	1320
tcgcacatcg gcgacgtgtc tatctacacc tatgtgtctg tgaatcccac gaacggggcc	1380
atctacgccc tgcgctcctt taacttcgag cagaccaagg cttttgagtt caagggtgctt	1440
gctaaggact cgggggcgcc cgcgcaactg gagagcaacg ccacgggtgag ggtgacagtg	1500
ctagacgtga atgacaacgc gccagtgatc gtgctcccca cgctgcagaa cgacaccgcg	1560
gagctgcagg tgccgcgcaa cgctggcctg ggctatctgg tgagcactgt gcgcgcccta	1620
gacagcgact tcggcgagag cgggcgtctc acctacgaga tcgtggacgg caacgacgac	1680
cacctgtttg agatcgacct gtccagcggc gagatccgca cgctgcaccc tttctgggag	1740
gacgtgacgc ccgtgggtgga gctgggtggtg aaggtagaccg accacggcaa gcctaccctg	1800
tccgcagtgg ccaagctcat catccgctcg gtgagcggat cccttcccga gggggtacca	1860
cgggtgaatg gcgagcagca ccactgggac atgtcgctgc cgctcatcgt gactctgagc	1920
actatctcca tcatcctcct agcggccatg atcaccatcg ccgtcaagtg caagcgcgag	1980
aacaaggaga tccgcactta caactgccgc atcgccgagt acagccaccc gcagctgggt	2040
gggggcaagg gcaagaagaa gaagatcaac aaaaatgata tcatgctggt gcagagcgaa	2100
gtggaggaga ggaacgccat gaacgtcatg aacgtggtga gcagcccctc cctggccacc	2160
tccccatgt acttcgacta ccagaccgc ctgcccctca gctcgccccg gtcggaggtg	2220
atgtatctca aac	2233

5
<210> 46
<211> 2398
<212> ADN
<213> Homo Sapiens
<400> 46

actgtatttc tggccccaca gtcttctact gccgacttta ggtctctctg gatctcaggc	60
cccccttctct aagatgcatc ctagaggacc aaaaatacac tttatttggg cttcgcctgc	120
ttttgtggaa gggtagttta ctagaggata taatctcgtg ttttaatttg ctctctctcc	180
taaaggaaat gtggagaaaa aaaaaaagca gaaattggaa ataaccaata tttagtttat	240
ttcattcgat tcttagggga actggtgagg agcctaagat gattttccct tcctagagaa	300
agaatccaaa gtccaggga atagcgacag gggagttaa gactgccct gctagtcctt	360
ccttggctac tctccgctgc gatcgagga tagctctcat tagcaggaga atcgggcaag	420
tgtgtggata agtagagagt gtgttgaaca acttgaacg tttatgaaa tacgcattgt	480
catggttccc taaaaggctt tgcggaagcc gtttgtcttt actaatcaag tctttactta	540
cacaaaagta gaagtagaag tagttttaga aaacatacta acaatcttct atccccctga	600
agaccagagt agcagaaaac aggtgatttg cattataaaa ttgcactcac tttttcctcc	660
tttcagattt cacattacat tagcccattt gtgttacggt gtataaaaaa tggaacaggc	720
gcctccactg cattgttctc ctttaaaaat agatcactta caccctaact ttgttttcct	780
taaattcgat tcttaacagg agagctttct attatttcag atggagtgag gttgcacgac	840
tgggatggaa gaaaggaatc ccttaaattt gggggaattt ctgttctctg ttccaagacc	900
attttacttg ggggtgtggg gtgggcgcgg cggtcagggc agtggaacgc agtcgcggct	960
gcgccatccc tgcacttcca ggcgcgcggg agggaccggc ggggacgcga gctgcggact	1020
ctggcgaact cgggggaggc agacagggg aggcggacac ccagccggca ggcgtctcag	1080
cctccccgca gccggcgggc ttttctcctg acagctccag gaaaggcaga ccccttcccc	1140
agccagccag gtaaggtaaa gactgctgtt gagcttgctg ttactgaggg cgcacagacc	1200
ctggggagac cgaagcttgc cactgcggga ttctgtggg taacctgggt ctacggaagt	1260
ttcctgaaag aggggagaag ggtttgcatt tttcctatgg aggattcttc tctctctagc	1320
atttcgtttg atgtattcaa ctggtagaag tgagatttca acaggtagca gagagcgctc	1380
acgtggagga ggtttggggc gccgcggcgc cacccccacc cctcctcggg accgcgccta	1440

tttctaaagt tacacgtcga cgaactaacc tatgctttaa attcctcttt ccagccccgt	1500
gagtccgcgg cgacattggg ccgtgggggtg gctgggaacg gtcccctcct ccggaaaaac	1560
cagagaacgg cttggagagc tgaaacgagc gtccgcgagc aggtccgtgc agaaccgggc	1620
ttcaggaccg ctgagctccg tagggcgctc ttgggggacg ccaggctgcc ggctcctctg	1680
ccctcgttga gatggacaac gcctcgttct cggagccctg gcccgccaac gcatcgggcc	1740
cggacccggc gctgagctgc tccaacgcgt cgactctggc gccgctgccg gcgccgctgg	1800
cgggtggctgt accagttgtc tacgcggtga tctgcgccgt gggctctggcg ggcaactccg	1860
ccgtgctgta cgtgttgctg cgggcgcccc gcatgaagac cgtcaccaac ctgttcatcc	1920
tcaacctggc catcgccgac gagctcttca cgctgggtgct gcccatcaac atcgccgact	1980
tcctgctgcg gcagtggccc ttcggggagc tcatgtgcaa gctcatcgtg gctatcgacc	2040
agtacaacac cttctccagc ctctacttcc tcaccgtcat gagcgccgac cgctacctgg	2100
tggtgttggc cactgcggag tcgcgccggg tggccggccg cacctacagc gccgcgcgcg	2160
cggtgagcct ggccgtgtgg gggatcgtca cactcgtcgt gctgcccttc gcagtcttcg	2220
cccggctaga cgacgagcag ggccggcgcc agtgcgtgct agtctttccg cagcccagg	2280
ccttctgggtg gcgcgcgagc cgcctctaca cgctcgtgct gggcttcgcc atccccgtgt	2340
ccaccatctg tgtcctctat accaccctgc tgtgccggct gcatgccatg cggctgga	2398

<210> 47
 <211> 2114
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 47

aaagttacag cagaaggga gctgaagttt gaaaacacat tacat	60
ttttgt cccttggttc tcaaaccccc tcagttaaaa atctaggcaa	120
aattattata tccaatacag taaccatctg taaaacttca gaacagtaaa	180
caaaggacat aaagaaatgt atcttcatct cccttaa	240
atc gaaaacaagc aaaacactac aga	300
atcagat tttgctccat tatataggaa ttgtctggca	360
aatgggtaaa gat	420
ttcttgggaa taagaattta ctaggaagca atttttaaaa cttt	
acaaag gatccaattg	

gtccctacaa catggccagt agtcacatgt aaattctatc tggaagattg gggtagaaatt	480
aaggggttg tgaaggaatc caggaaaatt aaaacattaa atccattttt aatagctgac	540
aatgctatgc ctcaagagaa gaaaaagagt atattctgct acagtgtgtg agaaacccaa	600
tttttgttt tggatgatgg tggatatgtca cttcccttaa agttaggcac cagtgtgagt	660
agtgtcccag agaggtgaac gtgtagctgt gtcagacatt tatagcccca ttcttaaaag	720
acacatggga aaacagtcaa aagtcctccc ataactgcac caatttgacc aataggaaaa	780
caagtggaaa atgcagtttc accaaagcag agtagagggt ctttttcac aaaccctcag	840
gagggggagg ggagaacaca gaatggccag ggggtacttt ctggaagccg aagagagatt	900
aaatgatgac tcttacatcc cccccgtgt ttaagtgtg aaactaattc agatcccact	960
ttctcctca tgtaactct ggattccccg agtaatttg agcctatgct ccagggttcc	1020
tgaagattag aagctcaaga agatgggaat ttttagaaca ataactaggg gaaactgttt	1080
actgaaggg ccaagggtag ggggctgcgt ttggtatttt actgagacc cgtccattga	1140
aaacattgtt tctaacgaaa tcaccagca ccttgctcta ttgctggtg tgttttcctt	1200
acagtgggtg aacttggtt agctgattgt ctttaggatt gttgtaaatc ttctgatgag	1260
cagcacttag aaggggcttt agtaaaaacc atgcgcccc aatttctaaa gcttcgtttg	1320
ggagagaggt tgacatttgc acatgaagtc tgtcttttg aaacagcagg aggacgcagg	1380
aggggcgaag taaccccg aagacgttct tccccctcc ttacggattc agtgtagttc	1440
ctggcataag caattctgtc accgggcggt cttttctaatt tcgtgtgggg gctgatatta	1500
acataagcag ccgcctcttc ggggtgcgagt gggatcccag gtccgggatg tggtaggtgc	1560
ggtgcgggag aggcacccgc cgcctcttc actcggatgt tagaggcaag ttgttcgtgt	1620
gaactcgagc gaacgactgg aggttggtg ttgtaggttc actccttcag gatgtgggtt	1680
tcagggggcg ttttgatgtg atttaattcc gaccgtgaaa acaattgcta ggggctggct	1740
ggattgctgt tggtttttcc cctcctggtg gctttgcttg gtttgggttt agtttgggaa	1800
caaacttggt ttatatcaac acttccttct acatcgggcg ccgtcgcctc aactgcgcgt	1860
ggggggcgag gcgcccaccc cgcacaagaa cagaggagcg ggggagaaga gacggcctcg	1920
ctgctcactg ggtaagcggg gccagcccc gctcgggagc gggcaggaga gacagggtag	1980
tgacccccac tcacaccaga aaacccctcc cccggcgat ttgctgcca actcagatcg	2040

5

gctacagaca gtccagtgag tccttaatta caaggacgag agaaaagcac ggtgcccctc 2100

gagtcctctc cgcc 2114

<210> 48
 <211> 2382
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 48

aggccctgga ggtggccact gtcgggccag gcacggcttc gtcggggact actggctgcc	60
ctcgtgggggt gccccgcctg gggttccctc ttaccctggg acgttccagg cgcgttcagc	120
ctgagctggt ggagagggcg ggggcggggg cggctgggggt cccgaagtcc aggtccctct	180
tcccacttcc ccgccggccc tgccgctgcg gccctcgctc ccgcgctcgc tcgctctcga	240
gtctctccct ctctctcttc tcttctctc tctctctctg cagtagtaac aacctgatcc	300
cgcttcccc acccgctct tgagatgctc ctcacatccg cctgcacaca gcgcgtgcgg	360
cccctccgaa ggcgatcccc gcaaaccgcg acgcaggctc tccgccccag gcaatccccg	420
ctgcgggaga ggccgcctcc tggcgccac gcccccttc tgcagtcctt actgccggcc	480
gagggggaaa tgggcgacag gggaagggga ggtgtgtgcg ggacggacta ggctggggca	540
gaggggttta aactggcgcg gtcctacaga agtttgagga gggcggggcc ggctccgagc	600
ccccggagcc ctacgggact cccccgattc tactgaggag tccccgccag ctccgtgcac	660
tcctgcaaca ctccccaccc caccgccag ctccgagttt acagcctctc gggtcggggg	720
attggctggg ggaggggacg ggggggaggg gacccccctg ctgtagggaa cggcgtgcgg	780
gcgggggttg gagggaaacg atttgcttca ggagataggg atgaaggttt tcctgagtca	840
agggagggag aagagaggtg gaacaaaagg cagatgctgg aggggaaggg gagctgggga	900
gctcgccccg agggctccgg cagcccgcg tccctgcct cagtctgtcc cagaggggtga	960
ggtcaaggct ggtgccaggg ctcttcaccg gccacctgga tcccacgcgc ccagcaccca	1020
cttctctccg cagccccact tcatgcacct ccccgcgccc tcccacggc ttctctgcgg	1080
cgagtgcct ttgcttcccc gcaggctccc ggtcccagcg ctaaggcacc gcggcttctc	1140
tcgccttctc tccgcgttga acccgggctc tccgcgggga gaaatagggt gggggcgagg	1200
ggttcccag ataatcagg acacctcccc ggggtctagc caggtaattc cgacgccccat	1260
ggatttccgg attacagttc ccaccgggg ctcagtccta ctcttagttt atcccgcggt	1320

gagcgccaag ccccaaaagt cggagtgtca ccgtttggtg accccgcgtc cgcccgcgcc	1380
tcttaacctg tggatcatctg tctgtcacag cgaacctttc cctaggaaag aatctgccct	1440
ctgcaaagag gatgtgtaat gctggaaagc ccgcctttct ccccatcagc tggattctga	1500
gagttgggag agatgaccaa tgaacaggct gaggggtgtca cagccctgct actttgggat	1560
gggggggtgca gtaggggagc tacagtcttc ccagaggcca ggtcattcta cccagctgca	1620
cccatcccc aacctttcag tgggcgacac ctgcagggtg ttgggactgg gagaaacctc	1680
agatacctta aattccaaac cccattttcc agatgaagat actgaggccc agagtgggtc	1740
agtgagttgc ccaaggtcat aggacaggct agaatggaag ctttccgact ctccccgggg	1800
cgctgggttc acagctccac cttgccacc cctgccccgg aagtgagcac tgaagtact	1860
taagagaggc cagtgaccaa aggcagcgat tcccagggtc agaggctggg gcagacgtgc	1920
ccatgagctt gttccccgc gcaccctccc ccacctcgtc cccattcctg tcttggttac	1980
catgtgcctc catcatcctg agattcagag aggtgcagcg gcttgtcgaa ggtcacacag	2040
cacactgagt agggccctcg tttccactgc ccagctgccc cctcccattg cccaccggg	2100
cctctgcaag cttgccagga tccccgggag cctgcttcct ccaatgcaca gagccgtggc	2160
gcgtgtcaaa gtgtgggaaa gttcctggga gagggaaggg gtagaaaata cagccgctca	2220
tctcaacctt ggacggctgc ggcaaggcag gggcgctcag aaaggcagcc agtcctgcgc	2280
accgccggtg cctccggcac accccactct gcgccagggg ctccccaggg tcgcgcgagc	2340
atgttcttcc agtcctcct cagcgaagca ggcgcggcgg gg	2382

<210> 49
 <211> 2192
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 49

ccatataatt tttaaaaaga aagaaacccc taaattacag atgtgcctgg aaccagaacc	60
cagaaagcat ctgggtaggg aaaatagttt ctagtgttca aggccaaagc cagtagggcc	120
tccttggatg ggaaagagat atgagactgc aagtaattcc tggacattac ctatttggtta	180
ttgtgttttc atcccttccc tcagtcacct acacgttttc tttttccagc taaaatgaat	240
ctaattcttg ttacagtact tcaccttggt aataaaaccc aggactgaag aatgagaata	300

aaagggtttt atactcacca tttcttaatt tctgattcta gtctggacag aacaatcact	360
cattctagaa aattggcata gggagcattt attagcagtt gtaacatatc actgccaaag	420
ggagggattc tgtaaggcgg cactgggtgt ctcatatgta tgggaaaccc gaggccacgt	480
tcagtgccaa ccacaagcat tttcatctct ggccaggcaa gccttgatcc ctgaattttg	540
agctctcaac ctcttttaaa atgagaaaga gatggtttct tccagagtct ttcagcttct	600
aacttacagg caaacactac cgtatgctgt cccccagcag agattggttt taaccaaggc	660
aaataagtta ggatggactt tgttgaccgt gatggctcag tgctacatct catatatacct	720
accacctttc agaacattta atagtctgc tcctggcagc cctggggttg tagtccttgt	780
agagaggagg aactggcatt gaaagaaata gttgagtttc actacgccac gtggggcgct	840
cccattgcta agagcaatct cccctccctg ggaagaaaag cgtgggcggg gccggggcag	900
tccctcccct ccgcgttgcc ttggagacca tgggcgtcca gctgcagttg tcgctggacc	960
ggccctggct gccttgagag gtgctttctg caggcgggga cgcgccagg ccggacgcaa	1020
ggcctccctc caatctaccg ggctcagggg gacggccagg ggctgctcag tctacttggc	1080
gggctagggg gggggatggc agaggctggt tgggtcttct cagcacacag taggcgccta	1140
attagcgtga cctgaatcag gttactctct ccctccaatt ctctccctg tgtcccatgg	1200
agggtggatt agggccccg atgcgaattc tgcgccgcat tagagttcca gtcccaaccg	1260
acaccttgag cgccgttaac ttttccccga agagcatggc agagtgaagc acaagcaata	1320
atcctgtatt attcgcgttc ccagagtccc ttcggatttg cgccatgcgc ggcggggaga	1380
accggcctcc tgctcgagtt cagagctcat ctgaggttag tttcatcggt tcgttgaaag	1440
ttaaaaccct aagtcgacgt tccccagccg cctaccccc agcagagagt cttccccgg	1500
ggagtcctgc cctgggggtgc cgcctcgagg ccagacgtcg tcccgcttg acctgaacct	1560
gagtttgga cgggcgattt cccaacctca ggaattggaa ttgagacacc aaagcctaga	1620
cgcgtttcct ggacgacggc ttcccggcag gggcatccag ccagcggcc aagatgtcgtc	1680
agtggggaag gtgaccagg ttccgaatgg gaaagcctac cagcagatct tccaggctga	1740
ggtaggagcc gccctctgtc ccgcttttct ccatccccct tcccttgctt tcttccaaac	1800
ttccctccct cccagggtt ccctactgga aattgaataa aacaagggt ttgaaattac	1860
tttgatttta aaaataattc ttgcttggtc ttaaatacgta ccaatacaaa attagaatgt	1920

cagttcttga aaattagaaa acttaaatta aaattttaaa tgtaaattac tcagaaatag	1980
cctggatgga accactgggt gacctctgtt tttcccatgc ataaaaacat gactaatttt	2040
tgtattttaa aaatagggtt cattctgtac tagtgttttg aaatctgctt tttcttcata	2100
acagtatctc acagaccctt ttctatgccc gtgggcgccc atgtatttca ccatactgag	2160
cagctcccca cttgttgacc taggactccc at	2192

<210> 50
 <211> 2192
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 <400> 50

5

ccatataatt tttaaaaaga aagaaacccc taaattacag atgtgcctgg aaccagaacc	60
cagaaagcat ctgggtaggg aaaatagttt ctagtgttca aggccaaagc cagtagggcc	120
tccttggatg ggaaagagat atgagactgc aagtaattcc tggacattac ctatttgтта	180
ttgtgttttc atcccttccc tcagtcacct acacgttttc tttttccagc taaaatgaat	240
ctaactcttg ttacagtact tcaccttggt aataaaaccc aggactgaag aatgagaata	300
aaagggtttt atactcacca tttcttaatt tctgattcta gtctggacag aacaatcact	360
cattctagaa aattggcata gggagcattt attagcagtt gtaacatatc actgccaaag	420
ggagggattc tgtaaggcgg cactgggtgt ctcatatgta tgggaaaccc gagggcacgt	480
tcagtgccaa ccacaagcat tttcatctct ggccaggcaa gccttgatcc ctgaattttg	540
agctctcaac ctcttttaaa atgagaaaga gatggtttct tccagagtct ttcagcttct	600
aacttacagg caaacactac cgtatgctgt cccccagcag agattggttt taaccaaggc	660
aaataagtta ggatggactt tgttgaccgt gatggctcag tgctacatct catatatcct	720
accacctttc agaacattta atagtgtgc tcctggcagc cctggggttg tagtccttgt	780
agagaggagg aactggcatt gaaagaaata gttgagtttc actacgccac gtggggcgct	840
cccattgcta agagcaatct cccctccctg ggaagaaaag cgtgggcggg gccggggcag	900
tccctcccct ccgcgttgcc ttggagacca tgggcgtcca gctgcagttg tcgctggacc	960
ggccctggct gccttgagag gtgctttctg caggcgggga cgcggccagg ccggacgcaa	1020
ggcctccctc caatctaccg ggctcagggg gacggccagg ggctgctcag tctacttggc	1080
gggctagggg gggggatggc agaggctggt tgggtcttct cagcacacag taggcgccta	1140

attagcgtga cctgaatcag gttactctct ccctccaatt ctctccctg tgtcccatgg 1200
 aggggtggatt aggggtcccgg atgcgaattc tgcgccgcat tagagttcca gtcccaaccg 1260
 acaccttgag cgccgttaac ttttccccga agagcatggc agagtgaagc acaagcaata 1320
 atcctgtatt attcgcgttc ccagagtccc ttcggatttg cgccatgcgc ggccggggaga 1380
 accggcctcc tgctcgagtt cagagctcat ctgaggtttag tttcatcggt tcgttgaaag 1440
 ttaaaaccct aagtcgacgt tccccagccg cctaccccc agcagagagt ctttccccgg 1500
 ggagtcctgc cctgggggtgc cgcctcgagg ccagacgtcg tccgcctgg acctgaacct 1560
 gagtttggga cgggcgattt cccaacctca ggaattggaa ttgagacacc aaagcctaga 1620
 cgcgtttcct ggacgacggc ttcccggcag gggcatccag ccagcggcca agatgtcgtc 1680
 agtggggaag gtgaccagg ttccgaatgg gaaagcctac cagcagatct tccaggctga 1740
 ggtaggagcc gccctctgtc ccgcttttct ccatccccct tcccttgctt tcttccaaac 1800
 ttccctccct cccagggtt ccctactgga aattgaataa aacaagggtt ttgaaattac 1860
 tttgatttta aaaataattc ttgcttggtc ttaaactgta ccaatacaaa attagaatgt 1920
 cagttcttga aaattagaaa acttaaatta aaattttaaa tgtaaattac tcagaaatag 1980
 cctggatgga accactgggt gacctctgtt tttcccatgc ataaaaacat gactaatttt 2040
 tgtattttaa aaataggttt cattctgtac tagtgttttg aaatctgctt tttcttcata 2100
 acagtatctc acagaccctt ttctatgccc gtgggcgccc atgtatttca ccatactgag 2160
 cagctcccca cttgttgacc taggactccc at 2192

<210> 51
 <211> 2244
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> incierta
 <222> (2126, 2128, 2131, 2132)
 <223> base desconocida

<400> 51

ttccattttc tctttctctt ccgctcttcc cctactttcc cttctccctt ttctttttct 60
 ttcttactct ctcttgtcc ctgagctttc attgaccgac cccccccat ttcattcgcc 120

ctccccctcaa tgtgccaacc tttgccctat ttccgatctt cccaggtact gggaggcggg 180
 atgggggtgt gcgttttcct ctaggagccc tgtctttcca agaccacag aaaccaggac 240
 ctgcccttat tcaaaacccc atgcacttca agtctctttt agacaacaca tttcaatttt 300
 ccgggctgac tagtctccct gtgcagaggc agttgagagg ctttgctctg cagagggaaa 360
 agagctctct actctccac ccaccatata ggcaaactta tttggtcatt ggctgaaggc 420
 acagccttgc cccgcgggg aaccggcggc caggatacaa cagcgctcct ggagcccatc 480
 tctggccttg gcgttggcgc agggactttc tgaccgggct tgaggggctc gggccagctc 540
 caatgtcact acctacagcg agggcagggt gtaaggttga gaaggtcaca ttcaccgctt 600
 tgggaggacg tgggagaaga gactgagggt gaaagcgctt tgccttgctc accggccgctc 660
 cttgccccgg tcccagcggt tgctgggatt tgccaggatt tgccggggct ccgggagacc 720
 ctgagcactc gcaggaagag gtgctgagaa attaaaaatt caggttagtt aatgcatccc 780
 tgccgccggc tgcaggctcc gcctttgcat taagcgggcg ctgattgtgc gcgcctggcg 840
 accgcgggga ggactggcgg cccgcgggag gggacgggta gaggcgcggg ttacattggt 900
 ctggagccgg ctcggctctt tgtgcctcct ctagcgcca agctgcgagg tacagccctc 960
 tattgttcta ggagcacaga aacctctgt gtgggcggcg ggtgcgcgag ctagagggaa 1020
 agatgcagta gttactgcga ctggcacgca gttgcgcgct tttgtgcgca cggaccccg 1080
 gcggtgtgcg tggcgactgc gctgccccta ggagcaagcc acggggccag aggggcaaaa 1140
 tgtccaggtc cccgctggg aaggacacac tataccctat ggcaagccag ggtgggcgac 1200
 ttcccatgga tcgggtggag gggggtatct ttcaggatcg gcgggcggtc taggggaaca 1260
 attcgtggtg gcgatgattt gcatagcgcg ggtcttgga tgcgcgcggt tccgagccag 1320
 cctcgcacag ctcgcttccg gagctgcgag ctcaggtttc ccccccgat ccccgggct 1380
 ttcctgcac cgctgagccc agcttggtgg gtgcactcga ccaacgccc acagggctgg 1440
 ggaatgtgac aggcagcagg ttcaccggg cttggggagg gggagtttcc gctttgacag 1500
 cattttcctt tgccgtctgc tgggtggattc ctattcccag tcggtaatcg cccgcagtg 1560
 ttgatctaag aaggtaaaga aaactagggt tccctgcaaa gagcctcccc caaatcggcg 1620
 gactccggat actttgagt gatttagaaa tttatgtaat ctttctcct tagtttattt 1680
 ttcacctct cctacagttt tctctgattt gctgttggtt cggggcaaga taaagcagcc 1740

agtagagagc gataataata gcggcgggaa atgaactgga gactggctga cagttcttaa	1800
cattttgtca tagatcccc cgaatgtccc aggctgtctc tgggtgggttt tagtaccgc	1860
cggcttcttg ggcaccgggg accagaagga acttggcagc tggcttagg ggtacagtta	1920
aaggcaggat gacagctatt ctctgtctca tctcagagcg ctgccgcccc ctcatgccgg	1980
tcgcgcaaag aacacagctt ttaaaaaaca cgtgccttct gcccatatag gtctgaaagt	2040
gatgaggaaa gtaatgcttc gcctattagc gagtttcagc ttttaaaatg atcccaagcg	2100
ttgctgagat gagaaagcgt ggcatncncc nnggggggtcc tcagccccac ccgcgccccat	2160
ggtgcaagtc tgcagggaca ggcccgggac agcactgccc acgctgctag attttccgca	2220
gaggatcgct gaagctgcct tcgt	2244

<210> 52
 <211> 2420
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 52

tctctctcct cgggatgagc agggagagcg cgcggagggtt cccgactccc tcgactacaa	60
ccaagaaaga ataattttca aagtgttcaa catccccgcc cccaagctcc ccaaaacaca	120
ggggcaggga acaccaaaac actcggctct cattaggaag atcacggctc tgaaaggaaa	180
tagtagacac gatacttcat ctcatctgga tttatgacca aaaaaacaaa aacaaaaacc	240
caaagagttc gcttgcattt tttccttcca aatctcgggt cggctcgaag gcagggaatc	300
taaaagaccg aggccgatgg aagagagcca gcggggcgag cgagcgggca gcctcccttt	360
ttgcctcccg gagttacca gaaggacagg ggaagggaag gaagaagagg cgaggaaaaa	420
gaggagggag ggaagcggag gccaggagcg acggagcaag gaaagcagtt tgcaagcgag	480
aaaagaggga aaaaacacag ccgcacgaat ccagagagat cacaagccgt acgcaagcag	540
cagcagaaag agcgagagcg cgagcgcgcg tcctctccgc ggtctggggc cagacagccc	600
ccagactagc ccgaatcacc cccaagcac tgtctcgtcc tctctgctcc ggccgcccc	660
taattcccct ctttctctc ctccacctc tttccaaaaa caaaacaac acaaggagg	720
gtggcaaaag cttccccaaa ccggccgatt cactcaaaga caacaataat aataataaat	780
acataacaat ctatatacta tgggtgggaga gacgtgggac taatcttcgg catttatattt	840
aacacctgac agctagaata aataaatata tacattttata tcaatagata cacatagaaa	900

acttgagacc aaagcatttg gcaagagcgg aaaaaaaaaag aattaaagg taaaataatg	960
atcatgagca gcggcggcgg cagcggcacc agcggcaaca gcggcggcgg cggcagtagc	1020
agcagcagcg gcggcagcaa cagcaataat cacctggtgt ccggcctttc ctagaaactt	1080
cttgcacac cacttctaag aaccccagtt ctaagaatca acagagctca attctcggaa	1140
tttgagcttc ggactttacc actgctacgt ggcaggggag gacttggtgt cagctctccg	1200
agatttttac tgcccctggc caaccaaag ccctcaaagc cacaagattt tttcactggc	1260
cggcatattt cgaggtcctc ataagcagag cgtctcggat ttggaggttc cggttcgagg	1320
ctcgaggggc ctgaagggtg ctctccctcc ccgggcccaa gacgatggta tggcctgctc	1380
cgccaccatc acgtgggctc ctctctgtg acgtcggcgc cttcgctgta gcaaagctcg	1440
gcctctggaa ttctgagaac taatttgcta ttcggtgaca taagaggggg agtgcgcttt	1500
gctttcccgg ggtctggggc taattccttc tttcttacc ataaactcag cagatcgagc	1560
taaatgcaca aaaggagcg agaggtttga accactggga aaagtatgtt atatatatag	1620
tagggttaga gaggcgagta agagaaaaat aaaataaaat aaacatcaca gctctttcca	1680
actagaatat taggcaccac gagaaaaata ttgccaagc agttttcggg gggttcattt	1740
gctttatattt tatttaggac aggggttttt gctgttggtc tgggtttttt tctttctggt	1800
gtggtggctt gggatttttg gtttctgtat tttgatggtt tatggatttt tgcttctgat	1860
tttttgccct ttgcaagttt gtggtgttac gtaaatcaca ggatcggcat cggttggatt	1920
ttttgtacg tgccttttct ttccctatct aatccctcaa gcgtttttaa gatgtattat	1980
ttcaatacta atactattga aagaagctta aatttttggc catatgtaac aatcccagcc	2040
cccacttttt tttttttttt ttcctttggt gcaattttct ttttcccct tggacttttg	2100
ctgaagtgtg tctctcctgc acttcagaga aatgttcaaa ggatttggtt tggtttggtt	2160
tgtttcttc caggacagca agtggtgggt ttaatctgtt attgttgact cttgggaaat	2220
ttcttggtgc aagaaacgtg tgtgtggggg ggagggtggg ggtggcgggg tggatatgtg	2280
gtgttttcta caaaattctg tgagccaaat acctgtttgt gttttgtttt ctcttaaggt	2340
cttgagattt ttgttttcga ggctcgtttc aaggctgttg taaaaaatc tcttcagtct	2400
gtgtttaaga gatcagccgg	2420

5
<210> 53
<211> 2344
<212> ADN
<213> Homo Sapiens
<400> 53

gcctggcaca ctcaagactc ccacggaggt tcagttccac actccccctcc accctcccag	60
gctggtttct ccctgctgcc gacgcgtggg agcccagaga gcggcttccc gttcccgcgg	120
gatccctgga gaggtccgga gagccggccc ccgaaacgcg cccccctccc ccctcccccc	180
tctccccctt cctcttcgtc tctccggccc caccaccacc accgccacca cgccctcccc	240
caccaccccc cccaccccc accaccacca ccaccaccac caccaccacc ccgccggccg	300
gccccaggcc tcgacgccct gggtcccttc cggggtgggg cgggctgtcc caggggggct	360
caccgccatt catgaagggg tggagcctgc ctgcccgtgg gcctttacaa gggcggctgg	420
ctggctggct ggctgtccgg gcaggcctcc tggctgcacc tgccgcagtg cacagtccgg	480
ctgaggtgca cgggagcccc ccggcctctc tctgcccgcg tccgtccgtg aaattgcggc	540
cggggctcac cgcatggcc ctcccgacac cttcggacag caccctcccc gcggaagccc	600
ggggacgagg acggcgacgg agactcgttt ggaccccag ccaaagcgag gccctgcgag	660
cctgctttga gcggaacccg taccgggca tcgccaccag agaacggctg gcccaggcca	720
tcggcattcc ggagcccagg gtccagattt ggtttcagaa tgagaggtca cgccagctga	780
ggcagcaccc gcgggaatct cggccctggc ccgggagacg cggcccgcga gaaggccggc	840
gaaagcggac cgccgtcacc ggatcccaga ccgccctgct cctccgagcc ttgagaagg	900
atcgctttcc aggcacgcc gccgggagg agctggccag agagacgggc ctcccggagt	960
ccaggattca gatctggttt cagaatcgaa gggccaggcc ccgggacagg gtggcagggc	1020
gcccgcgcag gcaggcggcc tgtgcagcgc ggccccggc gggggtcacc ctgctccctc	1080
gtgggtcgcc ttcgcccaca ccggcgcgtg gggaacgggg cttcccgcac ccacgtgcc	1140
ctgcgcgcct ggggctctcc cacagggggc tttcgtgagc caggcagcga gggccgcccc	1200
cgcgctgcag ccagccagg ccgcgccggc agaggggatc tcccaacctg cccggcgcg	1260
cggggatttc gcctacgcc cccgggctcc tccggacggg gcgctctccc accctcaggc	1320
tcctcggtgg cctccgcacc cggggcaaaa gccgggagga ccgggacccg cagcgcgacg	1380
gcctgccggg cccctgcgcg gtggcacagc ctgggcccgc tcaagcgggg ccgcagggcc	1440

5
 <210> 54
 <211> 2366
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 54

tctccttctt ctctggcag aactgctcga tggccttgat catgcccagg cccatctcga	60
tgcagcagta ggcatggctg gcccggggct cgggacagcc cgccacgcag tagtaacagt	120
ctcccagggt gctgattttc tcacacttgg tctcctcaca caggcggctg aagcgaccga	180
acagatcggt caggagaccc accagggcgt gggcagactt gttggcactc atcttggtga	240
agcccacgat atctgcaaataaaaactga cttcttcgat ctgctgcac ttaaaagggc	300
ggaaggctat aggagctttt tggatggaag actttttctt cctgttcttg gggctcgagg	360
tggcatgcct cttgacagaa ttctcactct cctcatctcc ctgcttcatt aagtcacg	420
ctatgattct tggcatcacg gaatgaatca tcctctcttt gagggctttt tccacttcca	480

ggtccttccc gtgcataatg gattgcccc ccttgaggaa ggtgctcctg gacctcacct	540
gggacatgac gaacaggtgg accccgatgg cgtggatgca gccgtggagc agccccctgc	600
tcagcagctc ccagtgcagg gccccggctc cgggagagg gaagcaggct tcatcccgga	660
aatggtagcc aaaggtctcg aaaaggacag agtaggccac cccagacac aaactcaggt	720
acaaaggtaa gtgcatgacg gtatagagca aaaagagcac ttcgatgcac atggagaagc	780
tccccacttg agataagcaa gtatctgtgg gccgggctgt ggccgtaagg ttggagctgt	840
cgccgcgtcc tgagacaggc gtcaagacct ggaactgcgc agccagggtc agggcgaaca	900
ccagcagggt gagagccagc gaggtccacg cgtaatgccg ggcgtacagc ttggtgaagg	960
taaacagaaa gaagcccaca cacaccagga ggaagcacag cgcgggggcg accatgacga	1020
tcagtctgga tctcatgtgg accgcaaaat agatgctcca cagaaggcag gcgaagccga	1080
tgtagaagag cgcataccgg aaccggcgct gggctctgcgg gaagcagcgc tccaggcagg	1140
cctcctccag gttcaccgag tcgaacttgg ggtcccacca gcggctggag gccctctcga	1200
acagctgggg cagcttcttc tgcctgcga gccggcctcc gccgccact cgccggggga	1260
cgcccccgga gtccccagag ctgctgcagc tagaggagat gctgtatttg cagtgttgg	1320
ggtggctgtt ggaggacagc tgcttggggg tgatcttgac gcgcacgctg ttgctgtccc	1380
cgctggagtc gcagctcacc tcggtgctgt ggtgatgcag cagctgctgg tggggtgggg	1440
aagccatgtt gtcgagtcac ggggcctgcc ccggccgggg tcaccagtac ctgccagcaa	1500
aacggggaga gttagcggcg ctccaccta ggcatgcacg cctagaggcc cgggacctgc	1560
tcctgtccta aggggaggct ccagcacgcg acctggacag gcaccatctg ttcctgtggt	1620
tcccggtca gcggtgctcc caccgcccc accgccccca cttcgaggc gcacgagaac	1680
cgctcgggac ggacctagaa cgcccggggg tccccgccgc gtggccgccg tggctccggg	1740
accgctttgc tcgctgcct tccgcgcctc tcgccccgag ggtggcctcc gcgccgcgcg	1800
gcttctcctc ctgcgcgct cgcctcctcc agctgctggc ccggaggga gttcagacct	1860
tgagcgctcc cagccccgcg agccgcctgc gcacaaacaa ctccgctggc ggcgcggagc	1920
cctccatcct gcaggagccg cgctccgatg cgtcaaaggc ggcgcgcggc cgccccggg	1980
cccggaaccc gacccggagc agcgagcttc ggcgggcgcc cccggctcgc gctccccggc	2040
cgcccccgcc gctccgggcc ggccctgccc gcggcggcgg gcgctggggg tgggggcgcc	2100

ccgggctgcg agtgcgcgga gcccgtcggc gcggcccgtc tagtggggcc tgcttcccc	2160
cgagtgcgcc gccgctcccg ccgcggccgc agctgtcccg ggaccgagcg cgtggaacca	2220
cggacgcggg cccctcgccg ggcgggcggg cagacgctgc cgcagagccg ggctcccgcg	2280
acgccggccg ggacgcccgc ccgcccgcgc ccacgccggg ggccgcctcc ccgagctaga	2340
gatgcggccg ccgcccgcgc cgccgc	2366

<210> 55
 <211> 2264
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 55

gaccagcctg gccaacatgg taaaaccccg tctctactaa aaatacaaaa attagctggg	60
catggtggtg tgcgcctgta atcctagcta ctcgggaggc tgaagcagga gaatcgctg	120
aaccaggag gcgcaggttg cagtgggcca gagatcgcg c attgttctc cagcccgggc	180
gactctcagg ttaa atcgtg ttcgatataa aagtctatat cgatatagac ttttcgatat	240
aaaagtctat ctccctttga caggtctgat cgaccctcct tcctataaag acaaaagttg	300
tcttaacatc taagaggaac catattgcgg tgaaaggggt gctacgaatc ctgggtttta	360
gctcttgac tacgtctcag tgtgacattg gatcccaatt tcctcaccac caaagccaac	420
gggctattat aactccctta gaagtagctt taatccctaa agacaagact aaaaatatta	480
acagtgcttg agcctctgga accgaaccag cactggagtt ttgtttggtc gtccctctc	540
ttccccctca agattaacga tctggaggga attctggtga gttcgagttc tcgtaacttg	600
ttagggacta accagaagcc cggcgagcag ccagtaacac aatctctggg tattccttca	660
gcctcatcag tacatctctt cctacctcgc cttcctccgc tgcagcttct ttcaagtcca	720
catctgcgtc tccgtcagtt tcctctggga ttccatcggt gtcggtagcc cccgggtccc	780
cgggcacagc ggccgtctca tccgactccc ctgtctctcc acctttgtcg gagggcgact	840
cgtgggcatc gtccatcacg gataggattg gaggggagag gagatcgcg agatgcctga	900
ggcagaagct cggaaacccg agctgcacag gccaggatct tacttcctgt cgtcgcgcag	960
cgatgacatc acccctaccg ctctcctgag gggtcatttt gaggcgcgcg tagaggacta	1020
gaggactcat ttttaactttg gtttggcgac agtggggaagc gggaaaattg gacgtaaaga	1080

gctcagacta tggatcctcc tcgctaggaa accagcactt gtgaaggagc gcagttttgt	1140
ttactaaata acttttttct tttcgcctgt ctaaaaatgc aatgtcagtt aatcccttcg	1200
ttaaccctc agagtaaagt tgggggactg ggagaaaact cagttccgtt gtatggcggt	1260
gtcgtggaat gaggctcccc gggactggta aactttcagg caaggactca accttgata	1320
tttcaactgg cccgaaaccg cgggcctgtg tgtacataga attgctagca tttcccctcc	1380
attccgcaag caccttaaca acaaaaagtc atatagctcg agcagaattt atccaattca	1440
tttattcatc cacaactatt gactgcctac ttcgatttag aaacagtgct agtaccaggg	1500
aacaaaacac acatagtttc taccgaatta aatgattttt ttcagttcgc cagtactgaa	1560
gattgaggtt tgtttttaca agtctgacac ttttctatca gtttggttaa tctcattaaa	1620
actaagagga aagcctaaag agaggaaggt gtctcctttg aacgtttcac tttaatgaac	1680
tagttcacgt actgggagga tgaagtgggt aggatatttc tgttttaaaa ttttcttctc	1740
ttccctcatt gagatacgag ggggagggcg ttttattcac ctgggtatga ctaggtcccc	1800
gcacctatta catatttaat ttatgcgtgc tgaaagaatg gacttggaat ttaggtgcg	1860
cgttacattt atctctttgt ttctacgtg cctggacgaa ttaccgtatt tcctgtccca	1920
ggagctccca aaacctttgg ggaaggagcg cacttcggga ggcgcgtaca ggtgggcctg	1980
tttgtccctt tccacctgca taatgggggc ccacaaggcg ctgtcccat gccccgagag	2040
gcgtgtctcg gcacagcaaa gtccacctgc gctgggtccgc ggagccccgc ccagctaggt	2100
gagctagggg gcggggcgcg ggggcgcggt gacgcgtgac gccggatccc ggaagtgcg	2160
cgctcgtggg gaaaaggcag ggagggggtg gtgtccccag ccggtttggg ggggtgcgtt	2220
cccgagagcg gaaagtttgg gagcccgagc aggctcggct gcag	2264

<210> 56
 <211> 1334
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 56

gggcgccttg actctccctc caccctgcct cctcgggctc cactcgtctg cccctggact	60
cccgtctcct cctgtcctcc ggcttcccag agctccctcc ttatggcagc agcttcccgc	120
gtctccggcg cagcttctca gcggacgacc ctctcgctcc ggggctgagc ccagtccctg	180
gatgttgctg aaactctcga gatcatgcgc gggtttggtc gctgcttccc cgccgggtgc	240
cactgccacc gccgccgcct ctgctgccgc cgtccgcggg atgctcagta gcccgctgcc	300
cggccccgc gatcctgtgt tcctcggaag ccgtttgctg ctgcagagtt gcacgaacta	360
gtcatggtgc tgtgggagtc cccgcggcag tgcagcagct ggacactttg cgagggcttt	420
tgctggctgc tgctgctgcc cgtcatgcta ctcatcgtag cccgcccggg gaagctcgct	480
gctttcccta cctccttaag tgactgcaa acgcccaccg gctggaattg ctctggtaag	540
tccagaaccc ccgtccccga ccctttaact ccgcagaaga acacgcgtat ccagcacaga	600
ccagcctacc ctacgcgcc tcctcagccc ctacctcct actgccctag acccctaata	660
ccaccacct ctatccagag aaacaagggg aactgttgca ggcccggggg tgagggggtgg	720
ttctgggatg ggcagaaagt gcaggtgtag caggaaacct ttgcatgctt gcgcttacat	780
tggagctgcg aggattttga gaaatattaa acgggatggg tttctgggtt cactgttttg	840
aaagagcacc aatcctaggg gaaacactga aacagaagct ttgtcatcat taaagaaaaa	900
agtcttacta ggatgaggaa gaaataactt tatgagaaag aatgagcgag aaagcaataa	960
atcaaattgt gactgcaggg gaatcgctga ttcttgcaa aggtgccatg aggtcgact	1020
ggtctcccgt tgaagaccag gtcacacaga ttctagagga gctgggtttc aatagaattt	1080
ctctctctct ctctctctct ctctctctct atctctctct ctctctcatt cccttctctc	1140
ctaggcggca aaagacattg gttttgcagt ccagatatgc ccctctcttt gttccctaa	1200
gcttcaaggt agtacagggg agttgagaaa aagaacactt tgcgggtctc ccaggccgga	1260
gtgggcatga ctgaggctgg tcaggctcca tgtaggcgag ccgagggcgg aacccgactt	1320
cagtgggcgc tgac	1334

5 <210> 57
 <211> 2501
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

<400> 57

tctttgaaaa ttgctaataa aaactcgctg gttttacggc tcagggggca tcacggaacc	60
tgccggacatg tgatgtctcc cctggacacc cggctttaaa atgtctctct tttgtactct	120
ttccctttat ttctcaggcc agccgacact tagggaaaat aggaaaggac ccacgtgaaa	180
tattgggggc tgaatttccc ccgataataa gtctcttaaa aaagactttt aaatgaaatt	240

tctttgtttt ttaactttta tttctgtttt gggggtacat gtgaaggttt gttacataag	300
taaactcgtg tcttcggtgt ttgttgtaga gaatatttca tcacccaggt attatgccga	360
gtacccaata gttctctttt ctgctcctct ccttcctccc atcctgcacc ctggagtcaa	420
ccacagtgtc tggtgtttcc ttgtttgtgt tataagttct catcatttag ctccccactta	480
caagtgagaa catccagtat ttggatttct gttcctgcat tagtttgcta aggataatag	540
cctctagctc catccatgtc ccacaaaaga catgatctag ttcttttttaa tggctgcatt	600
aaatgaagtt ttaaagatac aacataaaca ccaacctctt cccaccaca aaaatccctt	660
gctgaatttg attacactta aattaacgag ttttgtttca tgaaagactc cttggacaaa	720
cttgacagtt gatggaatag gagaagctgt ctgtcatgtc taaagccaac aagagatcaa	780
tatctagaat aaatggagat ctgcaaatca acagaaagta ggcagcaaag ccaaagaaaa	840
tagcctaagg cacagccact aaaaggaacg tgatcatgtc ctttgcaggg acatgggtgg	900
agctggaagc cgtagcctc agcaaactca cacaggaaca gaaaaccagc gagaccgcat	960
ggtctcactt ataagtggga gctgaacaat gagaacacat ggtcacatgg cggcgatcaa	1020
cacacactgg tgcctgttga gcggggtgct ggggagggag agtaccagga agaatagcta	1080
agggatactg ggcttaatac ctgggtgatg ggatgatctg tacagcaaac catcatggcg	1140
cacacaccta tgtaacaaac ctgcacatcc tctacatgta cccagaact tcaaataaaa	1200
gttgacggc caggcgtggt ggctcacgcc tgtaatccca gcactcttgg gaagccgagg	1260
cgtgcagatc acctaaggtc aggagttcga gaccagcccg gccaacatgg tgaaaccccg	1320
tctctactaa aaatacaaaa atcagccaga tgtggcacgc cacctataat tccacctact	1380
cgggaggctg aagcagaatt gcttgaaccc gagagcggag gttgcagtga gccgccgaga	1440
tcgcgccact gcactccagc ctggggccaca gcgtgagact acgtcataaa ataaaataaa	1500
ataacacaaa ataaaataaa ataaaataaa ataaaataaa ataaaataaa ataaaataaa	1560
aaaataaaat aaaataaaat aaaataaaat aaagcaattt ctttcctct aagcggcctc	1620
caccctctc ccctgccctg tgaagcgggt gtgcaagctc cgggatcgca gcggtcttag	1680
ggaatttccc ccgcgatgt cccggcgcg cagttcgctg cgcacacttc gctgcggtcc	1740
tcttcctgct gtctgtttac tccctaggcc ccgctgggac ctgggaaaga gggaaaggct	1800
tccccggcca gctgcgcggc gactccgggg actccagggc gccctctgc ggccgacgcc	1860

cggggtgcag cggccgccgg ggctggggcc ggcgggagtc cgcgggaccc tccagaagag	1920
cggccggcgc cgtgactcag cactggggcg gagcggggcg ggaccaccct tataaggctc	1980
ggaggccgcg aggcttcgct ggagtttcgc cgccgcagtc ttcgccacca gtgagtacgc	2040
gcggcccgcg tccccgggga tggggctcag agctcccagc atggggccaa cccgcagcat	2100
caggccccggg ctcccggcag gctcctcgcc cacctcgaga cccgggacgg gggcctaggg	2160
gaccaggac gtccccagtg ccgttagcgg ctttcagggg gcccgagcg cctcggggag	2220
ggatgggacc ccgggggchg ggaggggggg cagactgcgc tcaccgcgcc ttggcatcct	2280
ccccgggct ccagcaaact tttctttgtt cgctgcagtg ccgccctaca ccgtggtcta	2340
tttcccagtt cgaggtagga gcatgtgtct ggcagggaag ggaggcaggg gctggggctg	2400
cagcccacag cccctcgccc acccgagag atccgaacct ccttatccct ccgtcgtgtg	2460
gctttttaccc cgggcctcct tcctgttccc cgcctctccc g	2501

<210> 58
 <211> 2327
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 58

5

ccccccaccc cccccaccgc cacccttgcc tccggggccac tgcccctctc tgcaagcttt	60
gtccgctgga ctccgttgcc cttgcgcggc cgccccatca ctcacgcttg actggaggaa	120
ataaaattgg cgttggcttt ttaattccaa gcttcgtgct tgattggggg aggggttatt	180
taggtatttt ttttttcaaa cagaagaaat ttaggtacta attgtaaaca ccccgttgct	240
cttcttgaaa gtatgtatca tattagccga ggccttgag acacacggcc tattactcat	300
ttccagcctc taggcaaaga attctatgga gatccaccag taaaaccaga tttcttaagg	360
gaaattacca ggacgtcttc agactctctt caagggatat tactggttgt cgattacact	420
tgagcacact cttctctagc ccaccctac cattttattt tgggatcacc ctaaggaaat	480
tagccatttg cagaaagctt gaaatccga aaggagaggc acaacctagg gtaaaagaga	540
ccgagtgaag cttttcagat tgattgtctc cactggggcc acttttcata aggtcgggag	600
tggagaggag tgtctgcaga agagagacta cctttaaagg ggctctcccg aactcaggag	660
gtgaggggga cttcctagag ttgtcaccac ctgtaggtgg atttgtcatc actatgtagt	720
gtctcctggg gagccagcct gttctcccca gagtccccct caggtactgt cccagagttc	780

aggggagcct ttagcgcttt ctccgtttgc cctgagggta ttgcatgtac aaaagctcct	840
tcacgcgcgc gcgcacacat agacatccag cgggtttgga gtgtaccctt gtttatttgt	900
caccacgtgg taaaccccag atttggaagt catcactatg cgggcgcgca tcaggatcca	960
ggggagactg tgtgggggtg ggactgcgca caaacacagg ggccgcacgg aagccttgca	1020
tattttaaag tgtaacctga gccttcgcgg tttcagcttc acttaaaaca tgcaaattct	1080
tgaattgaa aaatctgaaa aacttcgaa gagttctatc tgaataaatc caaatccatt	1140
gggagtcgct ttgaggagac aaaacgcaca gcgatttggg gtgagggata tttgtgggga	1200
ggcaggacgt gctggattgg gtttccaggg tcaaggtgtc tctgggcctt cgacgatagc	1260
cttagcgcag agcagggaag tggcaccgct aggcagcaag ctgagttgct ctacttttgt	1320
gacccatgag ccagtcctga ggctctggct tcagggccta gtttccattt atgccgcgtt	1380
tttgagagtc taatactgtg tctggcacat ggtaggtgct cactgaatag tcgtggtatg	1440
aatgaatgaa cgaatgaatg aatgaatgaa tgaatgaata taagtttaat gggggaaacc	1500
cgggcctcct aataaaggta ggggctgggg gatacctagg ggcttcccca ggaggatttc	1560
ttttttcatc atcccacccc tgggagaaaag gtccacgcag gatggtcgct tcccccttgc	1620
tgagagtttt gccttcagcc tatctgggcc gctggaaaag aggagaagaa taaacaagag	1680
acaagcaact actcccctac cggcggttccg tccttgtcct cactgccaaa tccactccaa	1740
agccgaggat ggtgagactg tgaagttgca aagaaacaca gagcccaccc ccttaaagaa	1800
ttacgatata tttaaagttt gcctctttca ggtttctctc cttggctcct gcccctttcc	1860
cctcccggtc ctttgtcctt gactgaacct catgggacag agaacctcct gtcccccacg	1920
aggcaaggcg cgaaccgcga gagatctggg gtgccctttg gttccctgcg ctgccctgga	1980
ggcgtccata gaggcctttg ccgccaagga cagcaattgt tttattttcg atggttgctc	2040
gccaggcctg cgggtcgcgg gccacccag ccgtcgaact ttccagtcgt tatcagcgct	2100
gctcctaact taatggaata atgcaaatta tagcctgccc agctgacacg tccctgcgaa	2160
tgcgccgggg ctgagctctg gccagccgct ctctcgacgt cctggacggc cggagggaat	2220
gaagctctga attgtgacaa aagtgggggg ggggcacccc aaattctcaa agcaatgttc	2280
ttttttttt ctttttctt aagcaattga gccttaccaa atgtcgg	2327

5
<210> 59
<211> 2494
<212> ADN
<213> Homo Sapiens
<400> 59

tttctatgaa gttacaaagc tgcaatcccg ttctcatgtg cagcaccaca ggttttgctt	60
tcaaatatct gcaggtgcat cctcctgcac tcgttaaact aagggttttc cttttctgtg	120
ctagaccgcg ttttacgacc acgctctcca cctgattcac agaaaggggt ctacgaccgt	180
caggtcaccg ccgcctttgt actttattgg ggagtcgaag gcctcagcgc tgctcgcgat	240
ttccctaagg tggtcgggaa ggtcccaacc acgttcttct gtaaaccaga taaggaaggc	300
ctggggattc cggccgcgga aaggcacaga ggaggtgaac gctccggatg cccaagtga	360
gcacttgtag gcggattcgg aaactcgtgc tcttgagccg gaggcggagc cccagactc	420
agaccgaccc cccagaaccg ggccggccttg cccgaggcat gaaggctttc taggcccgt	480
tctaaaagct gtgtacaatg gagactcctg gaataggcac atatctctac tgtaatcaga	540
acgagatgta acatctaaga cgcagggcag ggctctggca aagacacgct gggggaacgt	600
gaaagaaagg gccaaaacta cgcagctggg cctcagagac caaagactac gacccccagc	660
attcaatgca gtgaaccctt aggacgttgc atgccgggag ctgtagtttc tcaccaccgc	720
caccccccg ccccccgcc atctgaaagg gttctagggg atttgcaacc tctctcgtgt	780
gtttcttctt tccgagaagc gccgccacac gagaaagctg gccgcgaaag tcgtgctgga	840
atcacttcca acgaaacccc aggcatagat gggaaagggg gaagaacacg ttgccatggc	900
taccgtttcc ccggtcacgg aataaacgct ctctaggatc cggaagtagt tccgccgcga	960
cctctctaaa aggatggatg tgttctctgc ttacattcat tggacgtttt cccttagagg	1020
ccaaggccgc ccaggcaaag gggcgggtccc acgtgtgagg ggcccgcgga gccatttgat	1080
tggagaaaag ctgcaaacc tgaccaatcg gaaggagcca cgcttcgggc atcggtcacc	1140
gcacctggac agctccgatt ggtggacttc cgccccctc acgaatcctc attgggtgcc	1200
gtgggtgctg ggtgcggcgc gattgggtggg ttcattgttc ccgtccccg cccgcgagaa	1260
gtgggggtga aaagcggccc gacctgcttg ggggtgtagtg ggccggaccgc gcggctggag	1320
gtgtgaggat ccgaaccag ggggtggaggc ggctcctgcg atcgaagggg acttgagact	1380
caccggccgc acgccatgag ggccctgtgg gtgctgggcc tctgctgcgt cctgctgacc	1440

ttcgggtgagt gattctggag gagcagacgt cccccctcca cacacgcggc cgcttctcga	1500
aggtcctggg ggcgttgaac gtgggagggg ggatcccggg gcctgcggtg ggccaaggga	1560
cgtcaccatt cctcгааага gggcaaggga attacgttta ttctcttctt cctctggaaa	1620
taaaaaaaga gagcaacatc atctaactgc cctacagatc taatagtatc tcgcccggag	1680
gtctcagcga cctcgggggtg gggcctctct gaggctctgg ctccccggg agctgtgcga	1740
gccccctccc cctccccgcc cggaggactt tttcggccac cgcaaccttc ggccatccca	1800
gctttcccggt cccctaattc cccagactcc gactcctcgc aagcccgtgt cccttcttag	1860
atgctggcct cgggagcgtg aggcctgggg ccagcggaat ggcaagtgtca gcgtgtttga	1920
ttcagttttg ctggagttcg gttcttaaca tttctcccc ttctcatgcc tctgggctca	1980
atttcagttc ccctcgccag aggttgcata aatcctatct gcattctgac ctgtgctaac	2040
gaaggccgaa gttttggctt gatcagttgg gaggccttgg ctcggcctgc gcgcaacacg	2100
tgtgggtgta gaagaggcct ggtatcagtc tgcttaacgt tatttataaa tgatcggaga	2160
cacactgttt agaagtgggtg actgcctccg tatttcagga tctactggag acctcagcat	2220
ctgaacttaa atagatgttc tgtcttggct ttacctttgg tattttaaacc agggaaatgca	2280
ctctttcatc cccacctccc ttagttacca actgaatttt gcaacccta cccttccta	2340
tttgatcatc ctcttggag aagtgtgatg ttgaagagtt tgcccgtgtt aaatcttcag	2400
ggtcgggtcag agctgacgat gaagttgatg tggatggtac agtagaagag gatctgggta	2460
aaagtagaga aggatcaagg acggatgatg aagt	2494

<210> 60
 <211> 2497
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

 <400> 60

tgaagactgt gtggagtggg aggtctgtgc ctatTTTTct cattcattgg ggaatgggct	60
gagtggcttg gggcaaagtg ggactcaggg gctctgcca gtccttactg caggctaagc	120
cctcccttgc ggccaagagc cactgggccc tccacctccc tctggcttct acccgcat	180
ctagatggtt tcatggtgac tcagaggagg atgcactcgg gcgtcccttt tgaggatggc	240
tgacgggacc atccagggac tgagccgagg tgcatatata gccacggatt tgggtgttgt	300
tagacacaga aggggtgtgta gcaaagtgag cccacgcat gcgtagactc ttccctcggc	360

ttctgctctc catggaaaca caactgatca catcatgatt gatcacggta gccctctagg	420
gctttctttc ttttcttttt ttttttttcc agaagtcata aagggatata gaatatactc	480
aaagaccacc tcatgctttt agtggagagg caaaaaaggt tcgctccgga atggggaagc	540
ggctgcgccc tggacggaga ggggcgggga cttcgcgact gcaggcggag ggaggcgggg	600
tgtcgtggc gcaggcggg acagggagac accgccgcca ctgagtattc ctatgcaagt	660
ttcttcatct tcctgtgcat cagtgtttac actggggtaa tgataaatgc tgtgttgaaa	720
aattatttga tggggccatg gaaggaacgg aaggaacggc gtcctggccc gctcggggcc	780
cgcgcacgcc gccaccaagc cgcgggggcg ggtcggaggg gagagttgag tcagccaggc	840
cgctgtcaga tgacgagccc ggggcgtgac ggggtggagc atccccaaaa aagtgcagtc	900
ctaggatccc gcccagtgt tccctgcgag cggcgggccc ggctgggcag ctttataaac	960
agccgtggtg tgagcctcga aggggaacct cagcgcctcc tgtccacgga gctccaggtc	1020
tacaatggca gcggccgcca gcccgcgtt ctttctgtgc ctcccgttc tgcacctgct	1080
gtctggctgg tcccgggcag gatgggtcgg tgagttcggg gatgtagcct aagcagggcg	1140
ggggccaaac ctgggaggtt gtggactgca gcgggtttca gaggagggga ggcttctgga	1200
aggaccggcg cgatctccct gaacgaacat cgcggtctcc ccgaacgtcg cggctccctcc	1260
gaacgtcgcg gtctccccga acatcgcggt gccccgaac atcgctgtct ccccgaaacat	1320
cgcgatctcc ccgaacatcg tgatctcccc agacatgccc agctgaaggc actcagttcc	1380
cctcgggtggc tcctttccgc cgggtccgct tcctgcggct gctgcttgcc cctcaggcca	1440
ggagggtttct ggaaggaccg gtgctgtctc cccgaacatc gtgggtctccc cgaacatcgc	1500
ggcctctccg aacatcgcgc tctctccgag caacgcgatc tccccgaaca tcgcggtctc	1560
cccgaaaatc gcgatctccc cgaacattgc catctcaccg aacatcgcga tctcgccgaa	1620
catgcccggc tgaaggcact cagttccct cgcgggtcc tttccgccgg gtctgattcc	1680
tgcggtgct gcttgccccg caggccagga ggcttctggt agcaccggcg cgatgcccc	1740
gaacatcgcg ttctaccca acatcgcgat ccctccgaac atcgtgatcc cccccgaaca	1800
tcgccgtccc cccgagtaac gcggtctccc cgaacatcgc ggtccccccg aacatcgcgg	1860
tacccccgaa catcgccgtc tccccgtaca ttgcgatccc ccgaaacatt gcgatctccc	1920
cgaacatcgc gatctcgccg aacatgcccc gctgaaggca ctcagttccc ctccgcggt	1980

ccttttctcc ggggtccgctt cctgcggctg ctgcttgccc cataggccag gaggcttctg	2040
ggtggaccag cgcgatctcc ccgaatatcg cgggtctaccc gaacatcgcg gcctccccga	2100
acatcgcggt ctccccgaac atcgcgatcc cccagaacat cgcggcctcc ccgaacatcg	2160
cgggtctcccc gaacatcgcg atccccaga acatcgcggt ctaccgaac atcgcggcct	2220
ccccgaacat cgcggtctcc ccgaacatcg cgatccccca gaacatcgcg gtctccccga	2280
acatcgctgt ctccccgaac gtgcctggct gaaggcactc agttcccctc cggggctcct	2340
ttccgccgag tccgcttcct gcagctgctg ctagcaccgc agtccagggg gagtgtcaaa	2400
gaaggctgaa aaggaattgc aggaggggtgg agggaccaaaggctacaga gggcaaggta	2460
gggcgggggat ccctggtgca gacccgcagc cccactg	2497

<210> 61
 <211> 2455
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

<400> 61

ggaccctcca ttccggctgc agcttcccgc gcagtgagaa ggcagcggtc cctgagagcc	60
cagcagtgcc ctgggagcct gcagaacgca ggggcggatt ccgcgtcgca ctggccgtca	120
aggggcggcc gcggagggaa ggggtgggtc ggtgggtctg acagcgggtc tgcgtaggcg	180
gcagcgtctg tccctcccag cctctcgctc cgcgccatgg gcgggccccg ggctctgctg	240
gccgcactct gggcgctgga agccgccggg accgccgcgc ttcgcatcgg agccttcaac	300
attcagagct tcggtgacag caaagtgtcg gaccccgtt gcggcagcat catcgcgaaag	360
gtggggcccc ggccggggcg gggcggcggt taggggtgct gaccgcgtg acccccgcac	420
ccgccgctcc tccccagatc ctggctggct atgacctcgc gctggtgcag gaggtgcgag	480
accagacct cagcgccgtg tccgcgctca tggagcagat caacaggtgt ggtgggcagg	540
gcccctcgtc gcgaccccc gccgggatct cggcccggcg cggcgccccg accctgagcg	600
ggcccctgtc tccacagcgt gtccgagcac gagtacagct ttgtgagcag ccagcccctg	660
ggccgggacc agtacaagga gatgtacctg ttcgtgtaca ggtgaggggc gggccgcagg	720
gaggggcgcg cggggccgca ggtcgggggc tcagcgggtc ctccccatct cctaggaaaag	780
acgcggtgtc ggtcgtggac acctacctgt acccagaccc cgaggacgtc ttcagccgcg	840

agcccttcgt ggtcaagttc tcggcccccgc gcaccggtga gcggggcccccgc cccctcccct 900
 cccgccgagc tctgacgccc ccaccccttc ccgcagcagc acagaacctg gtgctgatcc 960
 cgctgcacgc ggcgccgcat caagccgtgg cggagatcga cgcgctctac gacgtgtacc 1020
 tggacgtgat cgacaagtgg ggcaccgacg taagcccacc cctcggtccc ggggtccctg 1080
 caggcgcgcc ccgggggtct gggtcatgag ggcgggacct cgacggctcc tgcggcggct 1140
 cagacacggc tccgcggcgc ccgcaggaca tgctgttcct gggcgacttc aacgccgact 1200
 gcagctatgt gcgggcgcag gactgggccg ccatccgtct gaggagcagt gaggtcttca 1260
 agtggctcat ccctgacagc gccgacacca cgggtgggcaa ctcagactgc gcctacgacc 1320
 gcattgtggc ctgtggcgcc cgcctgcgc ggagcctgaa gcccagtcg gccaccgtgc 1380
 acgacttcca ggaggaattc ggcctggacc agactcaggc gagtgggccg tggggcgggtg 1440
 ctggtcttgg gtccccaccg cccgggcgca cgcaggcagc agggagggtc cagcgcccaa 1500
 ggcaggggcca cctcagcttc ctccctgcac cagggtcgt ttccaaggac cctggagagc 1560
 ccggcccacc ccatgtggag ctctgggcag gcagggtacc ttgcctttcc ctcaaagggc 1620
 caatggtgac accctctgcc ccggcccctg cccctgcccc accgcaggca gcagcagggg 1680
 tgggcaccca ggcctcaccg gccctccca tccctgtggg tggggtgcac ttttcccctg 1740
 aggttcactc tgtccccaca ggctcttgcc atcagcgacc actttccagt ggaggtgacc 1800
 ctcaagttcc accgatgact cgaggcctgg ctggggcatg ccacctgcag accctggctc 1860
 tgaggaatgg cccaacagtg gcccttcag ggtggcagcc acccttcagt gaggcccaa 1920
 ggcagagtcg gctgggcgtg gaccaggggc catggacacg tgatgtgctg ctctgtacct 1980
 ccgttcccca tctgtgggac gggctgcac cagcgacctc atggggtgtt gtgagcccca 2040
 tgaggggtgc agggggcact gcccggcaga tgtctgctca ataaatgagc tgctcccggt 2100
 cgggccccac agcttggtc ccaggcctct gtccttcctc aggaccagc ctcagctcct 2160
 taggggcagc catggcctgg gctgcccacc ccatgtcctg gtgggacgtg gctgcccccg 2220
 gagcctgctg gcccagaag gcagctcagg gatgctcctt gctcatcctc tgttgaaact 2280
 aaaaacgctc ccaggagcct gtactgtgag cacagctggg acagggatgg cgccaacaca 2340
 ccagcctcct gggccctcgg ggctctcaga acagctctcc ccaggccac cccgcagccc 2400
 ccattccagg gccctgcagg ggcccccagg cacttgtctg tctcaagagc ccggt 2455

5
<210> 62
<211> 2738
<212> ADN
<213> Homo Sapiens
<400> 62

tgtattgttg agggtcaccg accaccgaga atcaggttca gttctcagag gaagcgccag	60
aggaggggga ggggtgggcga gggctctcggg gtgggtggggg tgccggcccc agcatgtgga	120
ggcgacagga tccgtaagac cccacgcgcc gccggggcag gaccgcacag ggccgccatt	180
cactcacttg gggcgtccct aatgggcact cgtgcattcc agctcgtgcg gtgagcgcac	240
gcacgccgcc gctgccgcgt tcacacggcc ccccaaagtc gggggaggggg tcgtggagcg	300
aaggagctgt aggcagattt tctttctctt tccgagctgg gaaaagggcc agccccgtgc	360
cctgcacgcc tggctctgct ttgcagcttg ccgggtgagcc aagagccggt agagcagagg	420
aggcgcacgg ttcgggtcgt gtcaccattt cttggcttgc tgacctggcc aggagctggg	480
gatggcggca gcaccgcgga ggtacgcttt gcgctgccct cacgctccct tccgaaagca	540
gtgccccag ggggaaagtt cgcaatgcca tttgtctcgc cggcaaagtt ctgggatgtc	600
gggcatcttt tgaggagggg gaagacgcgg cacccttact gaggccggca ggccaggaag	660
agaagttctc cgggcgcagg gcgcagccca gctccgggga ccctctgggc ctcccgcgtg	720
ccggccggga tgaagcgcgc tttgcaccgg acccgggatt cgggggcggg ggctggcgct	780
ggcagcgtca gacgtgctt catttcccct cgaccctggg gaggacagca acaagtcctg	840
ccccagccat ttcacaccc tgctagcacg tgcagattcc gggccctcgg agcccggcgc	900
ggacctcgcc ttgcctcgcg cttccctttg cacgtcccgt gccatcccaa gagtttgcgt	960
ggccctgggt gggcgcctgg ctcccggcga aacgcctggg gcgcgccgcg tgggtgcacg	1020
gtgtcctctc ccagtagctc ccggctgcgg gggcacatgc acttacctgt attctgcagg	1080
gacaggcggc ctttctgctg ggagctcctg tcttggggac cctcgggtgg gttggtggcg	1140
tcggtcccc gcgccgggtc aaagggtggc aacaccaaag ccagggtcat gaactggccc	1200
agccgctcgg cacacatggg tcttgggtatt aacctcccgt cgggagacct ggatcctttg	1260
tgctcccctc ttctcctcc tcctcttcct ctttcgccgc ttcccctcct cctcccactc	1320
ttcctttttg ctgcctttt ccctcctcct cgcggccgcg gctcggatag aggttaccca	1380
gcgccctccc gtagctctcc ggagagcatg tgaccaggcc gttagcagcg ccgcgagtgc	1440

ccggcaatgg cagggatggt gcctcaaata tccctggaag ctctggtgtc acttgaatga	1500
aggagtcgag caggtgttgt cccggcggct ggaccaatcc gagaccccgg cccttttgac	1560
aacacggccg ggaggcgggg cctgcgctca actactacag gaggaagccg agcgccgctg	1620
ggagcgccgg acaaagttgc cgacctggcg gcggccacgc gtttgcgtgc gtgtgtatga	1680
gtgtgtgtga gcgcggccgg agatgcgtgc gcgtgtgcgg gtgctccagg gcaatggctc	1740
aaaggactgt acaatataag agcgaatcca agctccagtt gctgttaaag ggggacgggtg	1800
tgctctggga cagtgtccct ggggcccctg gctcgcgtca caccacatc gggttgggaa	1860
agtttcctct ttcgccggtt tggaattcag tgagattccc agcccagagg acttgataaa	1920
ttgaagcagt ttcctaggca caatgatgct gtgggccaac tgagcacaca tgggaattcc	1980
tggccttgtg acactttgca ttaaaaagaa ccccacgatt gaagatagga gcagaagcac	2040
tagatacagt atttggctctg agcaactgcc ctatcttccc gctttggtgg gccgtgcaac	2100
acctggagtg tcgtttctcg tctttcccct aatccagacg cattccaggc tgggctgcag	2160
ggatccaggt gacagtcagg acttgcacga tttccaggag ggtggcaggg aggcccaagg	2220
cagccctgag tcagcccgcc gcggagcatc gcgtgcccgg aggccagagc ttgaaaggca	2280
actttacgcg tctccaaaca cactcctgca ttttctcaaa gcgctgctcg ccaccccgct	2340
ccgggttccc ttttactctc cagtcacccg atggaagtgg tgagaacaaa aacaaagaca	2400
aaaaagctaa atccgggggaa gttatctcca tctcctccct tttcttgttc ggccccctcc	2460
ccaagaaccg ccgggtcggg atagcccccg gctactttct caccggccc gtggagggaa	2520
ggagaaagtt gggcgccgct tggagcgcct cttcccctgc tgtgtgtgta cgtgtgcacg	2580
ctcacgtctc ccccgcgccg gggccgggga caggaaactgc tctcgggtccc gtcacccac	2640
ggcgcagctc ggggggctcg cagggtggg ggagggcggg gacacgagcg ccgcgccccaa	2700
gcgccccagg gcacgcaccc ggcgttggcg cgcactcg	2738

<210> 63
 <211> 2401
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

<400> 63

gcggcaggcg aggcggggtg caggtgtgag tggggtggga ggaaggggaa aggatcgggg	60
tcgccgcagc ctttctggtc agtttcgctg ggttttgtca gttccgtttg agaccgaggc	120
gcacggacta gcggccgcca gcacctcaca ggtggaggac acctcttgcg ccccaaggtc	180
aatgtcatcc cgatgggtcc cgtgccgtcc tgactctccc tgacctaat ctttggttat	240
gactttctca ctttctgggc ttgcctctg ccagctttcg ccgacgtcg cttcccgcc	300
gcccgccgg gccttcctac ccgtctctc cctccctgg ccgacggtc cactgaggc	360
aaaaacaaac agccctgagg gcacttcaag gagcgtgcag tggccccgac ggtactctcg	420
gggggataaa agaggtggcc agccacgccg tcggcccccg gccgaataat gggcgcgag	480
cagattgcca gggggcactt gaaactcgag gggagggaaa tacttgagcg cggtcctcc	540
ccgcgaggac gcacgacgca gcctcgcgga tcgtcccttg ttcgctctt tcatgcaact	600
ctccttttgt gtggaattat ctaaaggga gatccctggc agctttatgc taatgcgccg	660
aacaaaggca acggcccgcg ggcgggaggc ccggaagggtg cctggggccg ggccgggcgg	720
ggtggcggcc aggcgggctg cgctgtctc tcgcgtgcc ctgggactga cacaacaacc	780
cctattcct gcaaatacaa agcctctcac cggctcgggt cggcgccacc cggcgaggc	840
aggcgctggg cctccgggc ggcgggcact gcagcggtaa cgcacggttc ctgccggtg	900
tggctcgggg gactgagggc cgggagtggg ggcttctgtg aagccagaag agaagtctgc	960
agcagagtgg tgatgagggg cgctgacacc tcaccccaa cgccgacgtc tccaaacgcg	1020
ataccctctg cggggtgaga atgcgggccc gcccggtcc tcccgtgagg ccagggcctc	1080
ctgttctcct agacacccca aggagccaac tcctccgcag aagttccccg cttctgctct	1140
tatttccaag cttcgcgctt tctacaaact ccctgttgcc ttgactttga tttccagccg	1200
tggtgagggt cagagtgaac cccggcgcg ccccgacgg catccccga caccaggata	1260
ggagaaattg gagggcctgg ggcctcgggc tccgcagtcg tcggagggaag aaccaccgc	1320
ggggtccgca agggaaagtg aagaggcccg ggatttttcc aaagcgtgg ccaggacccc	1380
gaaggaaggg gaggagtcac ctgaagccgg ggaaggcccc ttgggtgctc tgccttgat	1440
ccttatgttc actgactttc gcgaagcccc cctggagggg ggcaaatccg cgctgtttcc	1500
cccaacttaa cttcacgcgg ccattctcc gaatcgctg cgccaaggcc ggcgtcgggg	1560
gcgcactgtg atggcgctt gctcttcca ggcgaagaca aatatctcga cccgatgtcc	1620
ccatgcatgc ggggtgcacag gttctgagaa aatcacgcag aaggcggctg cgatccacgg	1680

cccgggctgg gctacacctg cttggaggtc gctgggtgtgt gcgtgcgcgc gtgcgcagcc	1740
taactccttc cagccccggg tgggtgaaatt agtttccaat actagtacct ttcaagtttc	1800
catttatattt gactgtaccc gtctgaaagc agatttcatt tacgctagca agactggaag	1860
ccacaaataa agaaaaagaa acggattcat tgaatctcag tatctcagta gcgtttaata	1920
gattcccttg gctaaattca gagccctgtt tgaattcact cacgcaggag ttgttttggt	1980
ttttttgttg gtagagggtgc cggtttccca tccccacggc ttattttacaa ttatgggtgt	2040
tgttatatttt aaaggattca caagggtgact aactctctgt tatctgttga atggaaggag	2100
tgttacatat gcaagaccga atggggcagg ccgagcccc gccctatgct attctacaat	2160
ccagatggga ttcgtgatta gaaaataaaa ttggccaaag ctgtctcgga atccttttcc	2220
cacttctaatt ttcattcagca ctattaatca gagctcaaaa gagcaaggaa ataacatcag	2280
ttacttttag atagaaatat gtttataaat tttagataaa ctcatTTTTaa gatttctaac	2340
ttttgggggag actagcactc accacagcat ttttaaaact aggggtgagac ttttcaaat	2400
a	2401

<210> 64
 <211> 2476
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 64

aattactagg aggctggggg aaaagagggg aaaaacgggt aaggaagggt gcaaagtta	60
agatgccaaa caggaacca accgaagtcc gaagtgaat acagcctcct ctggcccaac	120
tgtcatgcaa acaacttcta agcatcttca gatgtaaaga aaaacagtca ttgtgcacag	180
gcgttagctg aatgttcgag agttggatga atggggaaga cttgttatac acctagtgg	240
gggtggattt cactaggctg cagcctccac acagcttttc tttgctgcac tgcagaggcg	300
ccatcttctc cgtcttaatc ttcactcaat tcgaccttt tatctgcacc ctaaaaaaaaa	360
gacccttcgg accctccca gcatcctgtg cccccagggg aactaaacca gagtcccag	420
agctgccagg gaagaggccg cgccttaatc agacaaacgc ctccttgat gcacaggaca	480
gagcccgtgc ctccccacca tccgccactg ccctttccag acgcacatcc cactctccgc	540
cttatttcct ccccgccaag gactttacag cccagcacag aattaagcct cggaggtgat	600
ccgagggtgg gaagcagagg ggccccgagg ctccgccaga agccccggca gcgtctctgc	660

ccctcccag gcggacgcgc agccccggga agggagccgg gcgggagcct cgggtggcgca	720
ctgagactaa cgcggtcggg ccacaggcga gggcgggggtg tcgcggtttt tgttcccgcg	780
gaccttctgc ctctcagaca gagcttaggg tgcgagcgaa ctcccgggac gtccagactt	840
ggggaaggcg cggggtggct atgggtctcc gacccctccc atttctcgca agttacacaa	900
aaggagagcg cggacatgca caaagtttgc ctgtggaagg cgggtgcgca ccccgacgcc	960
ggctcgggct agggctcgac ccaggctgcc gccgccagca gccgcgaaaa gaggttggag	1020
caaggaaggg ggatgggggt gagagaggaa ggtgaaacga ggcggagaac gcagggaaaa	1080
gcgaggggct cctagcttcc tgggctgtcc cgactcctcc tcctcctccc caggggccaa	1140
gagaaaggaa agggcaacga ttcaagagcg aaggactggc tttaggagcg ctgcgttttc	1200
ggttttccc acgtgctcct tcccccttcc cccctgtctg aatgtctctc gcctcccccg	1260
acccccgctt ccaaggcagg gactaagtcg gggctctgggc tcagggtcgc cccctaccct	1320
tctcgccccg ggctggcgcg gaaccaggga gaccagcgcc tcgcccgtc cctctcagcg	1380
ggccggagcg cgactccctg gggcagggtt gggccgaaag cggggatgcg ctggacgtcc	1440
gcaagcgggg gcggagagga gaggggtccc attgacggac ccccggttc tctgcattaa	1500
agacttgggt taaggctttg gggggtatcg cgtccccacc gtgcagcctc ccccgctt	1560
ccgaggcgcg gcacccacct ccagcgcccc agccgtccag gcggccagca ggagcagtgc	1620
caaaccgggc agcatcgca ccctgcgcgg ggcaccgagt gcgctgctgt gcgagtggga	1680
tccgccgct ccttgtctg cccgcgccgc caccgccgcc gtctcccggg gccccgcgc	1740
acgtcctcc gcgtgctctc gcctaccgt gccgaggaaa ctgacggagc ccgagcgcg	1800
ggcggggct cagagccagg cgagtcagct gatccggccc acccgctcg gcacccgaga	1860
gagacccta gcggcgccgc cggggaactg cgcccgctcg cgccgggagg ggccctcgcg	1920
ccccgcgcc acaggtgcac gcgcccttgg cgccgcctgc accccacgcg cccctccgc	1980
tccccggccg acggcccacc tgggcttcgt gaacagtggg agggagagtc tggggccagg	2040
agagggacgg tgcaggatca gggaaagggt agtcctagga cgctgaggct ctagaaaagt	2100
cgagagcgct cctgctcgtc cccgtgagct tgaatcatcc gacccgcag gcctcccggg	2160
ggtgtcgtat aaaggactgc tgctagggtg cgtttttatc cgcatttcgt tttttctctc	2220
ggtttggaga ggtggggcag gcgtttctgg aagagaatga gaacgagtga agcttaaagg	2280

aaataggatt ttctttgctt gttgagacag caaaacctca ttttttaacc cccaacgtca	2340
aaagcaggca cgagcaacct ggaatttcta tctttagaac gaaccaaagg agcaaggcgc	2400
aggacctggc aaagaagcgg ccaaccatt tacttcttct tgaaagcagg gttctgggct	2460
tgggttttgt ttcttt	2476

<210> 65

<211> 2229

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

<400> 65

tttttttttcg gcgttggttg gtgcggggttg gggttagggtg gagaagtcgt tttttgttaa	60
ggtgatagaa cgtgttgggg gtgggggtcg gggttagggt cgggtgtaatt aggggggtcgt	120
tgttttttttt tggatatagt ggaagttttt ttcgtattat taaatttttg ttattttttt	180
tgagggattt gtttttaggt agtacgtaag ttgttgtttc gggtttattt cgtatttttt	240
tattgggtga ggaaggagta ttttgaatgg agatgggggt gttttcggtt tatatatattg	300
tagagaagag gtgtgtcggg ttgtattttt ggaggtcgcg gtaattgata ttagagaaga	360
tttcggttgt agttgggaag gtttattggt tggaaagagg tgtttttttt ttttagtaaa	420
gggttttggt tggaagggtt gttttttatt tgtttagtgg tattatagga cggtcggttt	480
ttattcgaat tttttcggac ggtattatta tatagtcggg ttttcgtagt gttggttttt	540
taattcgaat attgttattt cgggtaggat ttgtgttgat ggtcggagaa ttttgcgttg	600
cgggcgtata tggttagggt gcgtttggtt ggcgacgttc ggggtgtagga cggcgttttt	660
atcgttttat tttaaatcgt tgtttggtt taggtttttc ggttttttga ataggggttt	720
gggggggttaa ggacgttgag gtttcggggg taggaagttt tttttggtta agcgtttttt	780
tttttttttcg gtatatattt ttttatttat ttatttcgtt tattttcggg gcgagagggt	840
tattaaggta gggcgcggtt tttttatgaa ttattttaag gtttttgagt cgcgggggtt	900
tcgggtaatt attttttttt ttttttggtt ttaggtattt tagtttaggg gttttagag	960
aagttcgaag ttcggataaa cgcgtcggac gttaataatt ttttattttt ggtagtagta	1020
aaggttaata tattttttatt ttttatttta gtttgttatt aaaataaagt tgcgcgcggt	1080

tgagggtagg aaggcggtga gatcgagaag aaggacggt tcggagaaag tgcgttttagt	1140
tgattttaga aattagagtt tttcgggatt tcgtcgagat tttttgtagg gcgttttaat	1200
ttgttttttt attgcgtgtc ggcgtcgtag cgcgtgcggt ttagggtttg gtgatttcgg	1260
tttagttcgg cggtcgcggc gaggtttttg gcgtagtcgt ttggaatttc gtattagaat	1320
cgggatcgcg taaatgtttt ggttgaagtg ttattttatt taagaaatat tgttgtagg	1380
aataaaatgg ggttttcggg gtttcgaagt attttttgaa atttttttaa aataatttat	1440
aaaaaatggt tttgttttaa cgttttataa cgtttaagga aatatgtaaa tggtttggtt	1500
ttttatcgag atggtcgttt taattaatag tgtatatata tataataatt tttttaattt	1560
tttttttttag agttaagtat tttattatat gtaaattata ataaagaaaa gattgtgtaa	1620
gattatgtaa gtcgattgat ttaaaatatt gagttttaat ttaggttttt tgttttttta	1680
tttaataatt tttgtgtttg gattagattg gtgaagtagg ttatggaaat taataaagta	1740
aaaaattaaa agtatttttt ttcgttattt ttttttttaa aattaaataa tagtcgtttt	1800
tttttgagta ggtttttagtt ttaggttcga gtttttttgc gattatttta tagttattta	1860
tagtagttgt tgttgttttt gtcgggtttt cgtttttggt ttttttggtt cgttttttgt	1920
atataaaata tatttttagtt ttttaattaa atttaaatac gatttcggta gaatttatat	1980
atttcgtggt gtagggattg tgcggtgta ggggaaataa atattttttg gtatttaatt	2040
attgagttta attcgaaaaa tcgggattgg gtttttaggc ggtatttttag gggttttaat	2100
ttggttcgcg tttttttaga ttttggcggt gagagcggtg tttttgcggg tgggtggacg	2160
gagaggtaat aatttgtttt taataaaaat ttgtcgttat cgaatcgaaa gcgaaaggga	2220
agggagaag	2229

<210> 66

<211> 2229

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

<400> 66

tttttttttt ttttttcggt ttcgattcgg tggcgatagg tttttgttga aagtagattg	60
ttattttttc gtttatttat tcgtaaaagt agcgttttta gcgttaaggt ttgggggaggc	120

gcgggttagg ttggagtttt tggggtgtcg tttaggggtt tagtttcgat ttttcgaatt 180
 agatttagtg gttaaatttt agagggtatt tttttttttt gtatcgatat aatttatgta 240
 ttacgaaatg tgtaaatttt gtcggggtcg tttttgaatt tagttagaga attggggtgt 300
 gttttgtata taagagacga tttaaagaag gtagaaacga aaattcgata gaagtagtaa 360
 tagttgttgt ggggtgattgt ggggtgatcg taggaaaatt cgagtttggg attgaagttt 420
 gtttaggaag gggcgattgt tgtttaattt tggaggagg gatggcgaag gaagatgttt 480
 ttaatttttt attttgtaa tttttatagt ttgttttatt agtttggttt aaatataaaa 540
 gttgttaa atagaaaaatag agggtttgga ttaaaattta atattttaag ttaatcgatt 600
 tgtatgattt tgtataattt tttttttatt ataatttata tatagtgaag tgtttagttt 660
 tgaggaggaa agttggaaga attgttatgt atgtgtatat tgttagttag gacgattatt 720
 tcgataaaga aatagattat ttatatgttt ttttaaactg tgtaaaactg taaagtaaaa 780
 atattttttg taagttgttt taagaaaatt ttagaagata tttcggagta tcggggattt 840
 tattttgttt ttgatagtag tgttttttga atagggtgat attttagtta ggggtatttgc 900
 gcggtttcga ttttaatgag aagttttaag cggttgcgtt aggaatttcg tcgcgatcgt 960
 cgggttaagt cggagttatt aagttttgag tcgtacgcgt tgcgacgtcg gtacgtagta 1020
 ggaaaataga ttaaaactgt ttatagaaaa tttcggcgaa gtttcggagg attttggttt 1080
 ttaagattag ttgggcgtat ttttttcggg acgttttttt ttttcggttt tagcgttttt 1140
 ttgttttag tcgcgcgtag tttgttttg gtggtaaatt gaaataagaa atggaaatat 1200
 attggttttt gttgttgta gggatgagag gttgttgacg ttcggcgctt ttgttcgggt 1260
 ttcgggtttt tttgtagatt tttggattgg ggtgtttgag gttaggagag gagggggata 1320
 gttgttcgga gttttcgcgg tttagaggtt ttgggatgat ttatgggggg ggcgcgtttt 1380
 gttttggtga gtttttcgtt tcgagggtag gcgaggtggg tgggtagggg agtgtatgtc 1440
 ggagagaaga gagaactgtt aattagagag aattttttgt tttcggagtt ttagcgtttt 1500
 tagtttttta aatttttggt taggaagtcg aaggatttag gtttaggtaa cggtttgggg 1560
 tggggcggtg agagcgtcgt tttgtattcg gacgtcgttt gttaggcgtt atttggttat 1620
 gtgcgttcgt agcgtagggt ttttcggtta ttagtatagg tttttatcga ggtgatagtt 1680
 atcggattgg gaaattaata ttgcgaggat tcggttatgt gatgatatcg ttcgggggaa 1740

ttcgagtgga agtcgatcgt tttgtggtgt tattagatag gtgagaagta gtttttttaa	1800
ataggggtttt ttgttggaag gaggaggtat ttttttttag ttagtgagtt tttttagttg	1860
taatcgggggt tttttttaat attagttatc gcgggttttta gaggtgtagt tcggtatatt	1920
ttttttttgt agatgtataa atcggggata tttttatttt tatttaagat gttttttttt	1980
tatttagtag aggggtgcgg agtaaattcg ggataataat ttgcgtgttg tttggaagta	2040
ggtttttttag aaaggatgat aaaaatttgg tgatgcggaa gaagttttta ttgtgttttag	2100
gaaagggttag cggtttttta gttgtatcgg ttttggtttc ggtttttatt tttagtacgt	2160
tttgttattt taataaagag cggttttttt atttgatttt aattcgtatt agttagcgtc	2220
gaggaaaga	2229

<210> 67

<211> 2229

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

<400> 67

tttttttttg gtgttggttg gtgtgggttg gggttagggtg gagaagttgt tttttgttaa	60
ggtgatagaa tgtgttgggg gtgggggttg gggttagggt tgggtgtaatt aggggggttg	120
tgtttttttt tggatatagt ggaagttttt tttgtattat taaatttttg ttattttttt	180
tgagggattht gtttttaggt agtatgtaag ttgttgthtt gggthttattt tgtatttttt	240
tattgggtga ggaaggagta ttttgaatgg agatgggggt gtttttggtt tatatattht	300
tagagaagag gtgtgttggt ttgtattttt ggaggthtg gtaattgata ttagagaaga	360
ttttggttht agttgggaag gtttattggt tggaaagggt tgtttttttt ttttagtaaa	420
gggtthtggt tggaaagggt gttttttatt tgtthtagtg tattatagga tggthggtth	480
ttatttgaat ttttttggt ggtattatta tatagthgg tttttgtagt gthggtthtt	540
taatttgatg attgttattt tggtgaggat ttgtgttgat ggttgagaa ttttgttht	600
tgggtgtata tggthagggt gtgtttggt ggtgatgtht ggtgttagga tggthttttt	660
attgtthtat tttaaattgt tgtttgggt taggtthttt ggtthtttga atagggtth	720
ggggggttaa ggatgttgag gttttgggg taggaagtht tttttggtta agthtttttt	780

tttttttttg gtatatattt ttttatttat ttattttgtt tatttttggg gtgagaggtt	840
tattaaggta ggggtgtgtt tttttatgaa ttattttaag gtttttgagt tgtggggggt	900
ttgggtaatt attttttttt ttttttgggt ttaggtattt tagtttaggg gttttagag	960
aagtttgaag tttggataaa tgtgttggat gtttaataatt ttttattttt ggtagtagta	1020
aaggttaata tattttttatt ttttatttta gtttgttatt aaaataaagt tgttgtgtgt	1080
tgagggtagg aagggttga gattgagaag aagggatgtt ttggagaaag tgtgttttagt	1140
tgattttaga aattagagtt ttttgggatt ttgttgagat tttttgtagg gtgtttta	1200
ttgttttttt atttgtgtgt ggtgtttagt tgttgtgtgt ttagggtttg gtgattttgg	1260
tttagtttgg tgggtgtgtt gaggtttttg gtgtagttgt ttggaatttt gtattagaat	1320
tgggattgtg taaatgtttt ggttgaagt ttattttatt taagaaatat tgttgtagg	1380
aataaaatgg ggtttttggt gttttgaagt attttttgaa atttttttaa aataatttat	1440
aaaaaatgtt tttgttttaa tgttttataa tgtttaagga aatatgtaaa tggtttgtt	1500
ttttattgag atgggtgttt taattaatag tgtatatata tataataatt tttttaattt	1560
tttttttttag agttaagtat tttattatat gtaaattata ataaagaaaa gatttgttaa	1620
gattatgtaa gttgattgat ttaaaatatt gagttttaat ttaggttttt tgttttttta	1680
tttaataatt tttgtgtttg gattagattg gtgaagtagg ttatggaaat taataaagta	1740
aaaaattaaa agtatttttt tttgttattt ttttttttaa aattaaataa tagttgtttt	1800
tttttgagta ggttttagtt ttaggtttga gttttttgt gattatttta tagttattta	1860
tagtagttgt tgttgttttt gttgggtttt tgtttttgtt ttttttgggt tgtttttgt	1920
atataaaata tatttttagtt ttttaattaa atttaaatat gattttggta gaatttatat	1980
attttgtggt gtatggattg tgttggtgta ggggaaataa atattttttg gtatttaatt	2040
attgagttta atttgaaaaa ttgggattgg gtttttaggt ggtatttttag gggttttaat	2100
ttggtttgtg tttttttaga ttttgggtgt gagagtgttg tttttgtggg tgggtggatg	2160
gagaggtaat aatttgtttt taataaaaat ttgttgttat tgaattgaaa gtgaaagga	2220
agggagaag	2229

<210> 68

<211> 2229

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

<400> 68

10

tttttttttt tttttttggt tttgatttgg tgggtgatagg tttttgttga aagtagattg	60
ttattttttt gtttatttat ttgtaaaagt agtgttttta gtgttaaggt ttggggagggt	120
gtgggttagg ttggagtttt tggggtgttg tttaggggtt tagttttgat tttttgaatt	180
agatttagtg gttaaatatt agagggtatt tatttttttt gtattgatat aatttatgta	240
ttatgaaatg tgtaaatttt gttgggggtt tatttgaatt tagttagaga attgggggtgt	300
gttttgtata taagagatga tttaaagaag gtagaaatga aaatttgata gaagtagtaa	360
tagttgttgt ggggtgattgt ggggtgattg taggaaaatt tgagtttggg attgaagttt	420
gttttaggaag ggggtgattgt tgtttaattt tggagggagg gatgggtgaag gaagatgttt	480
ttaatttttt attttgttaa tttttatagt ttgttttatt agtttggttt aaatataaaa	540
gttgttaaat agaaaaatag agggtttgga ttaaaattta atattttaag ttaattgatt	600
tgtatgattt tgtataattt tttttttatt ataatttata tatagtgaag tgtttagttt	660
tgaggaggaa agttggaaga attgttatgt atgtgtatat tgttagttag gatgattatt	720
ttgataaaga aatagattat ttatatgttt ttttaaagtgt tgtaaaatgt taaagtaaaa	780
atattttttg taagttgttt taagaaaatt ttagaagata ttttggagta ttggggattt	840
tattttgttt ttgatagtag tgttttttga atagggtgat attttagtta gggatatttgt	900
gtggttttga ttttaatgtg aagttttaag tgggtgtgtt aggaattttg ttgtgattgt	960
tgggttaagt tggagttatt aagttttgag ttgtatgtgt tgtgatgttg gtatgtagta	1020
ggaaaataga ttaaaatgtt ttatagaaaa ttttggtgaa gttttggagg attttggttt	1080
ttaagattag ttgggtgtat tttttttggg atgttttttt tttttggttt tagtgttttt	1140
ttgttttttag ttgtgtgtag ttttgttttg gtggtaaatt gaaataagaa atggaaatat	1200
attggttttt gttgttgttt gggatgagag gttgttgatg tttggtgtgt ttgtttgggt	1260
tttgggtttt tttgtagatt tttggattgg ggtgtttgag gttaggagag gagggggata	1320
gttgtttgga gtttttgtgg tttagagggt ttgggatgat ttatgggggg ggtgtgtttt	1380
gttttggtga gttttttgtt ttgagggtag gtgagggtgg tgggtagggg agtgtatgtt	1440

ggagagaaga gagaatgttt aattagagag aattttttgt ttttggagtt ttagtgtttt 1500
 tagtttttta aattttttgt taggaagttg aaggatttag gtttaggtaa tggtttgggg 1560
 tgggggtggta agagtgttgt tttgtatttg gatgttgttt gttaggtgtt atttggttat 1620
 gtgtgtttgt agttaggggt tttttggtta ttagtatagg tttttattga ggtgatagtt 1680
 attggattgg gaaattaata ttgtgaggat ttggttatgt gatgatattg tttgggggaa 1740
 tttgagtgga agttgattgt tttgtggtgt tattagatag gtgagaagta gtttttttaa 1800
 atagggtttt ttgttggaag gaggaggtat ttttttttag ttagtgagtt ttttagttg 1860
 taattgggggt tttttttaat attagttatt gtggttttta gaggtgtagt ttggtatatt 1920
 ttttttttgt agatgtataa attggggata tttttatttt tatttaagat gttttttttt 1980
 tatttagtag aggggtgtgg agtaaatttg ggataataat ttgtgtgttg tttggaagta 2040
 ggttttttag aaaggatgat aaaaatttg tgatgtggaa gaagttttta ttgtgttttag 2100
 gaaagggtag tggtttttta gttgtattgg ttttggtttt ggtttttatt tttagtatgt 2160
 tttgttattt taataaagag tggttttttt atttgatttt aatttgtatt agttagtgtt 2220
 gaggaaga 2229

- 5 <210> 69
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <223> Para cebador de detección
- <400> 69
 ctctccttc caacaaaa 19
- 15 <210> 70
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
 <223> Para cebador de detección
- <400> 70
 gtttagaggt ttgggatga tt 22
- 25 <210> 71
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Para cebador de detección

5 <400> 71
 tgaatagggt gatatttag ttagg 25

10 <210> 72
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Para cebador de detección

<400> 72
 ataatcatc ccaaaccctc ta 22

20 <210> 73
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

<400> 73
 gacgtcggta cgtagt 16

30 <210> 74
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

<400> 74
 gatgttgga ttagtag 18

40 <210> 75
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

50 <400> 75
 ttcgggggaa ttcgagt 17

<210> 76
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

60 <400> 76
 ttgggggaa ttgagt 17

5 <210> 77
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

10 <400> 77
 tattgcgagg attcgg 16
 <210> 78
 <211> 16
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

20 <400> 78
 attgtgagga ttgtgt 16
 <210> 79
 <211> 16
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

30 <400> 79
 gtgcgttcgt agcgtgta 16
 <210> 80
 <211> 17
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

40 <400> 80
 tgtgtttgta gtgtagg 17
 <210> 81
 <211> 16
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

50 <400> 81
 ggacgtcgtt tgtagg 16
 55 <210> 82
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>

<223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 <400> 82
 ggatgttggt tggtagg 17
 5
 <210> 83
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10
 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 <400> 83
 agagcgtcgt ttgtga 16
 15
 <210> 84
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 <400> 84
 agagtgtgt ttgtat 17
 25
 <210> 85
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 <400> 85
 ttctgagggt aggcgag 17
 35
 <210> 86
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 <400> 86
 tttgagggt aggtgag 17
 45
 <210> 87
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 <400> 87
 ttctgattt aatcgaa 18
 55
 <210> 88

<211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

10 <400> 88
 ttgatttta atgtgaagt 19

15 <210> 89
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

25 <400> 89
 aggaatttcg tcgcga 16

30 <210> 90
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

40 <400> 90
 aggaatttgg ttgtgat 17

45 <210> 91
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

55 <400> 92
 ttttgagttg tatgtgt 17

60 <210> 93
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 93
 ggtattatag gacggtcggg tt 22

5 <210> 94
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 94
 accgaaataa caatcatcga at 22

15 <210> 95
 <211> 37
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 95
 ggacgggtatt attatatagt cgggttttcg tagtgtt 37

25 <210> 96
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 96
 ccgaaataac aatcatcgaa tta 23

35 <210> 97
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

45 <400> 97
 ttataggacg gtcggtttt at 22

<210> 98
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 98
 aattcgatga ttgtatttc gg 22

55 <210> 99
 <211> 21
 <212> ADN

60

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 5 <400> 99
 gataaaaacg ccgtcctaca c 21
 10 <210> 100
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 100
 aggtggcggt tggtaggcga cggt 24
 20 <210> 101
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 101
 agtgggtatta taggacgggc gg 22
 30 <210> 102
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 102
 gtggtattat aggacgggtcg g 21
 40 <210> 103
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> el ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 103
 50 tgggtattata ggacgggtcgg tt 22
 <210> 104
 <211> 22
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 60 <400> 104
 attcgatgat tggatttcg gt 22

5
 <210> 105
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

10
 <400> 105
 caccgaaata acaatcatcg aa 22
 <210> 106
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

20
 <400> 106
 attataggac ggtcggttt tat 23
 <210> 107
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

30
 <400> 107
 taattcgatg attgtattt cgg 23
 <210> 108
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

40
 <400> 108
 tagtggtatt ataggacggt cgg 23
 <210> 109
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

50
 <400> 109
 gcgttgagat cgagaagaag 20
 <210> 110
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>

60

5 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 110
cgaaatcccg aaaaactcta at 22

10 <210> 111
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

20 <400> 111
gacgtttcgg agaaagtcgc ttagttgat ttt 33

<210> 112
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

30 <400> 112
attataggac ggtcggtttt ta 22

<210> 113
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

40 <400> 113
cgatgattgt tatttcggtg a 21

<210> 114
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

50 <400> 114
tattatagga cggtcggttt ttat 24

<210> 115
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

60 <400> 115
ataaaaacgc cgtcctacac 20

<210> 116

<211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 116
 10 acgaaatccc gaaaaactct a 21
 <210> 117
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 117
 20 gtattatagg acggtcggtt tt 22
 <210> 118
 <211> 21
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 30 <400> 118
 ccgaaataac aatcatcgaa t 21
 <210> 119
 <211> 21
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 40 <400> 119
 accgaaataa caatcatcga a 21
 <210> 120
 <211> 21
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 120
 ttcgatgatt gttattcgg t 21
 55 <210> 121
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 121
 cgataaaaac gccgtcctac 20
 5 <210> 122
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 122
 acgataaaaa cgccgtccta 20
 15 <210> 123
 <211> 40
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 123
 ggcgtatatg gttaggtggc gtttgtagg cgacgttcgg 40
 25 <210> 124
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 124
 tcgatgattg ttatttcggt g 21
 35 <210> 125
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 125
 gataaaaacg ccgtcctaca 20
 45 <210> 126
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 126
 aggcgttgag atcgagaag 19
 55 <210> 127
 <211> 29
 60

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 127
 gggacgtttc ggagaaagtg cgtttagt 29

10 <210> 128
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

20 <400> 128
 gacgaaatcc cgaaaaactc ta 22

<210> 129
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

30 <400> 129
 tattatagga cggtcggtt tta 23

<210> 130
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

40 <400> 130
 tataggacgg tcggtttta t 21

45 <210> 131
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 131
 taaaaacgcc gtcctacacc 20

55 <210> 132
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

	<400> 132 ttaggtggcg ttggttaggc gacgt	25
5	<210> 133 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5	
	<400> 133 ttaattcga tgattgttat ttcg	24
15	<210> 134 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5	
	<400> 134 aaggcgttga gatcgagaa	19
25	<210> 135 <211> 29 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5	
	<400> 135 aagggacgtt tcggagaaag tgcgtttag	29
35	<210> 136 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5	
	<400> 136 ttataggacg gtcggtttt a	21
45	<210> 137 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5	
	<400> 137 ttttattgc gtgtcggc	18
55	<210> 138 <211> 22 <212> ADN	
60		

5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 138
 ccgattctaa tacgaaattc ca 22
 10 <210> 139
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 139
 ggcggtcgcg gcgaggtttt tg 22
 20 <210> 140
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 140
 ttaattcgat gattgttatt tcg 23
 30 <210> 141
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 141
 gtaggaaggc gttgagatcg
 40 <210> 142
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 50 <400> 142
 agaagggacg ttcggagaa agtgcgt 27
 55 <210> 143
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 143

5 aaaacgccgt cctacacc 18
 <210> 144
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 144
 tggttaggtg gcgtttgta ggcga 25

 15 <210> 145
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 145
 atagtcgggt ttcgtagtg tt 22

 25 <210> 146
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 146
 35 acctaaccat atacgccg 19
 <210> 147
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 147
 45 tattcggtg aggattgtg ttgatggtcg gagaat 36
 <210> 148
 <211> 19
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 148
 55 taggaaggcg ttgagatcg 19
 <210> 149
 <211> 22
 60 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 5 <400> 149
 tagtcggggtt ttcgtagtgt tg 22

 10 <210> 150
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 150
 ggcgttgaga tcgagaaga 19

 20 <210> 151
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 151
 gaaggcgttg agatcgaga 19

 30 <210> 152
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 152
 gaagggacgt ttcggagaaa gtgcgttt 28

 40 <210> 153
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 153
 cgaaataaca atcatcgaat taaaa 25

 50 <210> 154
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 154
 aacgataaaa acgccgtcc 19

 60

5
 <210> 155
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

10
 <400> 155
 aaaaacgccg tcctacacc 19
 <210> 156
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

20
 <400> 156
 cgatgattgt tattcgggtg ag 22
 <210> 157
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

30
 <400> 157
 taaaacgcc gtcctacac 19
 <210> 158
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

40
 <400> 158
 ataggacggt cggttttat 20
 <210> 159
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

50
 <400> 159
 acgtcgcta ccaaacg 17
 <210> 160
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>

60

<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 160
 5 gatttggtt gatggtcgga gaatttgcg t 31
 <210> 161
 <211> 25
 <212> ADN
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 161
 15 ttttaattcg atgattgta tttcg 25
 <210> 162
 <211> 21
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 162
 25 acgaacgcac ataaccaaat a 21
 <210> 163
 <211> 22
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 163
 35 ttccggagtt ttagcgttt ta 22
 <210> 164
 <211> 29
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 164
 45 aacggttgg ggtggggcgg taagagcgt 29
 <210> 165
 <211> 22
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 165
 55 aatacaaaac gacgctcta cc 22
 <210> 166

<211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 166
 gtttcgag ttttagcgt t 21
 10 <210> 167
 <211> 35
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 167
 20 ttaggaagtc gaaggattta ggttaggta acggt 35
 <210> 168
 <211> 21
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 30 <400> 168
 tgtttcgga gtttagcgt t 21
 <210> 169
 <211> 22
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 40 <400> 169
 atcgaaacta aacccta aa cg 22
 <210> 170
 <211> 23
 <212> ADN
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 50 <400> 170
 ttcgtaaaag tagcgtttt agc 23
 <210> 171
 <211> 22
 <212> ADN
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 60

5 <400> 171
 ggggaggcgc gggtaggtt gg 22
 <210> 172
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 172
 ttgttttcgg agtttagcg 20

15 <210> 173
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 173
 tcgtaaaagt agcgtttta gc 22

25 <210> 174
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 174
 caaataacgc ctaacaaacg ac 22

35 <210> 175
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 175
 actcgaattt tcctacgatc ac 22

45 <210> 176
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 176
 attttgtcgg ggtcgtattt 20

55 <210> 177
 <211> 41
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 5
 <400> 177
 tagaaacgaa aattcgatag aagtagtaat agttgtgtg g 41
 10
 <210> 178
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 178
 cgaacgcaca taaccaaata 20
 20
 <210> 179
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 179
 attcgtaaaa gtagcgtttt tagc 24
 30
 <210> 180
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 180
 tcgaaactaa acccctaaac g 21
 40
 <210> 181
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 50
 <400> 181
 ttcggagttt tagcgtttt a 21
 55
 <210> 182
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 182

gaatacaaaa cgacgctctt ac 22

5 <210> 183
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 183
atcacataac cgaatcctcg 20

15 <210> 184
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 184
gttcgtagcg tagggtttt c 21

25 <210> 185
<211> 34
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 185
ggtttttatc gaggtgatag ttatcggatt ggga 34

35 <210> 186
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 186
tttcggagt ttagcgttt 20

45 <210> 187
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

55 <400> 187
ttttgctggg gtcgtattt 19
<210> 188
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

60

<220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 5 <400> 188
 ctaataaccg aaaaacccta cg 22

 10 <210> 189
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 189
 ggtaagagcg tcgttttga t 21

 20 <210> 190
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 190
 tgtaggcgt tatttggtta tgtcggtcg t 31

 30 <210> 191
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 191
 ataaccgaat cctcgcaata 20

 40 <210> 192
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> nucleic acid for analysis of methylation status of SEQ ID NO: 5

 50 <400> 192
 ctaacgcaac cgcttaaaac t 21

 55 <210> 193
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 60 <400> 193
 cggagtatcg gggatttat t 21

5
 <210> 194
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

10
 <400> 194
 agttagggta ttgcgcggg ttcgattta atg 33

15
 <210> 195
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

20
 <400> 195
 cgaaaaaccc tacgtacg 19

25
 <210> 196
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

30
 <400> 196
 ggtaagagcg tcgttttgta tt 22

35
 <210> 197
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

40
 <400> 197
 ttcggacgtc gttgttagg cgttattgg 30

45
 <210> 198
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

50
 <400> 198
 tattcgtaaa agtagcggtt ttagc 25

55
 <210> 199
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

60

5 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 199
 cataaccgaa tcctcgcaat a 21
 <210> 200
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 200
 15 actaataacc gaaaaaccct acg 23
 <210> 201
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 201
 25 tcgaaactaa acccctaaac ga 22
 <210> 202
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 202
 35 cgtaaaagta gcgttttag cgt 23
 <210> 203
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 203
 45 gaatacaaaa cgacgtctt acc 23
 <210> 204
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 204
 55 atacaaaacg acgctcttac c 21

5 <210> 205
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

10 <400> 205
 acgtcgttg ttaggcgta t 21
 <210> 206
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

20 <400> 206
 tggttatgtg cggtcgtagc gtagggt 27
 <210> 207
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

30 <400> 207
 cgaaggattt aggttaggt aacg 24
 <210> 208
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

40 <400> 208
 tgggggtggg cggttaagac gt 22
 <210> 209
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

50 <400> 209
 ctggaattt cctacgatca cc 22
 <210> 210
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55 <220>

60

5 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 210
tatttcggag tatcgggat t 21

10 <210> 211
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

20 <400> 211
tcgaatttc ctacgatcac c 21

<210> 212
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

30 <400> 212
taacgcaacc gcttaaaact 20

<210> 213
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

40 <400> 213
aatTTgtcg gggtgtatt t 21

<210> 214
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

50 <400> 214
aatcgaaact aaaccctaa acg 23

<210> 215
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

60 <400> 215
ataaccgaat cctcgcaat 19

<210> 216

<211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 216
 10 gtcgtttgtt aggcgttatt tg 22
 <210> 217
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 217
 20 gttatgtgcg ttcgtagcgt ag 22
 <210> 218
 <211> 20
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 30 <400> 218
 cgtcgtttgt taggcgttat 20
 <210> 219
 <211> 29
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 40 <400> 219
 agcgtaagg ttggggagg cgcgggta 29
 <210> 220
 <211> 20
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 220
 cataaccgaa tcctcgcaat 20
 55 <210> 221
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

5 <400> 221
 gggtatgtgc gttcgtagcg tagggttt 29
 <210> 222
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 222
 attcgggtggc gataggtt 18
 15 <210> 223
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 223
 ttcgtaaaag tagcgtttt agcgtaaagg ttggggagg cgcgg 45
 25 <210> 224
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 224
 gtattatagg acggtcggtt t 21
 35 <210> 225
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 225
 cgaaataaca atcatcgaat ta 22
 45 <210> 226
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 226
 ttcgaattt ttcggacgg 19
 55 <210> 227
 <211> 17
 <212> ADN
 60

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 5
 <400> 227
 agtcgggttt tcgtagt 17
 10
 <210> 228
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 228
 ggtattatag gacggtcgg t 21
 20
 <210> 229
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 229
 tattatagga cggtcggttt 20
 30
 <210> 230
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 230
 taattcgatg attgttatt cg 22
 40
 <210> 231
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 50
 <400> 231
 gataaaaacg ccgtcctac 19
 55
 <210> 232
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 232

ggcgtttggt aggcgacgt 19

5 <210> 233
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 233
tgcgggcgta tatggt 16

15 <210> 234
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 234
accgaaataa caatcatcga at 22

25 <210> 235
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 235
ccgaaataac aatcatcgaa t 21

35 <210> 236
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 236
ataaaaacgc cgtcctacac 20

45 <210> 237
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

55 <400> 237
tattatagga cggtcggtt t 21

60 <210> 238
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 5 <400> 238
 accgaaataa caatcatcga a 21

 <210> 239
 <211> 22
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 15 <400> 239
 agtgggtatta taggacgggc gg 22

 <210> 240
 <211> 21
 20 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 25 <400> 240
 aattcgatga ttgtatttc g 21

 <210> 241
 <211> 19
 30 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 35 <400> 241
 attataggac ggtcggttt 19

 <210> 242
 <211> 18
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 45 <400> 242
 taaaaacgcc gtcctaca 18

 50 <210> 243
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

 <400> 243
 60 ccgaaataac aatcatcgaa 20

5
 <210> 244
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

10
 <400> 244
 gtggtattat aggacggtcg g 21
 <210> 245
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

20
 <400> 245
 tgggtattata ggacggtcgg 20
 <210> 246
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

30
 <400> 246
 ataggacggt cggtttttat 20
 <210> 247
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

40
 <400> 247
 ttcggacggt attattatat agtcggg 27
 <210> 248
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

50
 <400> 248
 ttcgtagtgt tggttttta a 21
 <210> 249
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55
 <220>

60

5 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

5 <400> 249
tataggacgg tcggtttta 20

10 <210> 250
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

15 <400> 250
ttaattcgat gattgtatt tcg 23

20 <210> 251
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

25 <400> 251
attataggac ggtcggtttt 20

30 <210> 252
<211> 17
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

35 <400> 252
aaaaacgccg tcctaca 17

40 <210> 253
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> nucleic acid for analysis of methylation status of SEQ ID NO: 5

50 <400> 253
tgcgttcgg gcgtat 16

50 <210> 254
<211> 16
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

60 <400> 254
ggcgtttgt aggcca 16

60 <210> 255

<211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 255
 10 tcctacaccc gaacgtc 17
 <210> 256
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 256
 20 tgttgatggt cggagaa 17
 <210> 257
 <211> 22
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 30 <400> 257
 attcgatgat tgttatttcg gt 22
 <210> 258
 <211> 23
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 40 <400> 258
 tagtggatt ataggacggt cgg 23
 <210> 259
 <211> 18
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 259
 gtcctacacc cgaacgtc 18
 55 <210> 260
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 260
 tcgatgattg ttatttcggt 20
 5 <210> 261
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 261
 taggacgggc ggttttat 19
 15 <210> 262
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 262
 ctaataaccg aaaaacccta cg 22
 25 <210> 263
 <211> 21
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 35 <400> 263
 ggtaagagcg tcgttttgta t 21
 <210> 264
 <211> 19
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 45 <400> 264
 gacgtcggtt gtttagcggt 19
 <210> 265
 <211> 18
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5
 <400> 265
 tggttatgtg cggtcgta 18
 60 <210> 266
 <211> 21

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> ácido nucleico tratado con bisulfito para el análisis del estado de metilación de ID NO: 5

<400> 266
 taataaccga aaaaccctac g 21

10 <210> 267
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

15 <400> 267
 catccctggc agcagc 16

20 <210> 268
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

25 <400> 268
 taacaaagta aaaaatt 17

30 <210> 269
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

<400> 269
 tggaccagac tggatga 16

35 <210> 270
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

40 <400> 270
 gatcatgcaa gtcgat 16

45 <210> 271
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

<400> 271
 tgtaaattat aataaa 16

50 <210> 272
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

55 <400> 272
 agctaagcac ttact 16

60 <210> 273
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens

<400> 273
 gtgctccgaa gtatctt 17
 5 <210> 274
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 10 <400> 274
 gcaactatcc ccctcctc 18
 <210> 275
 <211> 16
 15 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 <400> 275
 cagtccaggg gtctgc 16
 20 <210> 276
 <211> 16
 <212> ADN
 <213> Homo Sapiens
 25 <400> 276
 ccggacgtca acaacc 16
 <210> 277
 30 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 <400> 277
 gctaagccgg agtcaccaag 20
 <210> 278
 40 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 <400> 278
 cgctgagacc gagaagaag 19
 50 <210> 279
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 <400> 279
 ctctaaaccg cgaaaactcc g 21
 60 <210> 280

<211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 <400> 280
 10 cgcgtttgtt cgggttcgg g 21
 <210> 281
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 <400> 281
 20 gggatgagag gttgttgacg ttc 23
 <210> 282
 <211> 21
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 30 <400> 282
 gagaggttta ttaaggtagg g 21
 <210> 283
 <211> 28
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 40 <400> 283
 ctactaccaa aaataaaaaa ttattaac 28
 <210> 284
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 50 <400> 284
 aaaattatta acatccaaca catttatcca aactcaaa 39
 55 <210> 285
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)

<400> 285
 gtttaggggt ttgtagagaa gttcga 26
 5 <210> 286
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> ADN genómico químicamente tratado (Homo sapiens)
 <400> 286
 tcggataaac gcgtcgg 17
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60

REIVINDICACIONES

1. Un método para detectar cáncer de colon en un sujeto que comprende:
 - i) poner en contacto el ADN genómico aislado de plasma sanguíneo, suero sanguíneo, sangre entera, células sanguíneas aisladas, células aisladas de la sangre obtenida del sujeto con al menos un reactivo, o serie de reactivos que distingue entre dinucleótidos CpG metilados y no metilados dentro de al menos una región objetivo del ADN genómico, en donde dicha región objetivo comprende, o se hibrida en condiciones rigurosas con al menos 16 nucleótidos contiguos del gen o la secuencia de ALX4; y
 - ii) detectar el cáncer de colon en un sujeto con base en el estado de metilación de al menos una secuencia del dinucleótido CpG objetivo, o un promedio, o un valor que refleja un estado de metilación promedio de una pluralidad de secuencias del dinucleótido CpG objetivo en dicha región objetivo.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la región objetivo comprende, o se hibrida bajo condiciones rigurosas con al menos 16 nucleótidos contiguos de la secuencia SEQ ID NO: 5, y los complementos de las mismas.
3. Un método para detectar cáncer de colon en un sujeto que comprende la determinación de los niveles de expresión de ALX 4 en una muestra biológica aislada de dicho sujeto, en donde dicha muestra es plasma sanguíneo, suero sanguíneo, sangre entera, células sanguínea aisladas, células aisladas de la sangre obtenida de dicho sujeto.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho nivel de expresión se determina detectando la presencia, ausencia o el nivel del ARNm transcrito a partir de dicho gen o secuencia, o en donde dicho nivel de expresión se determina detectando la presencia, ausencia o el nivel de un polipéptido codificado por dicho gen o secuencia, o en donde dicha expresión se determina por la detección de la presencia o ausencia de metilación de CpG dentro de dicho gen o secuencia, en donde hipermetilación indica la presencia de un trastorno proliferativo de células de colon.
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende:
 - a) extraer o bien aislar ADN genómico a partir de dicha muestra obtenida de dicho sujeto,
 - b) tratar el ADN genómico de a), o un fragmento del mismo, con uno o más reactivos para convertir las bases de citosina que no están metiladas en la posición 5 del mismo en uracilo o en otra base que es detectablemente diferente a la citosina en términos de propiedades de hibridación;
 - c) poner en contacto el ADN genómico tratado, o el fragmento tratado del mismo, con una enzima de amplificación y al menos dos cebadores que comprenden, en cada caso una secuencia contigua de al menos 9 nucleótidos que sea complementaria a, o que hibride en condiciones moderadamente rigurosas o rigurosas con una secuencia seleccionada de entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 65, 66, 67, y 68, y complementos de las mismas, en donde el ADN genómico tratado o el fragmento del mismo o bien se amplifica para producir al menos un amplificado, o no se amplifica; y
 - d) determinar, con base en la presencia o ausencia de, o de una propiedad de dicho amplificado, el estado de metilación de al menos un dinucleótido CpG, o un promedio, o un valor que refleja un estado de metilación promedio de una pluralidad de dinucleótidos CpG en la secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 5.
6. El método de la reivindicación 5, en donde el tratamiento del ADN genómico, o el fragmento del mismo en b), comprende el uso de un reactivo seleccionado del grupo que consiste de bisulfito, sulfito de hidrógeno, disulfito, y combinaciones de los mismos.
7. El método de la reivindicación 5 o 6, que comprende además en la etapa d) el uso de al menos una molécula de ácido nucleico o molécula de ácido nucleico peptídico que comprende en cada caso una secuencia contigua de al menos 9 nucleótidos de longitud que es complementaria a, o se hibrida bajo condiciones moderadamente rigurosas o rigurosas con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 65, 66, 67, y 68, y complementos de las mismas, en donde dicha molécula de ácido nucleico o molécula de ácido nucleico peptídico suprime la amplificación del ácido nucleico con el cual se hibrida.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la determinación en d) comprende la hibridación de al menos una molécula de ácido nucleico o molécula de ácido nucleico peptídico en cada caso que comprende una secuencia contigua de al menos 9 nucleótidos de longitud que es complementaria a, o se hibrida bajo condiciones moderadamente rigurosas o rigurosas con una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOS: 65, 66, 67, y 68, y complementos de las mismas.
9. El método de la reivindicación 8, en donde al menos una de tales moléculas de ácido nucleico que se hibridan o molécula de ácido nucleico peptídico está unida a una fase sólida, y/o en donde al menos una de tales moléculas de ácido nucleico que se hibridan se extiende por al menos una base de nucleótidos.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde la determinación en d), comprende la secuenciación del amplificado.

5 11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde poner en contacto o la amplificación en c), comprende el uso de cebadores específicos para metilación.

12. Un método para detectar cáncer de colon en un sujeto que comprende:

10 a) proporcionar, de un sujeto, plasma sanguíneo, suero sanguíneo, sangre entera, células sanguíneas aisladas, células aisladas de la sangre obtenida del sujeto que tiene ADN genómico del sujeto;

b) extraer, o bien aislar el ADN genómico;

15 c) poner en contacto el ADN genómico de b), o un fragmento del mismo, que comprende al menos 16 nucleótidos contiguos de una secuencia que consiste de la SEQ ID NO: 5, y las secuencias que se hibridan bajo condiciones rigurosas a la misma, con una o más enzimas de restricción sensibles a la metilación, en donde el ADN genómico es, con respecto a cada motivo de reconocimiento de la escisión de la misma, ya sea escindido de este modo para producir fragmentos de escisión, o no escindido de ese modo; y

20 d) detectar el cáncer de colon en un sujeto con base en el estado de metilación de al menos un dinucleótido CpG de una secuencia que consiste de la SEQ ID NO: 5, o un promedio, o un valor que refleja un estado de metilación promedio de una pluralidad de dinucleótidos CpG de una secuencia seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO: 5.

25 13. El uso de un ácido nucleico, que puede obtenerse por amplificación de un ácido nucleico genómico aislado que tiene una secuencia de acuerdo a la SEQ ID NO: 5, en donde dicha secuencia de ADN genómico se amplifica después de un tratamiento con un reactivo seleccionado del grupo que consiste de bisulfito, sulfito de hidrógeno, disulfito, y combinaciones de los mismos con el fin de convertir al menos una base de citosina no metilada de la secuencia genómica de ADN en uracilo u otra base que sea detectablemente diferente a la citosina en términos de hibridación para la detección de cáncer de colon en un sujeto en el plasma sanguíneo, suero sanguíneo, sangre entera o células sanguíneas aisladas del sujeto o células aisladas de la sangre obtenida del sujeto.

30 14. El uso de un kit para detectar de acuerdo con un método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende:

a) un reactivo de bisulfito; y

35 b) un conjunto de oligonucleótidos cebadores que contiene al menos dos oligonucleótidos cuyas secuencias en cada caso corresponden, son complementarias, o se hibridan bajo condiciones rigurosas o altamente rigurosas con un segmento de 16 bases de largo de una secuencia seleccionada del grupo que consiste de las SEQ ID NOS: 65 y 66, SEQ ID NOS: 67 y 68, y complementos de las mismas.

40 15. El uso de la reivindicación 14, que comprende además reactivos estándar para realizar un ensayo de metilación seleccionado del grupo que consiste en SNUPE, MSP MethyLight, Heavy Methyl, COBRA, secuenciación de ácidos nucleicos, y combinaciones de los mismos.

45

50

55

60

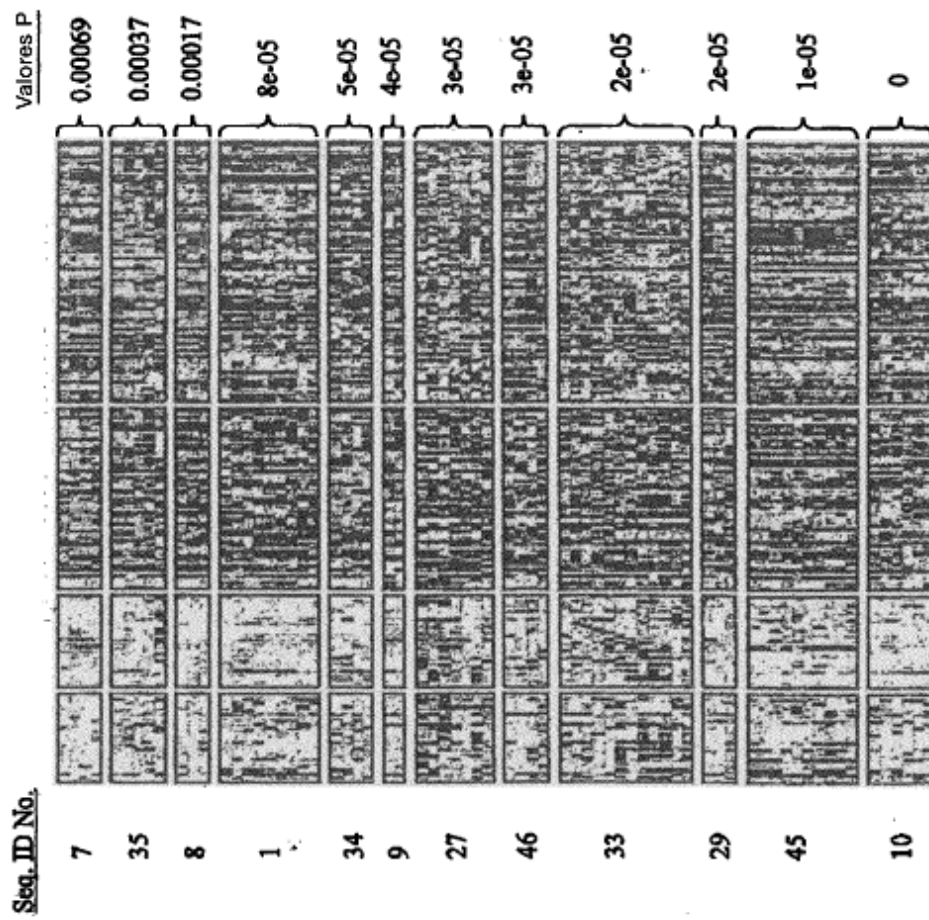


Figura 1

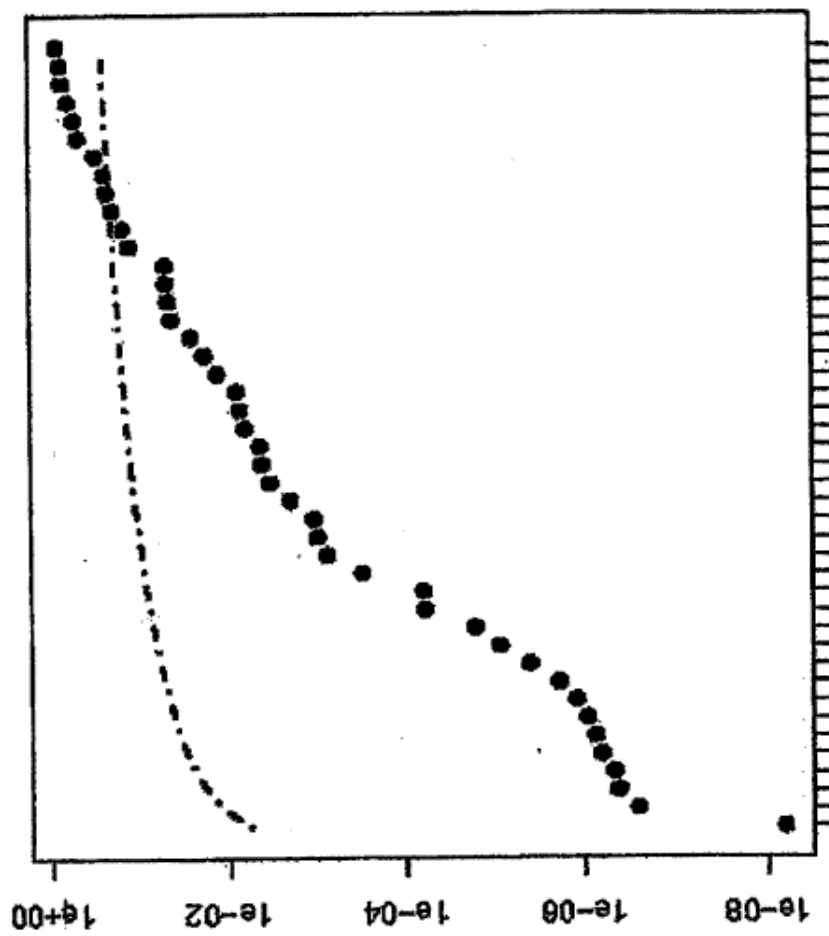


Figura 2

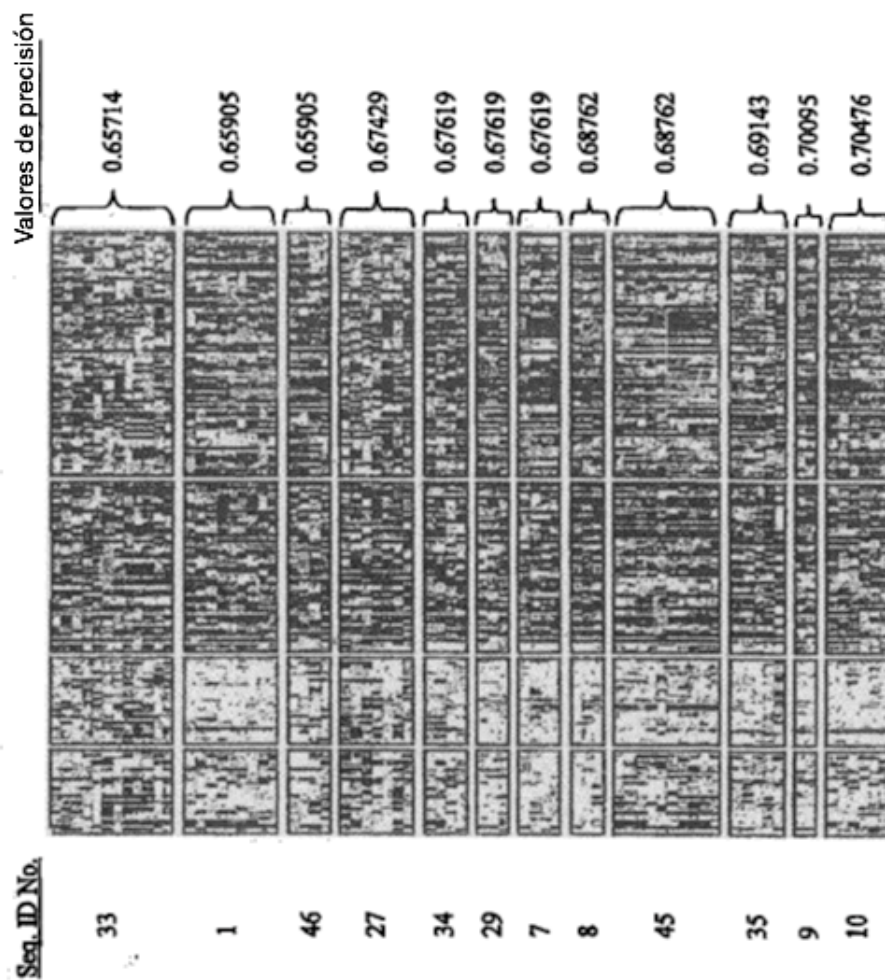


Figura 3

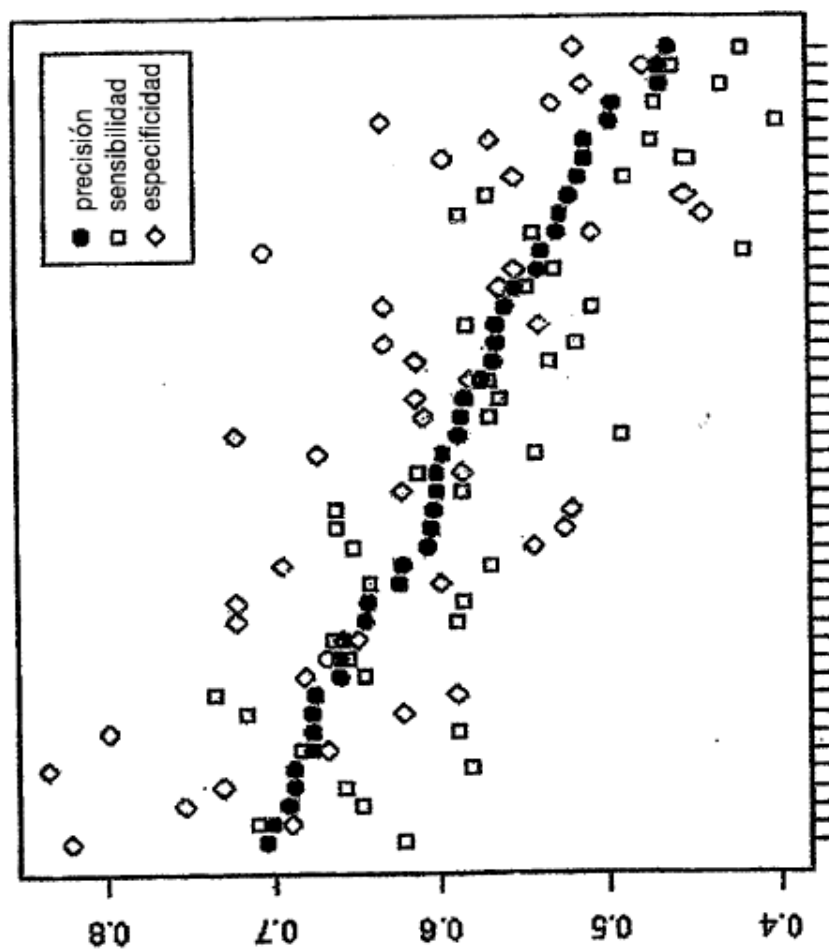


Figura 4

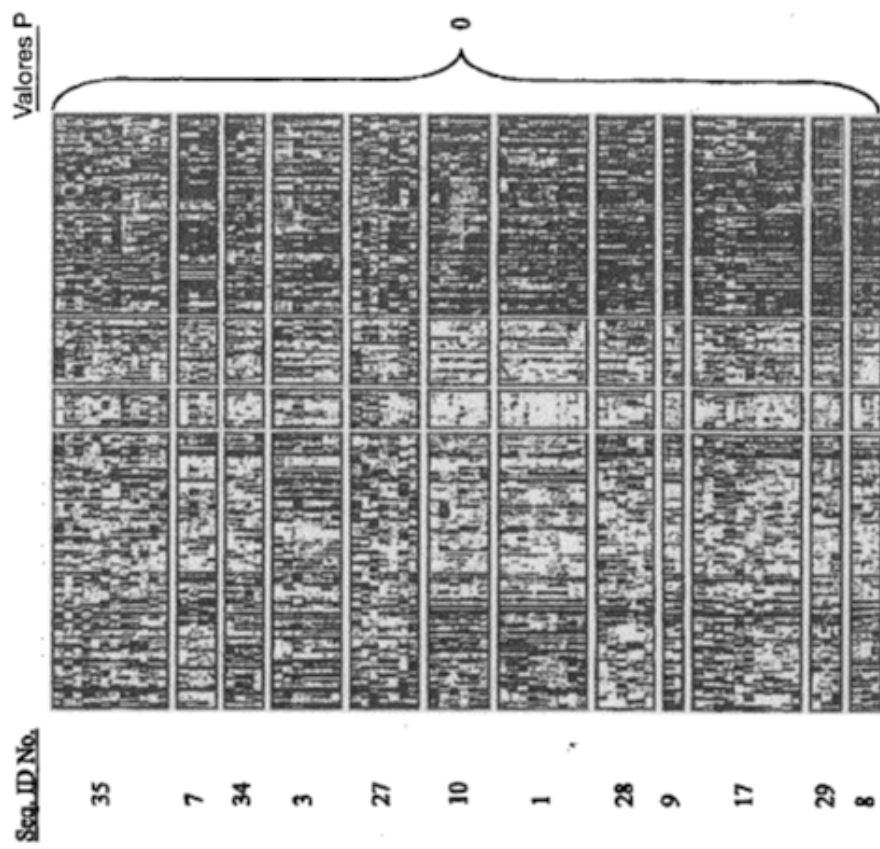


Figura 5

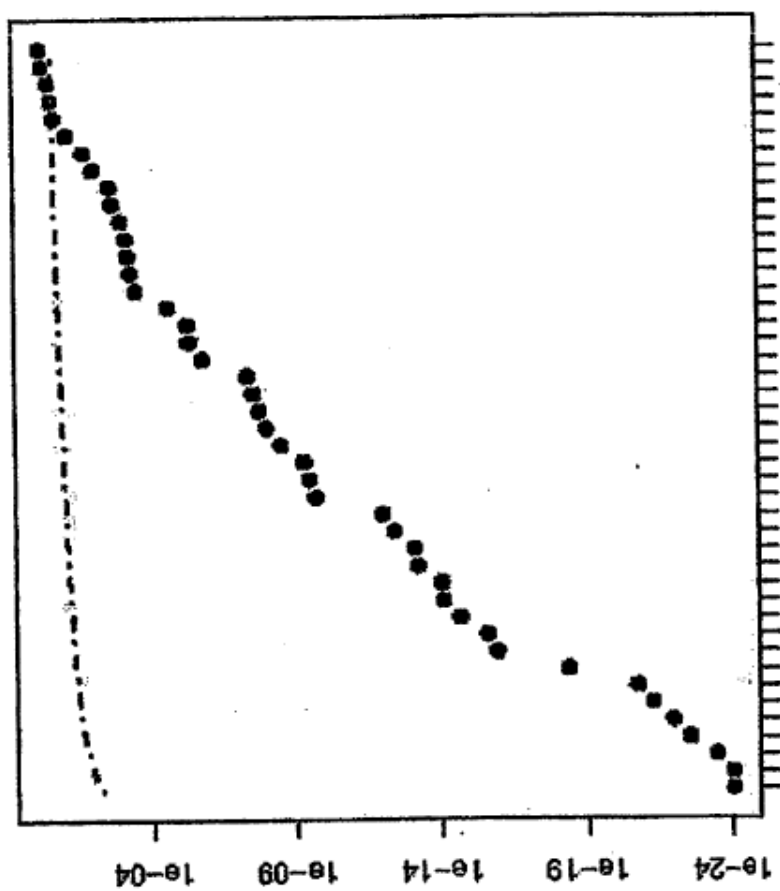


Figura 6

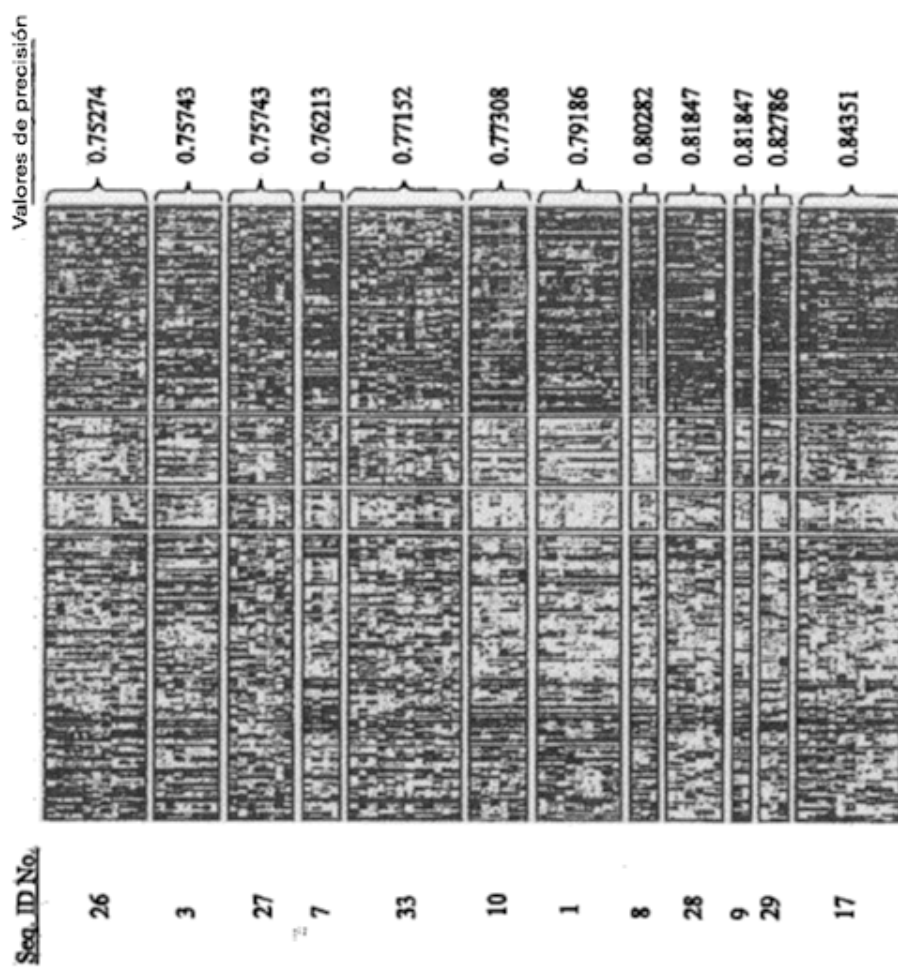


Figura 7

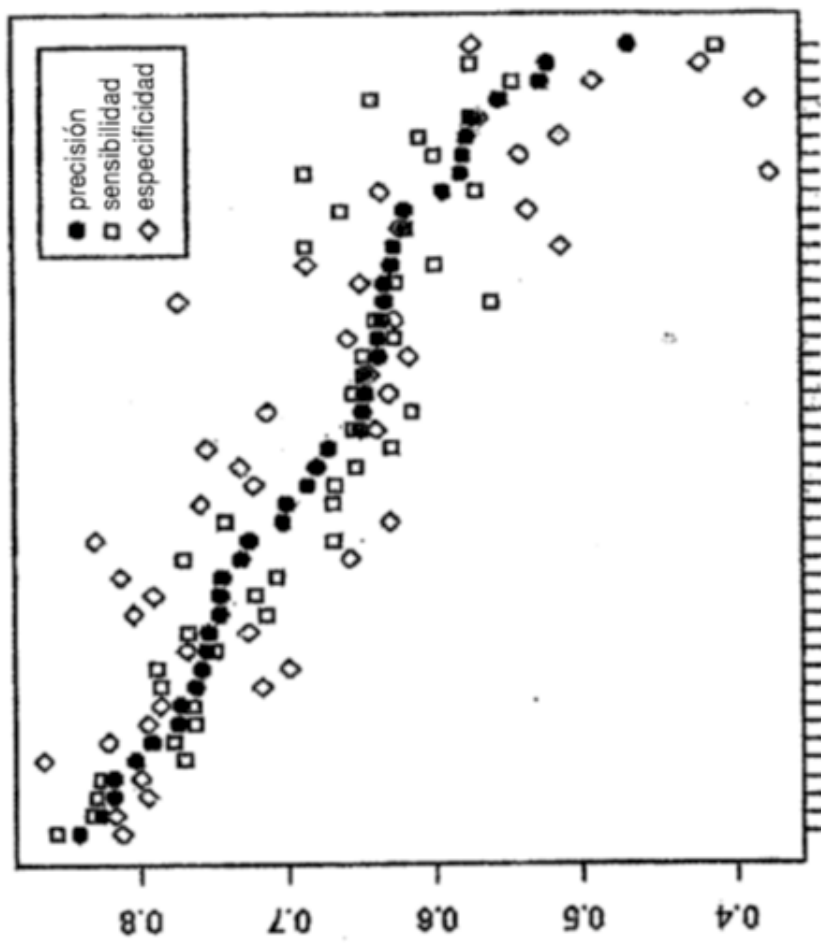


Figura 8

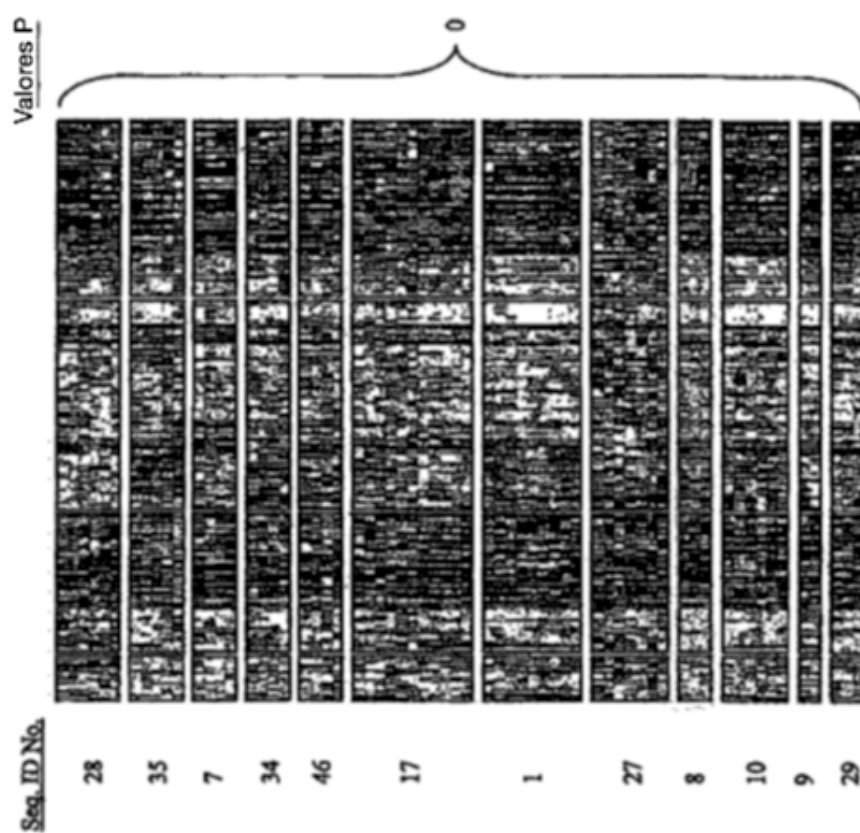


Figura 9

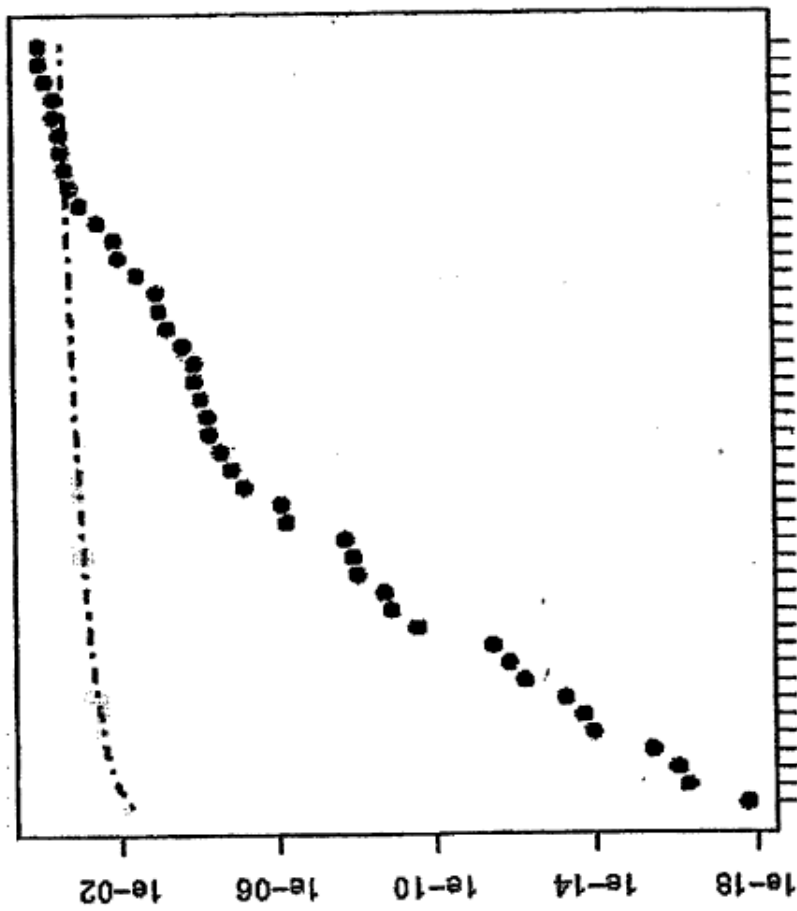


Figura 10

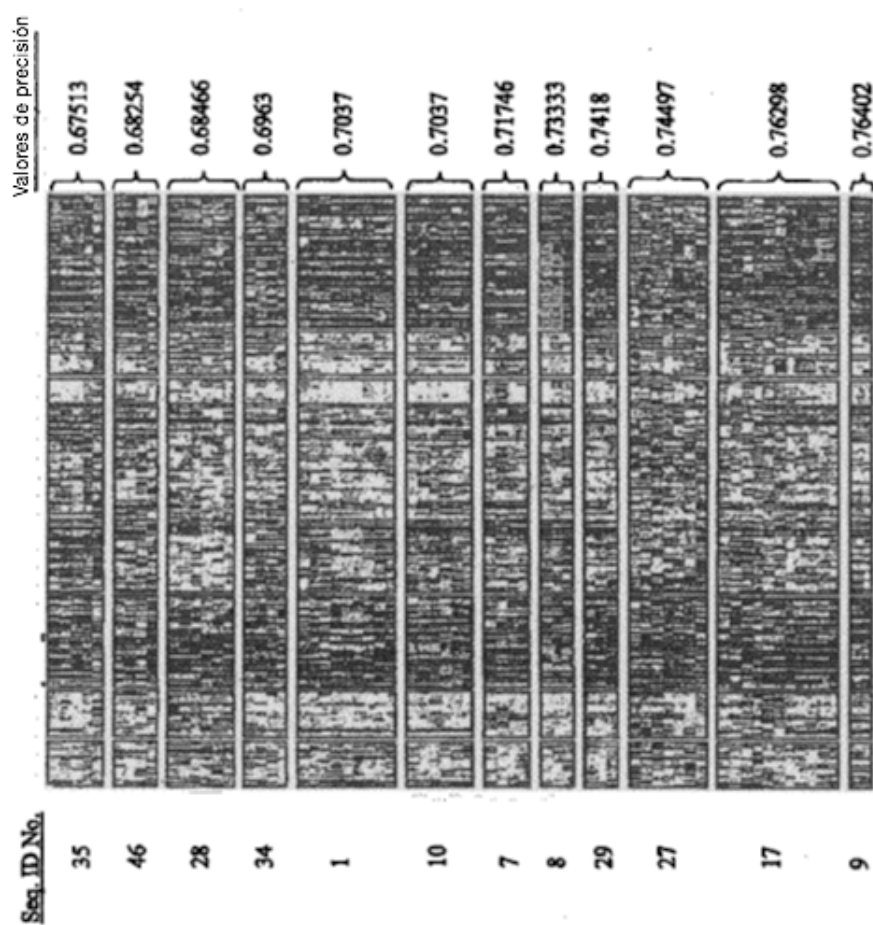


Figura 11

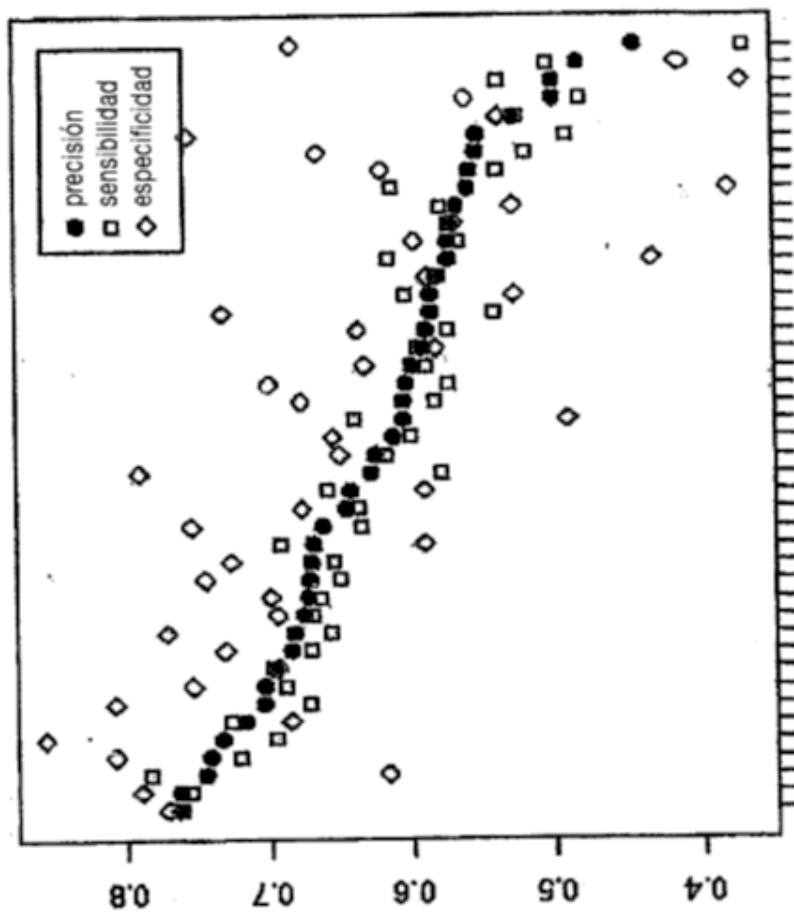


Figura 12

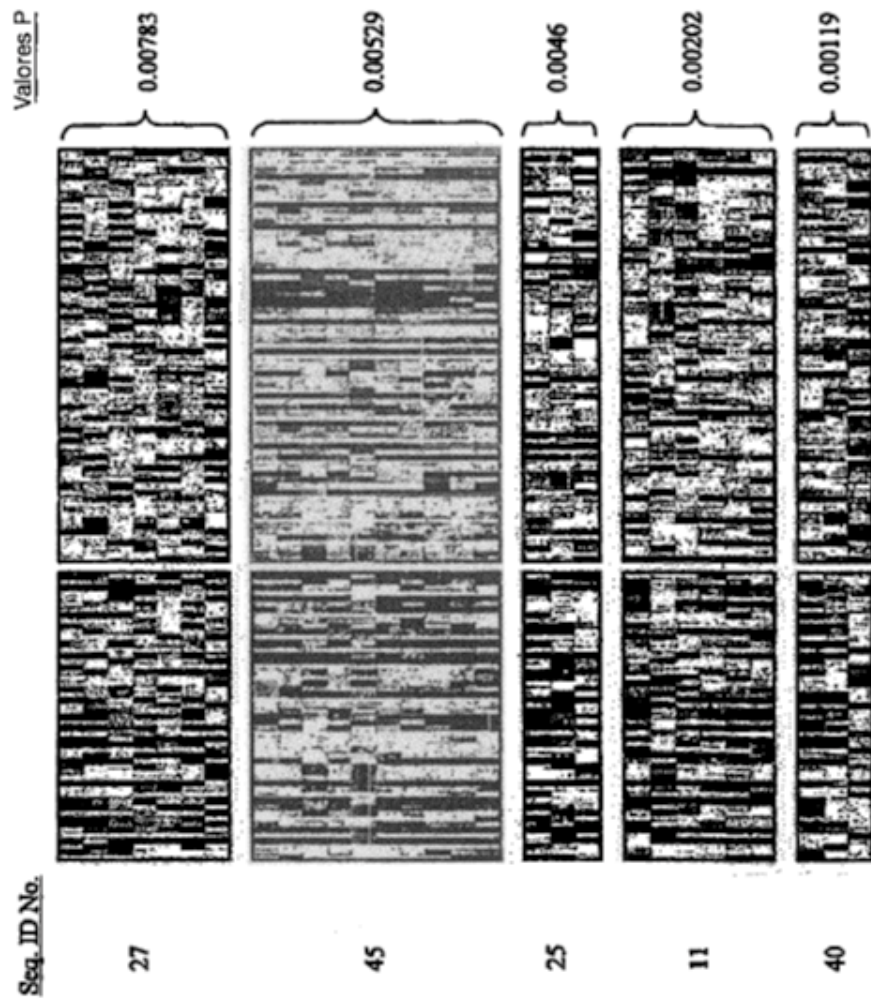


Figura 13

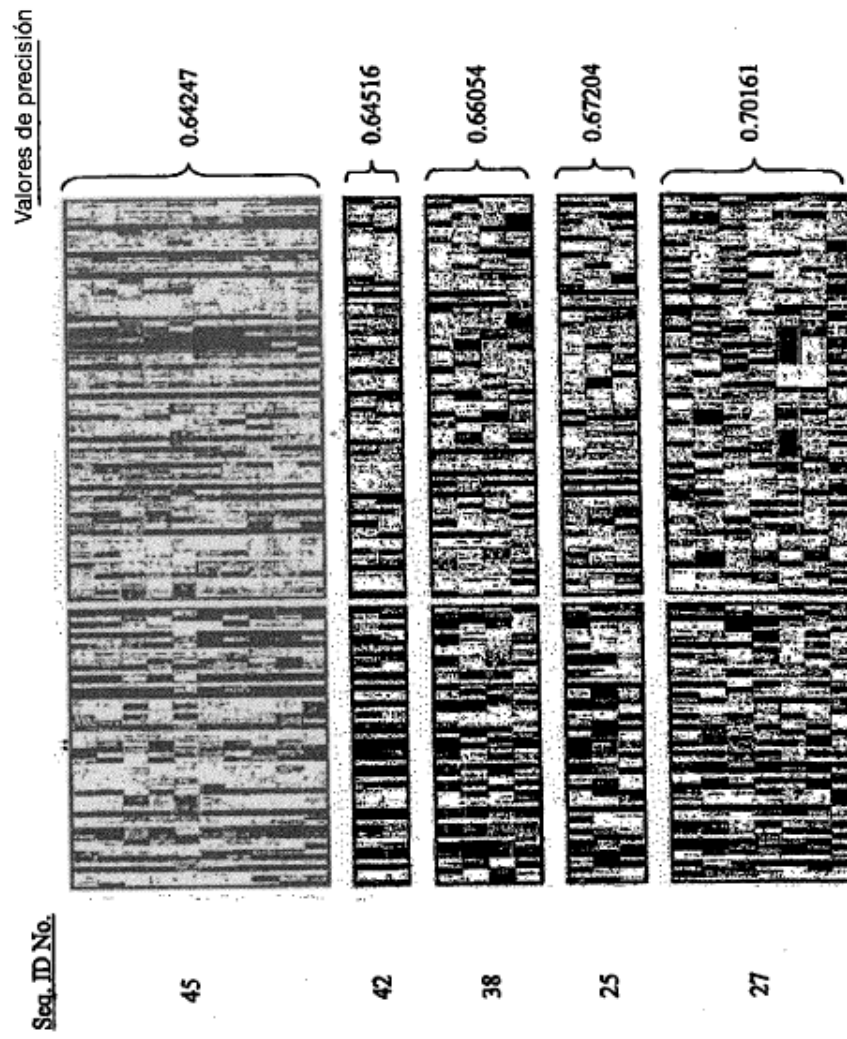


Figura 14

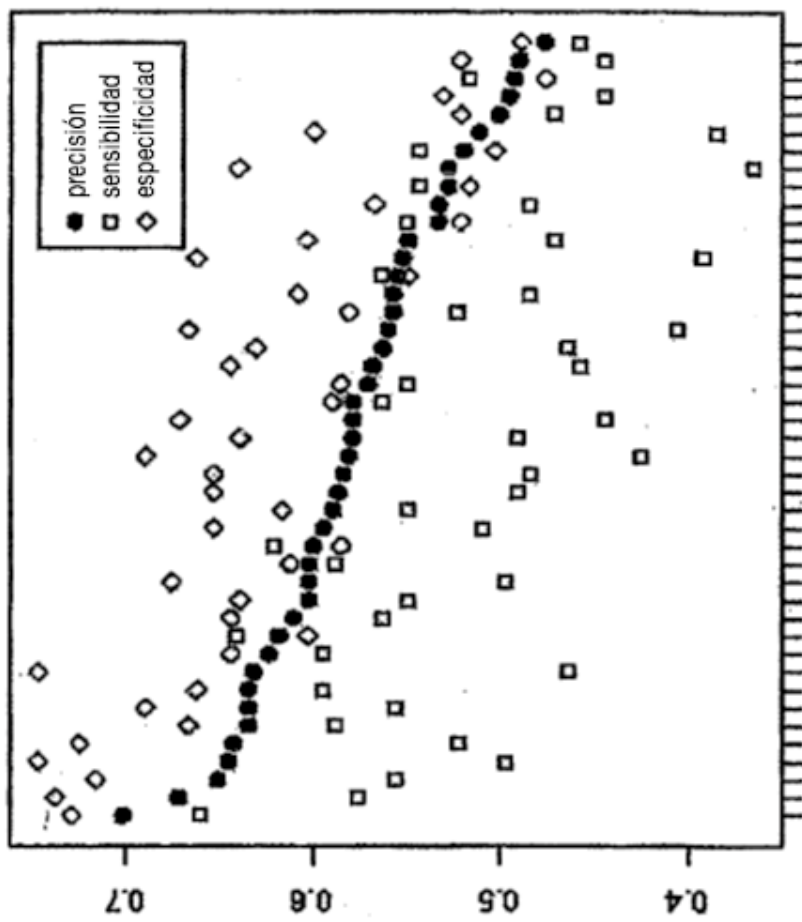


Figura 15

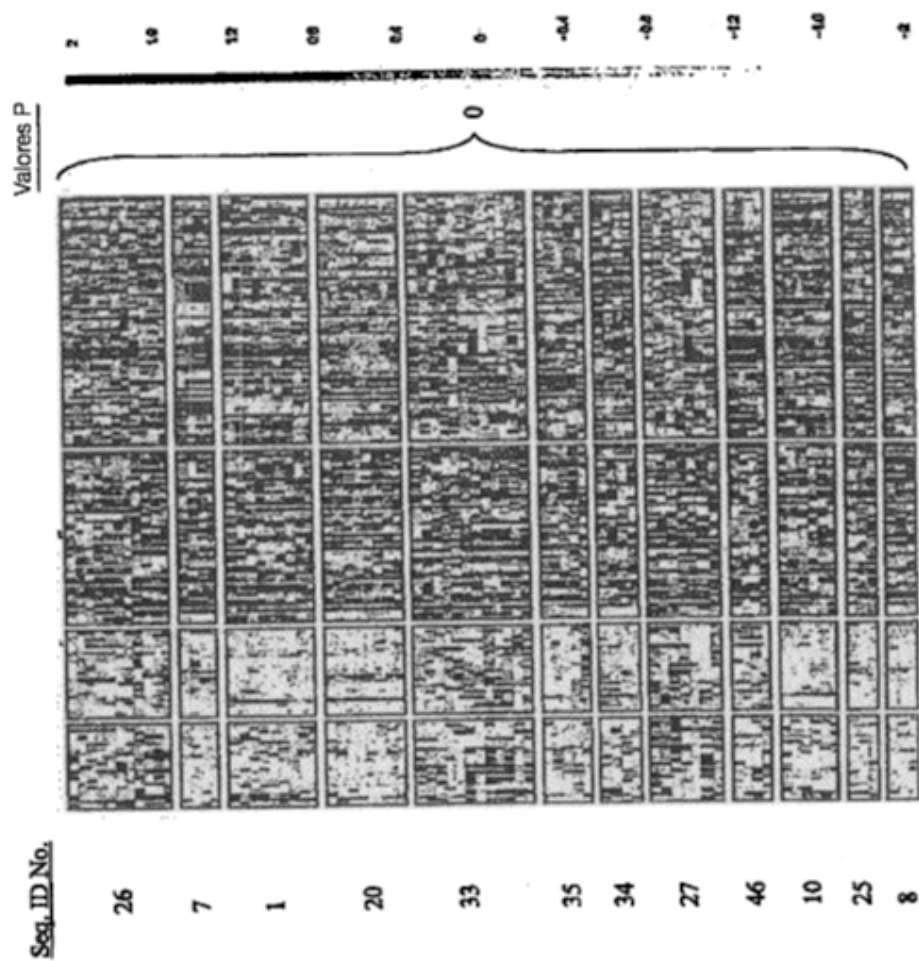


Figura 16



Figura 17

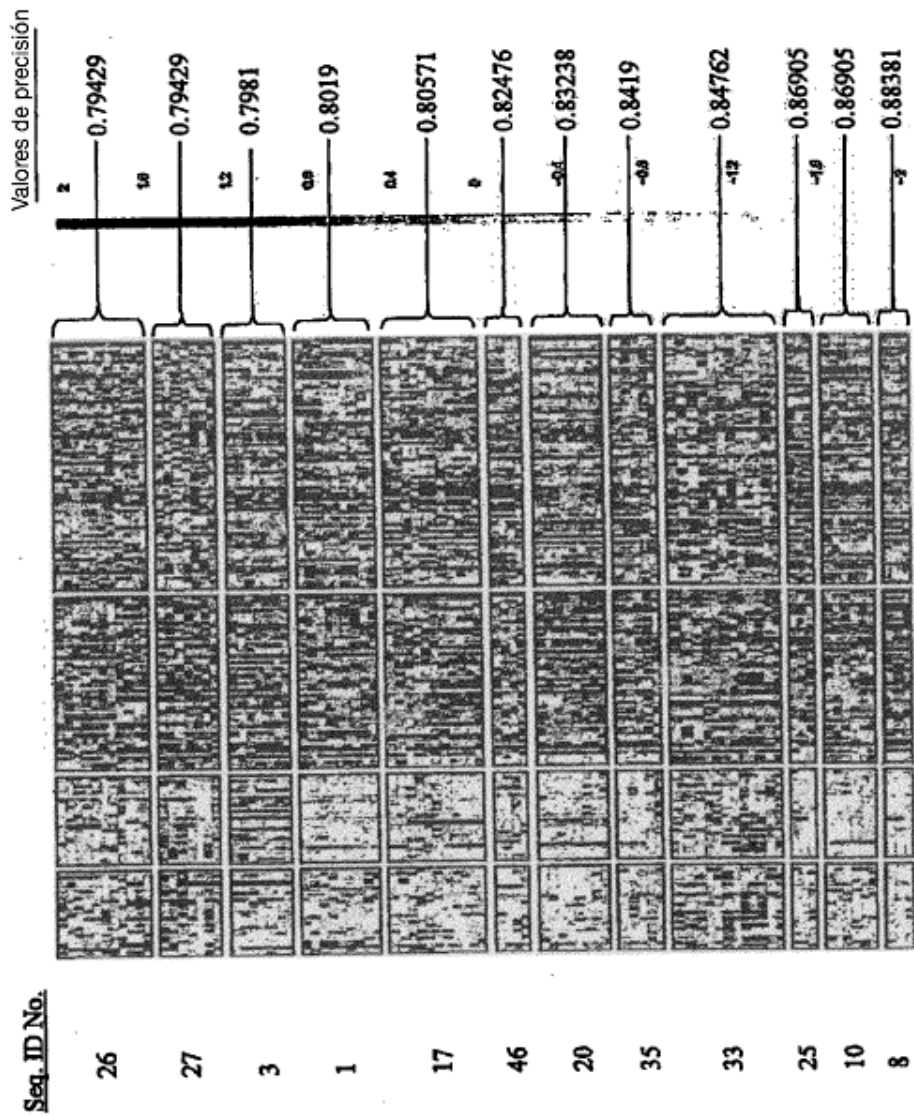


Figura 18

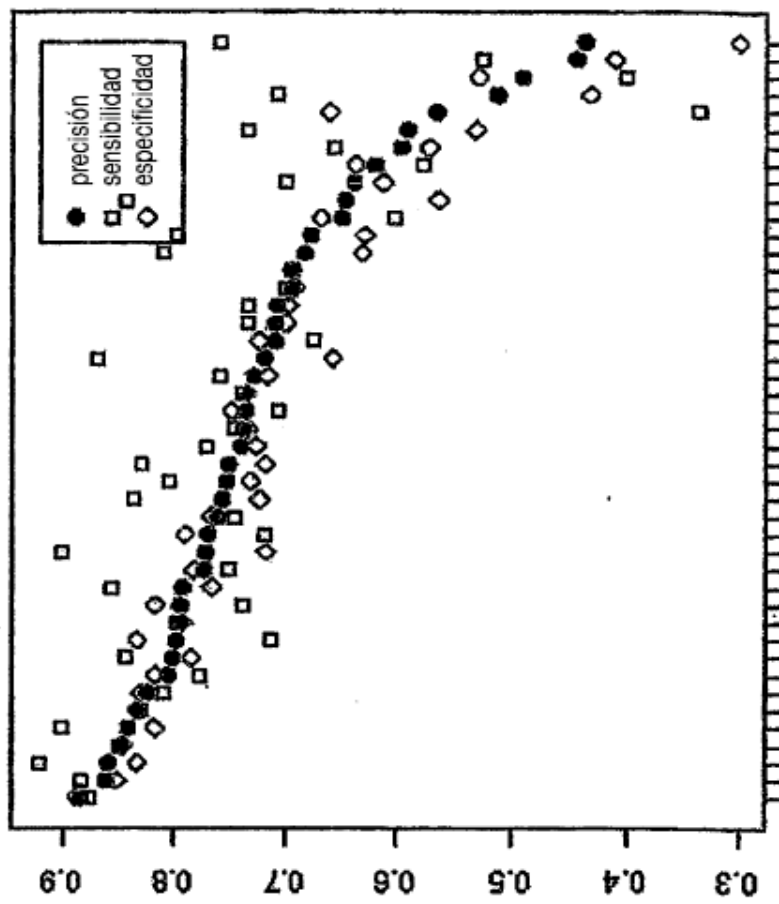


Figura 19

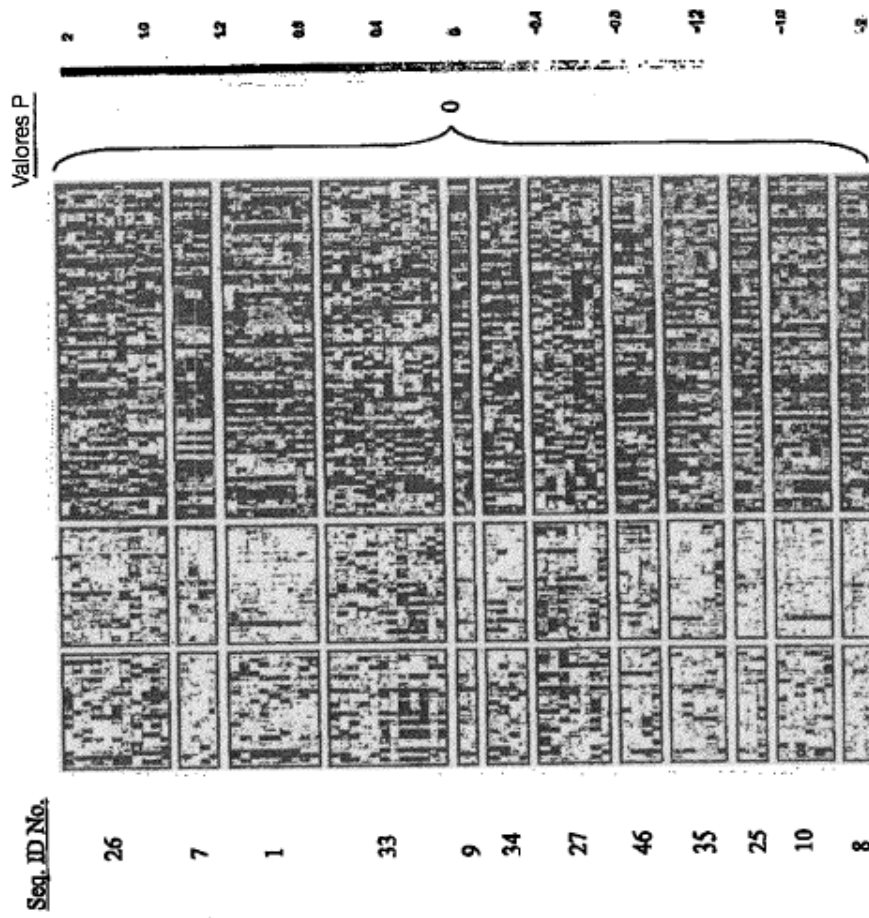


Figura 20

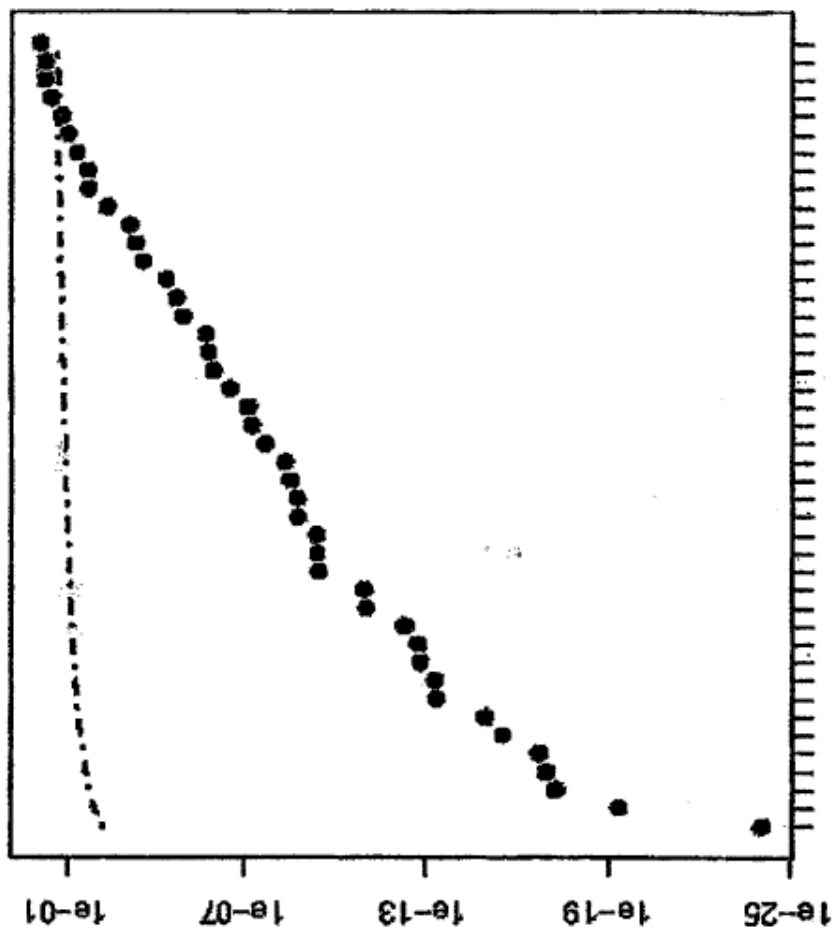


Figura 21

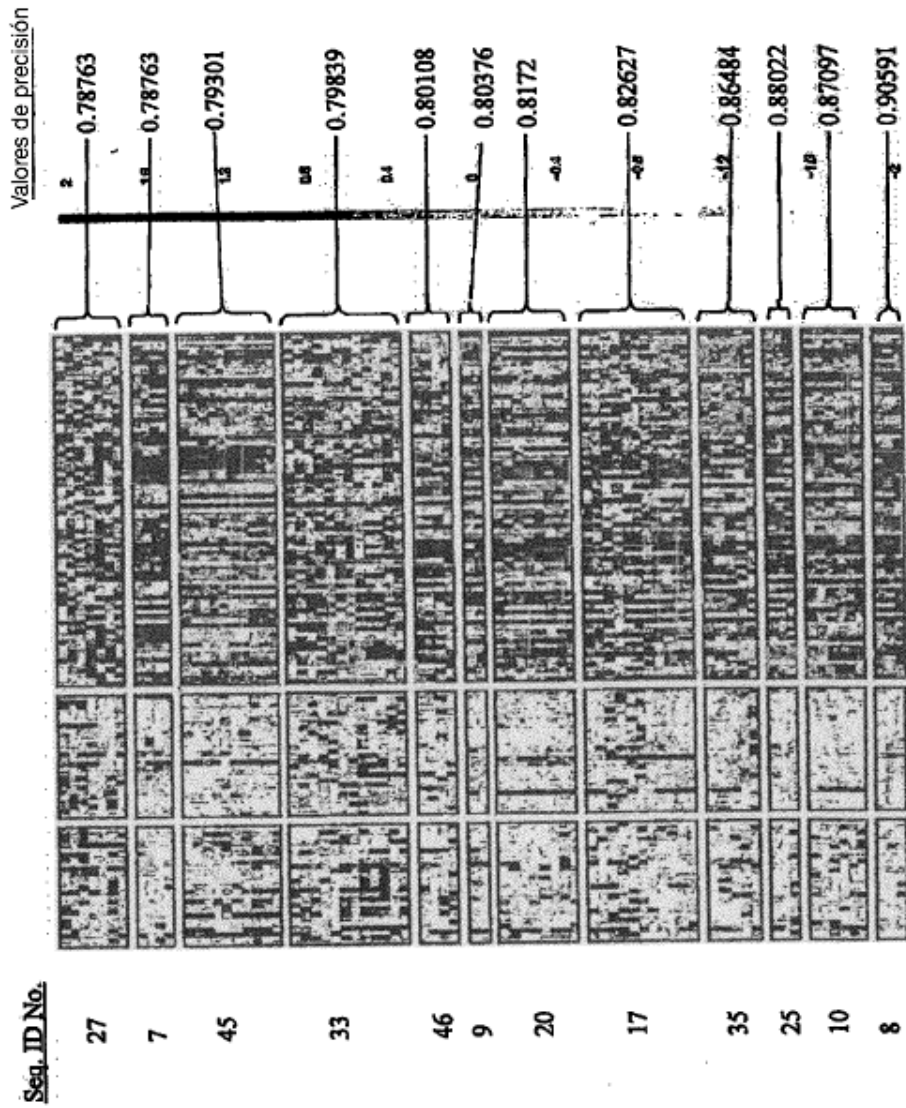


Figura 22

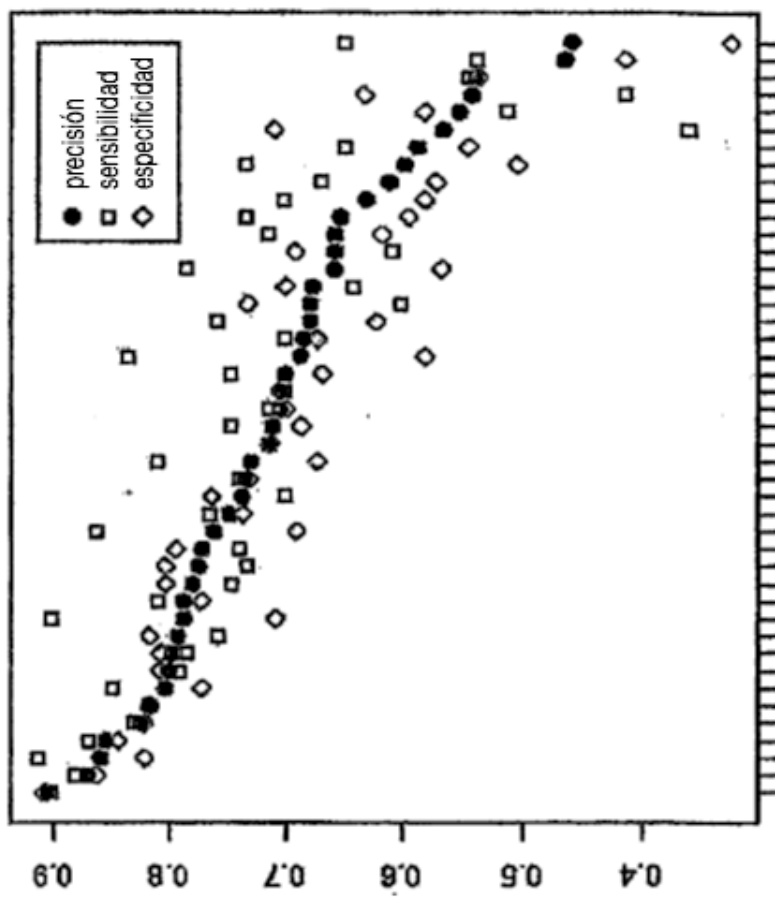


Figura 23

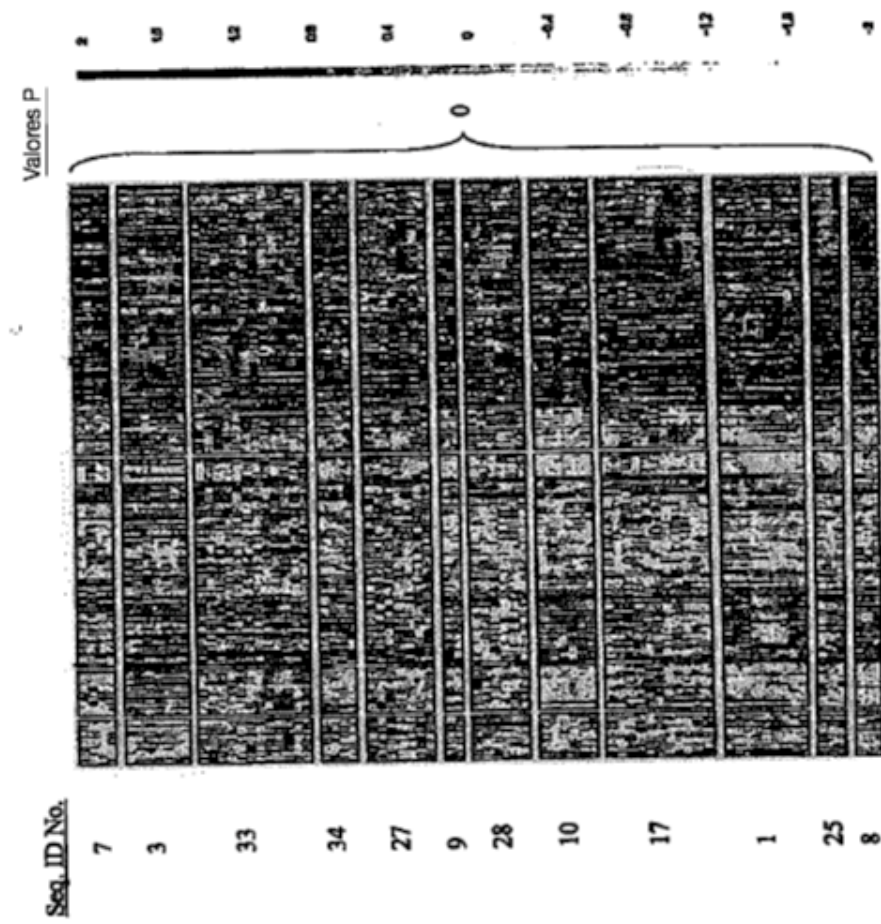


Figura 24

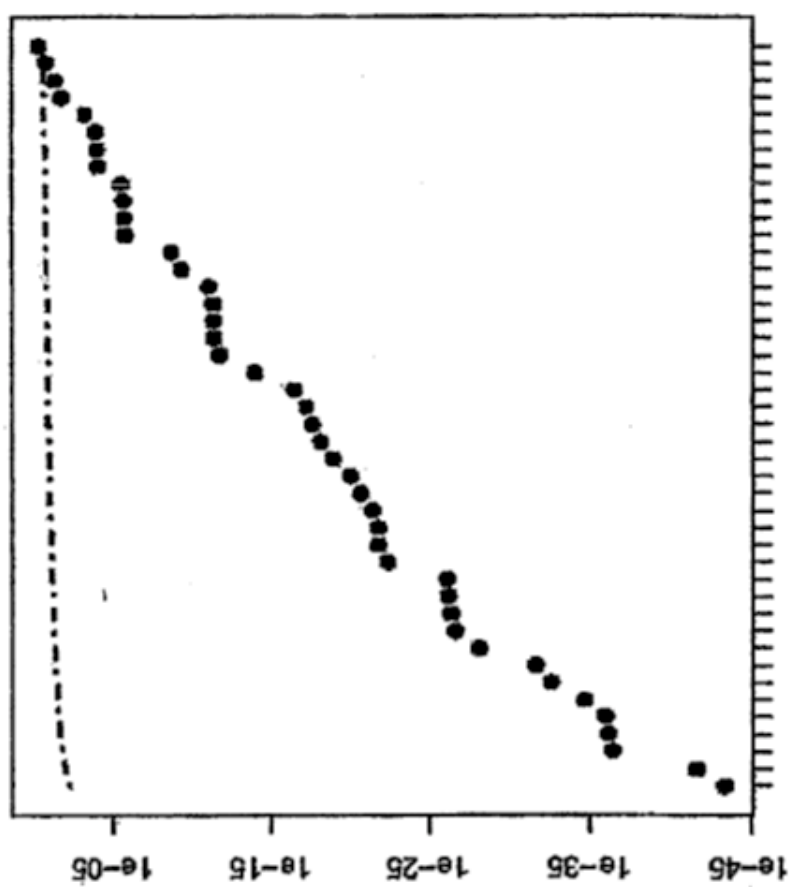


Figura 25

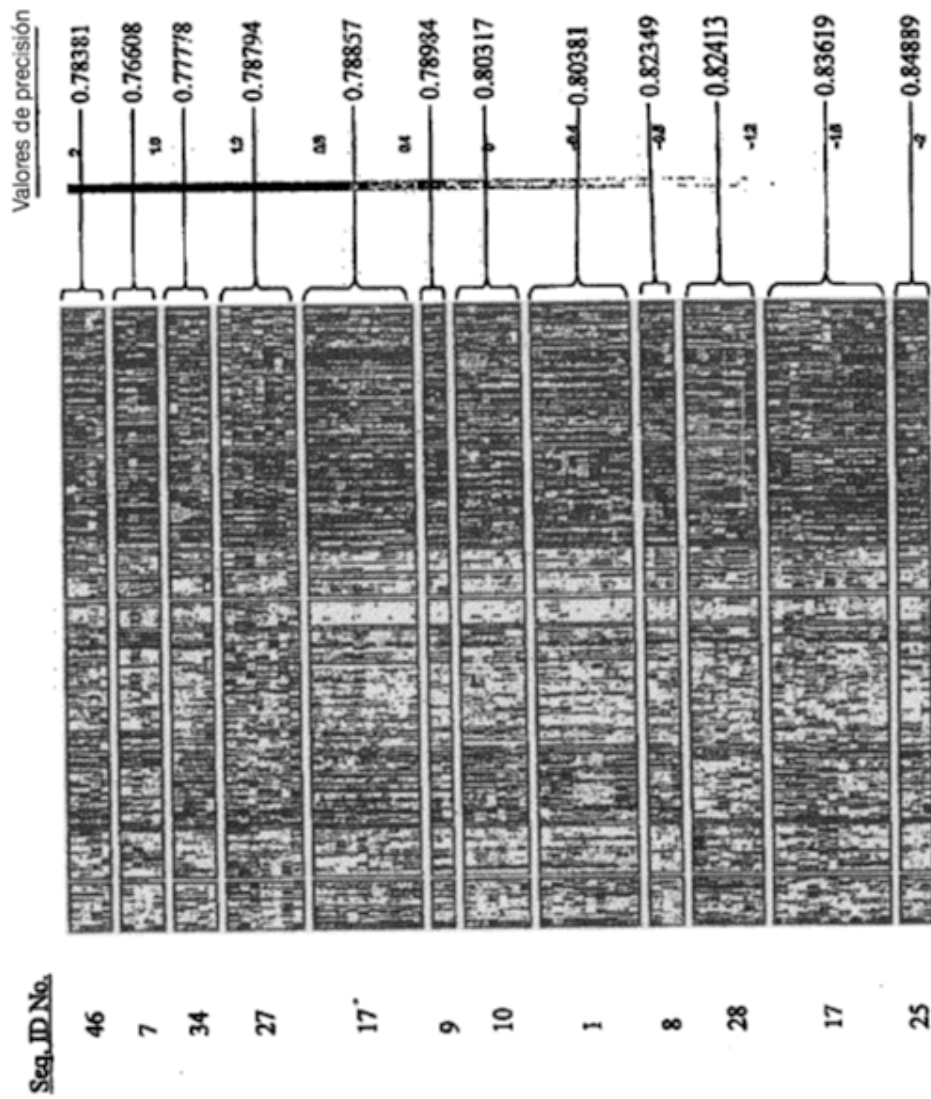


Figura 26

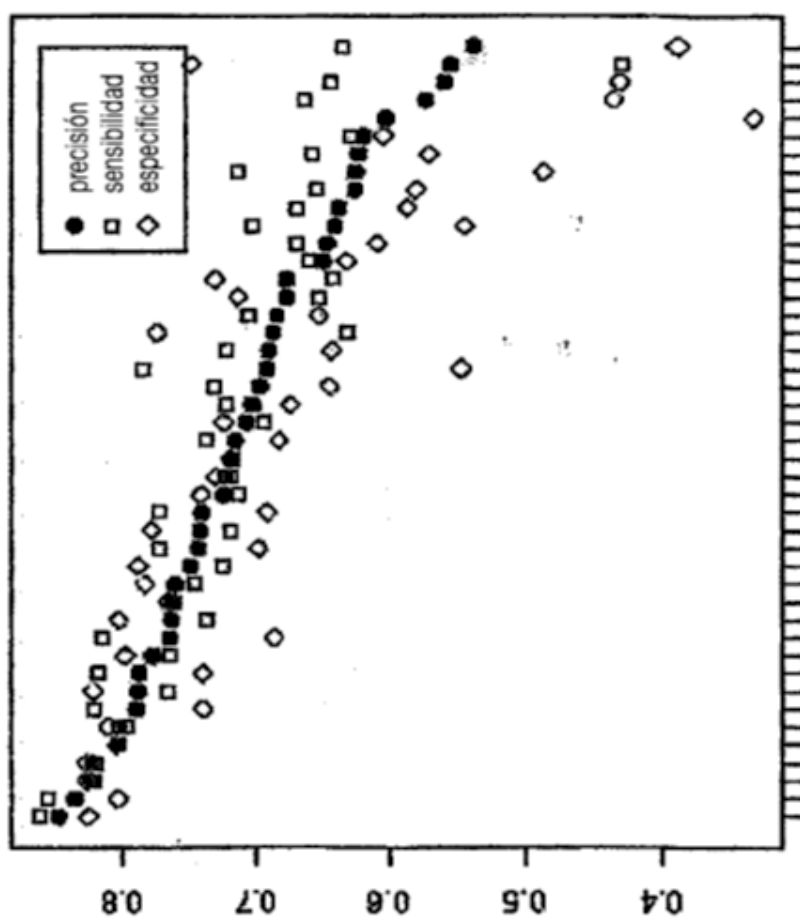


Figura 27

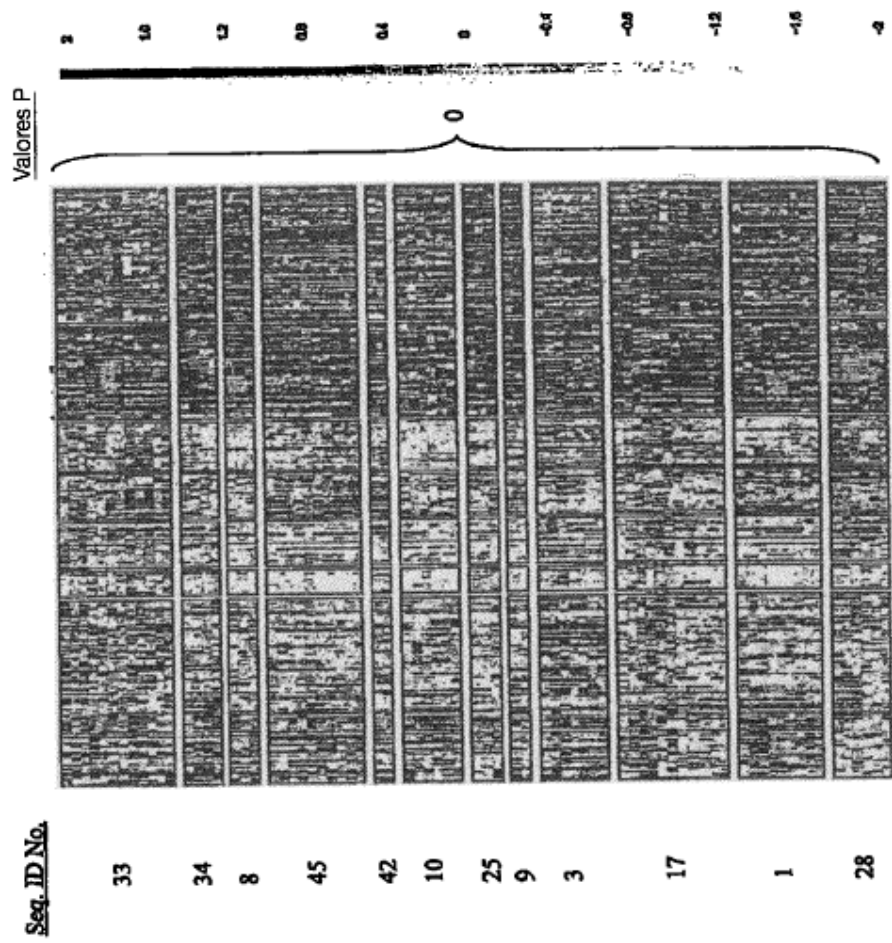


Figura 28

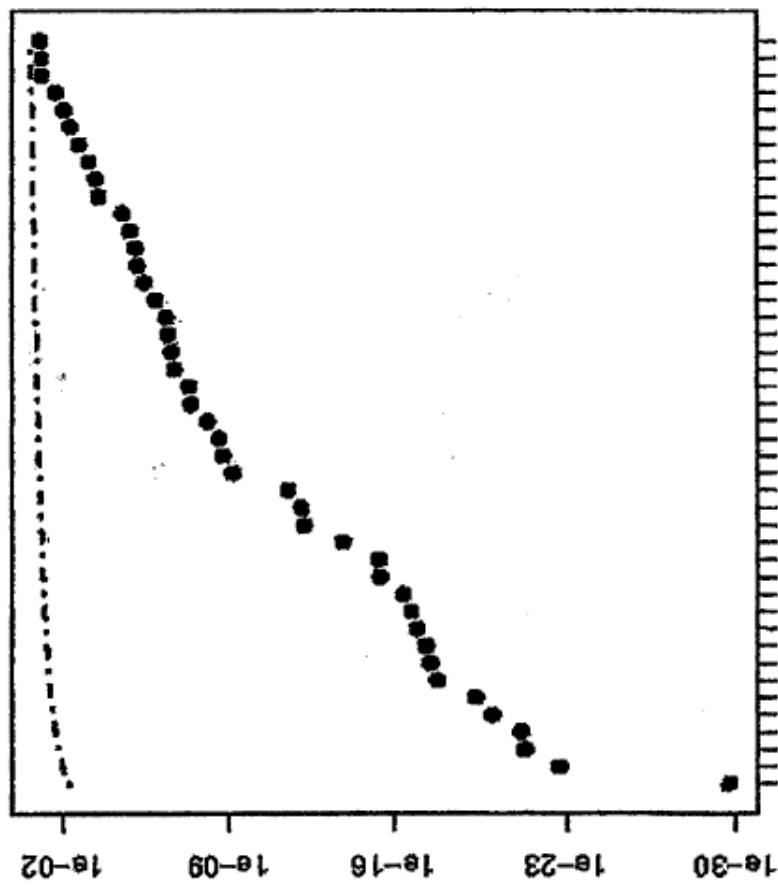


Figura 29

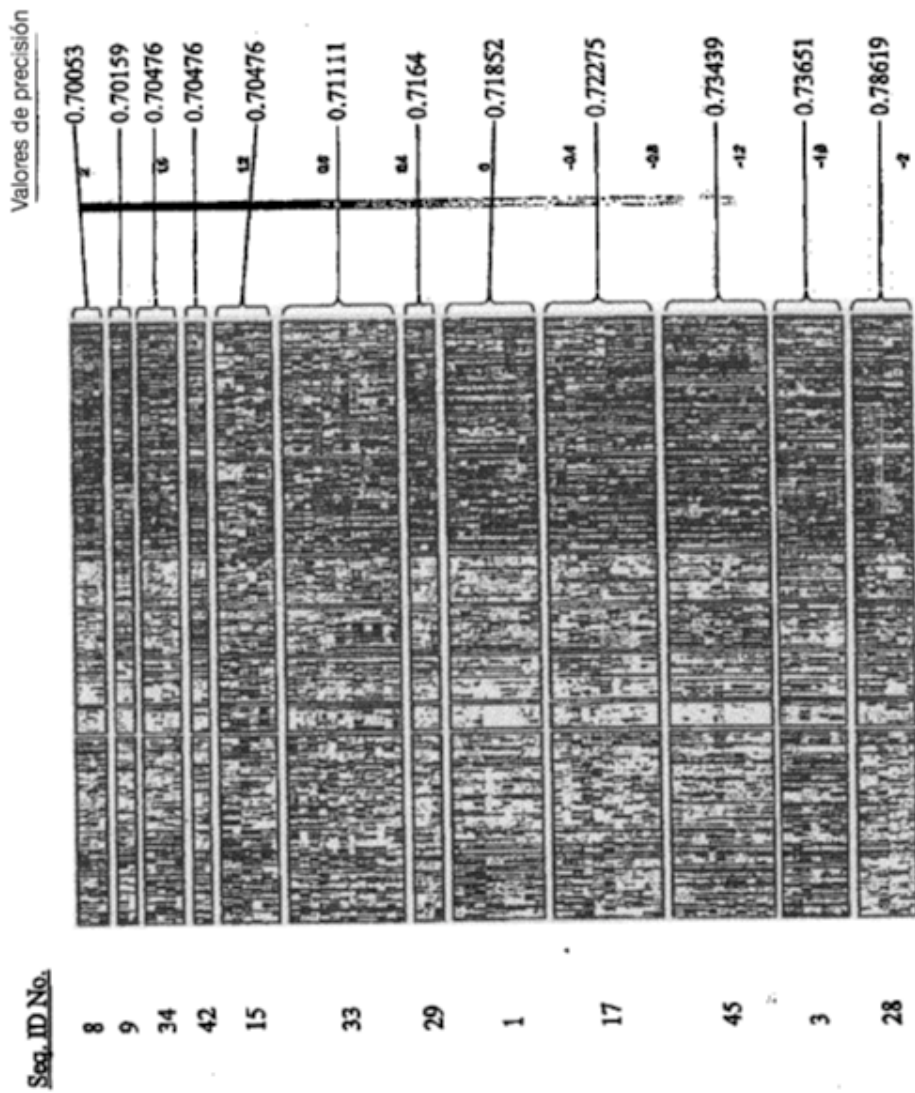


Figura 30

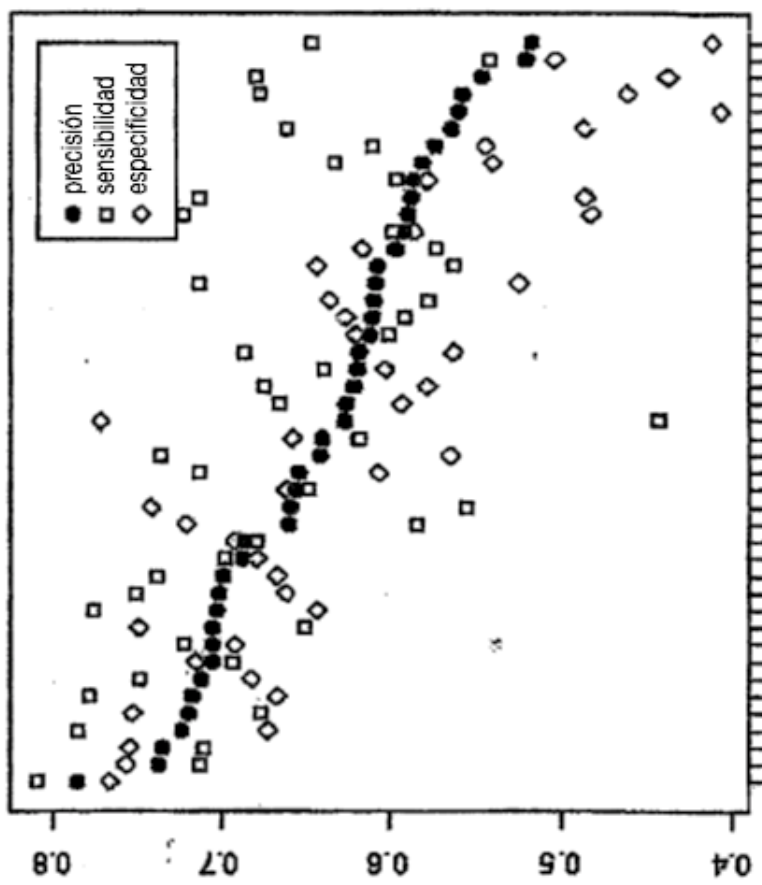


Figura 31

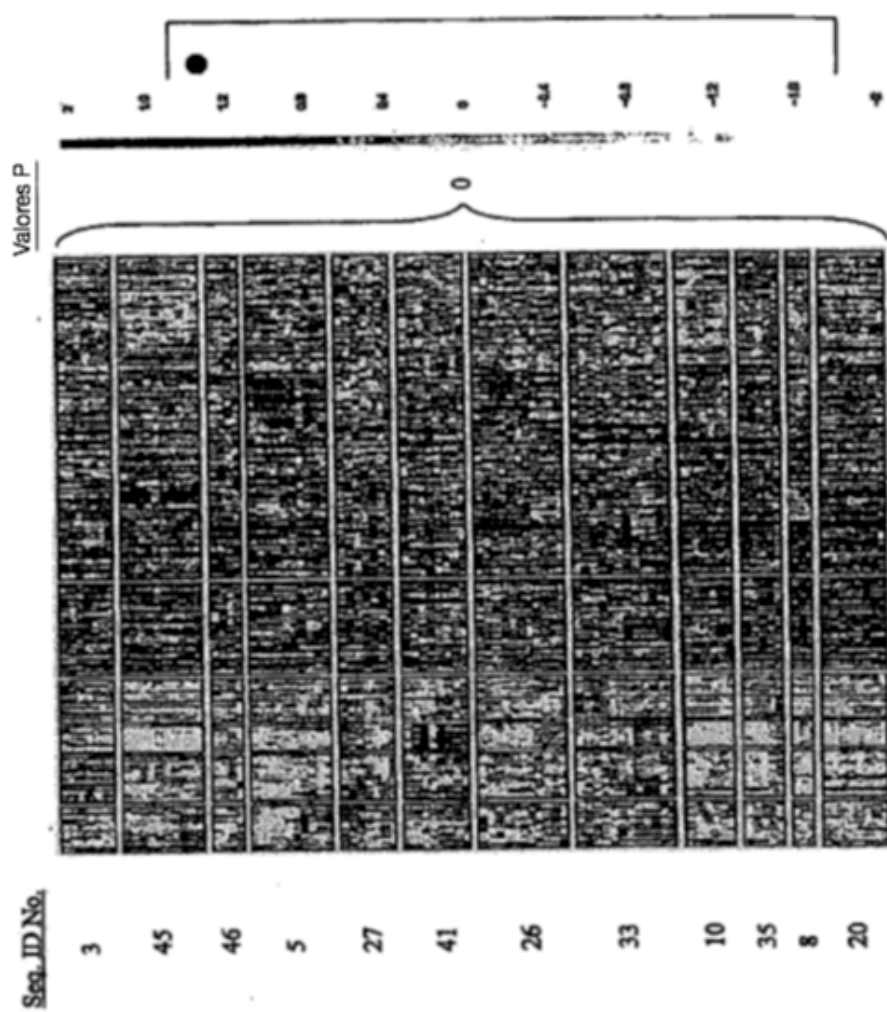


Figura 32

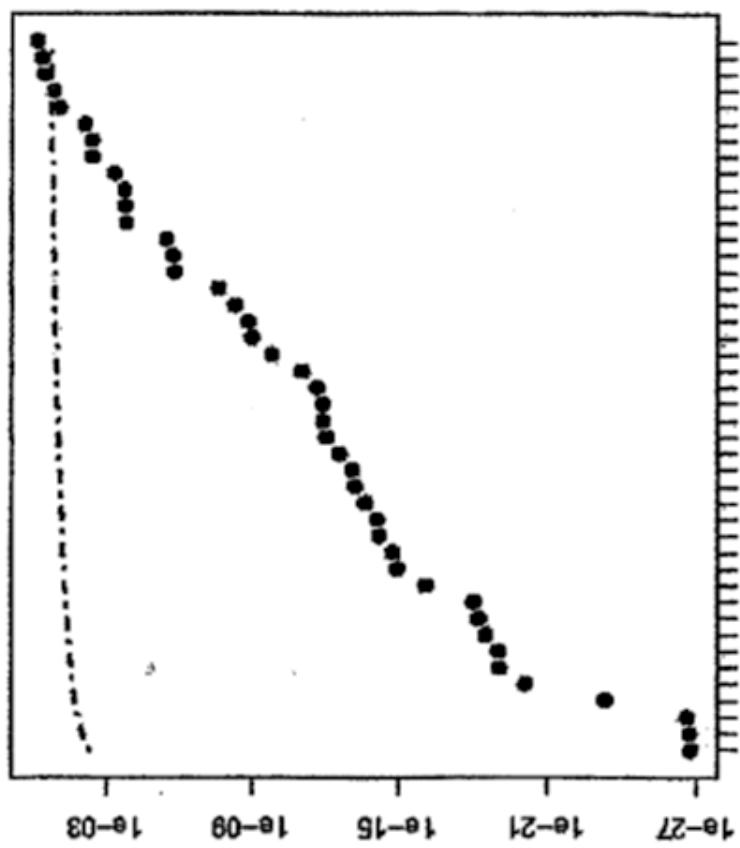


Figura 33

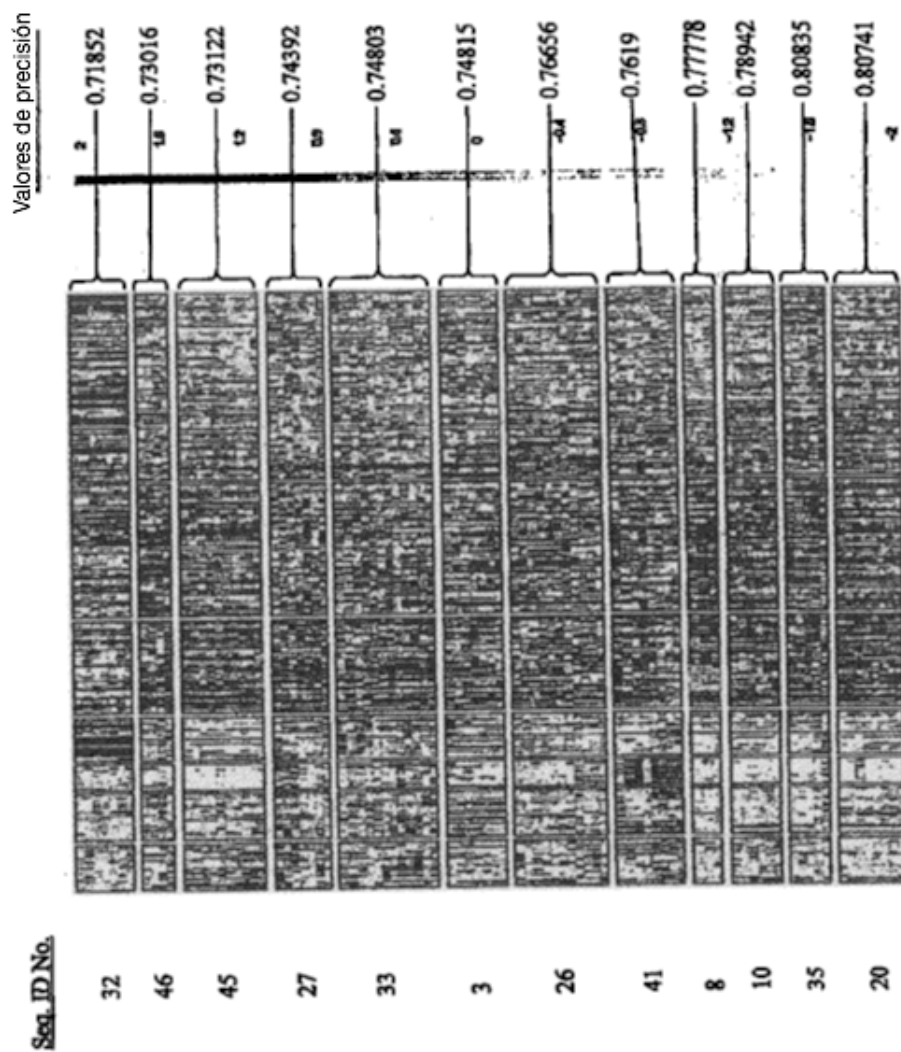


Figura 34

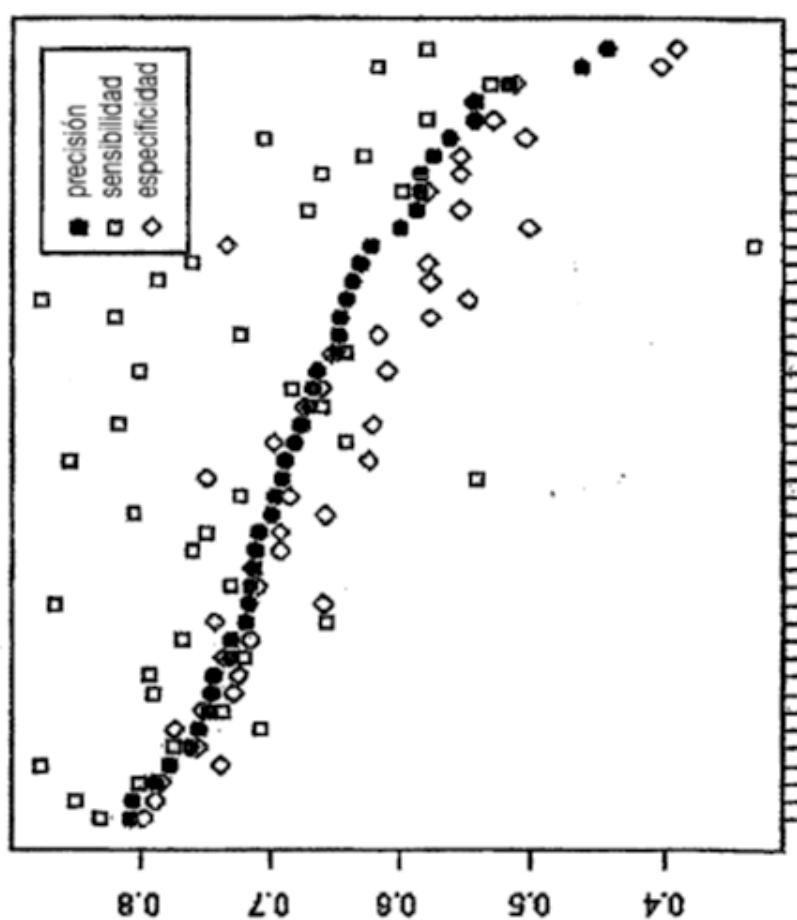


Figura 35

Figura 36

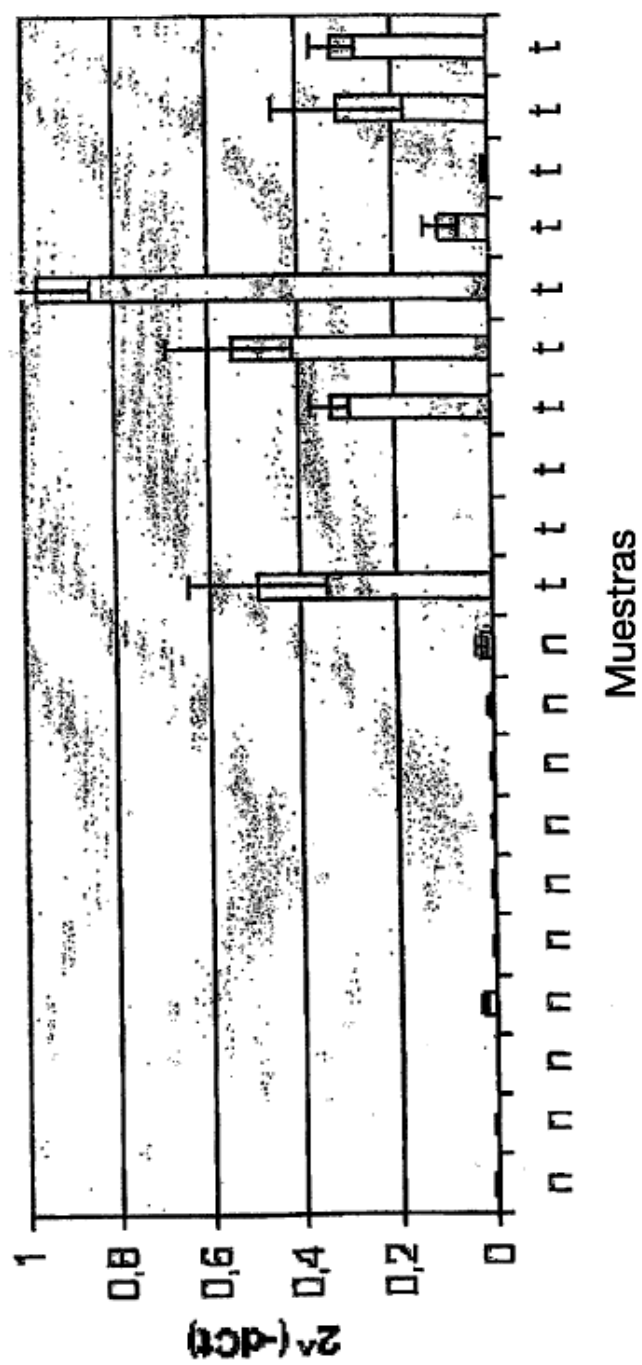


Figura 37

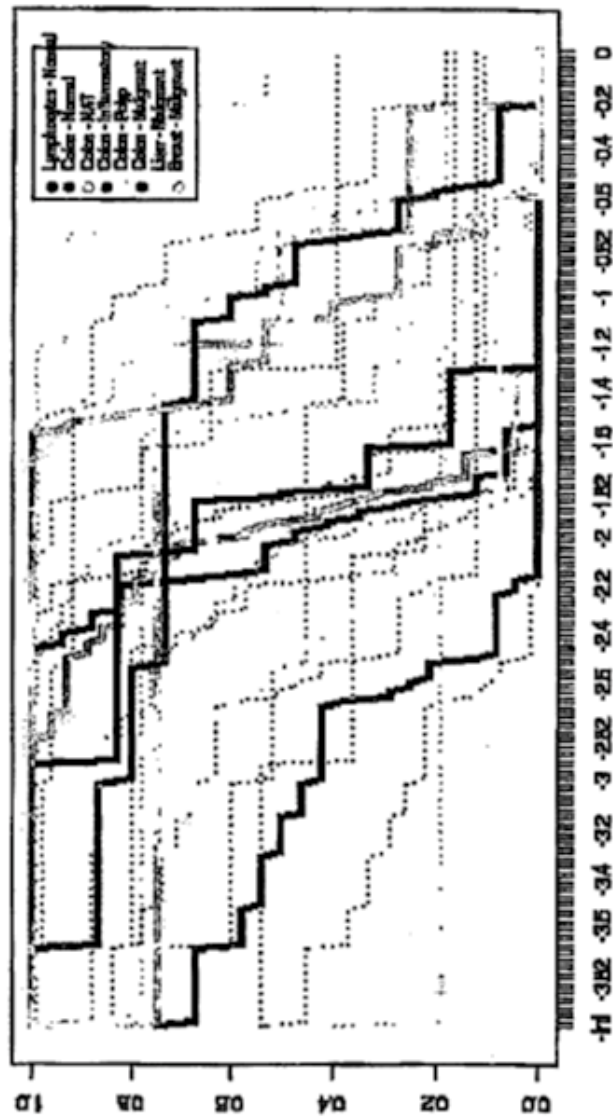
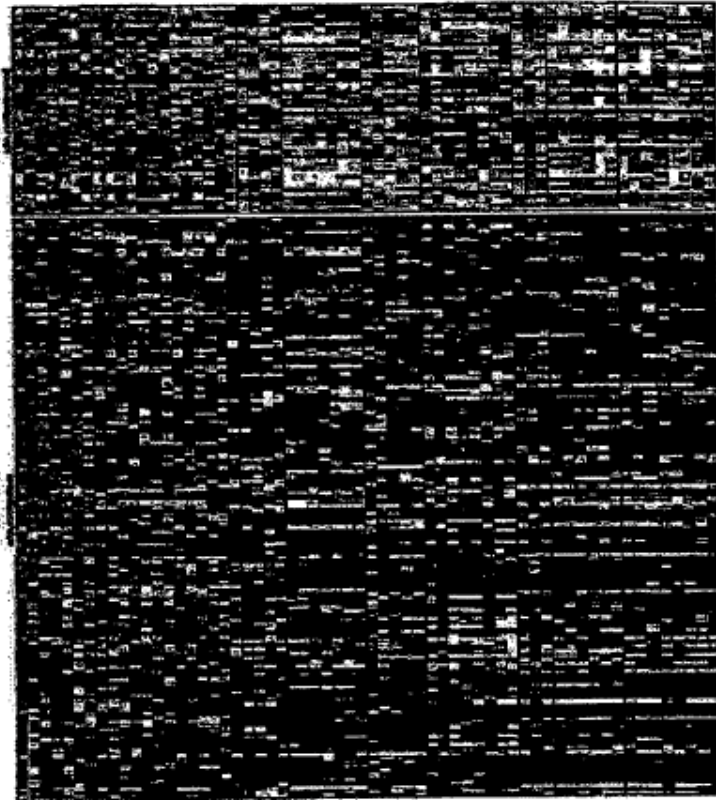


Figure 38



SEQ ID NO: 27

SEQ ID NO: 33

SEQ ID NO: 39

SEQ ID NO: 3

SEQ ID NO: 35

SEQ ID NO: 41

SEQ ID NO: 20

