



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 308 976**

(51) Int. Cl.:

C07K 14/47 (2006.01) **C12N 15/12** (2006.01)
C12N 15/10 (2006.01) **C12N 15/62** (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01) **G01N 33/53** (2006.01)
C12N 15/11 (2006.01) **C12Q 1/68** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) **A61K 38/17** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **00920102 .1**

(96) Fecha de presentación : **03.04.2000**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1169347**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2002**

(54) Título: **Compuestos y métodos para la terapia y el diagnóstico del cáncer de pulmón.**

(30) Prioridad: **02.04.1999 US 285479**
17.12.1999 US 466396
30.12.1999 US 476496
10.01.2000 US 480884
22.02.2000 US 510376

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

(73) Titular/es: **CORIXA CORPORATION**
Suite 200, 1124 Columbia Street
Seattle, Washington 98104, US

(72) Inventor/es: **Wang, Tongtong y**
Fan, Liqun

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 308 976 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

Compuestos y métodos para la terapia y el diagnóstico del cáncer de pulmón.

5 Campo técnico

El presente invento se refiere, en general, al diagnóstico del cáncer, tal como el cáncer de pulmón. Más específicamente, el invento se refiere a polipéptidos que comprenden al menos una porción de una proteína tumoral de pulmón, y a polinucleótidos que codifican dichos polipéptidos. Dichos polipéptidos y polinucleótidos pueden ser utilizados en vacunas y composiciones farmacéuticas para la prevención y el tratamiento del cáncer de pulmón y para el diagnóstico y el control de dichos cánceres.

Antecedentes del invento

15 El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer en hombres y mujeres en los Estados Unidos, presentándose 172.000 nuevos casos estimados en 1994. El índice de supervivencia a cinco años entre todos los pacientes con cáncer de pulmón, independientemente de la fase de la enfermedad en el diagnóstico, es sólo 13%. Esto contrasta con un índice de supervivencia a cinco años de 46% entre los casos detectados mientras la enfermedad está 20 aún localizada. Sin embargo, sólo se descubre un 16% de cánceres de pulmón antes de que la enfermedad se haya propagado.

La detección precoz es difícil ya que a menudo no se ven los síntomas clínicos hasta que la enfermedad ha alcanzado una fase avanzada. Actualmente, el diagnóstico se ve facilitado por el uso de rayos X torácicos, análisis del tipo de células contenidas en esputo y examen de los pasos bronquiales mediante fibra óptica. Los regímenes de tratamiento 25 vienen determinados por el tipo y la fase del cáncer e incluyen cirugía, terapia por radiación y/o quimioterapia. A pesar de la considerable investigación sobre terapias para la enfermedad, el cáncer de pulmón sigue siendo difícil de tratar.

En consecuencia, en este campo técnico queda la necesidad de técnicas diagnósticas mejoradas para el cáncer de 30 pulmón.

Sumario del invento

En breves palabras, el presente invento proporciona composiciones y su uso en métodos para el diagnóstico del 35 cáncer de pulmón.

En un primer aspecto del presente invento, se proporciona un método para detectar la presencia de un cáncer de pulmón en un paciente, que comprende las operaciones de:

- 40 (a) poner una muestra biológica obtenida del paciente en contacto con un anticuerpo, o un fragmento del mismo que se une a antígenos, que se une al polipéptido expuesto en la ID. SEC. nº 176;
- (b) detectar en la muestra una cantidad del polipéptido que se une al agente ligante; y
- 45 (c) comparar la cantidad del polipéptido con un valor de corte predeterminado, y determinar la presencia de cáncer de pulmón en el paciente a partir de dicha comparación.

En un segundo aspecto del presente invento, se proporciona el uso de un anticuerpo, o de un fragmento del mismo que se une a antígenos, en un método *in vitro* para detectar la presencia de un cáncer de pulmón en una muestra 50 biológica, en el que el anticuerpo puede detectar la presencia del polipéptido expuesto en la ID. SEC. nº 176 en la muestra biológica.

En un tercer aspecto del presente invento, se proporciona el uso del polipéptido expuesto en la ID. SEC. nº 176 en un método *in vitro* para detectar la presencia de cáncer de pulmón en una muestra biológica, en el que el polipéptido se utiliza para detectar en la muestra biológica la presencia de células T que reaccionan específicamente con él.

En un cuarto aspecto del presente invento, se proporciona un método para detectar la presencia de cáncer de pulmón en un paciente, método que comprende las operaciones de:

- 60 a) incubar una muestra biológica aislada que comprende células T CD4+ y/o CD8+ con el polipéptido expuesto en la ID. SEC. nº 176 o con un polinucleótido que codifica el mismo; y
- b) detectar la presencia o ausencia de activación específica de las células T.

65 También se proporciona el uso de cebadores oligonucleotídicos en un ensayo basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; del inglés, polymerase chain reaction), que comprenden al menos 15 nucleótidos contiguos de una molécula de DNA expuesta en la ID. SEC. nº 175, para detectar la presencia de cáncer de pulmón en una muestra biológica.

ES 2 308 976 T3

Además, también se proporciona un sistema diagnóstico para el cáncer de pulmón que comprende un anticuerpo monoclonal o un fragmento del mismo que se une a antígenos, que se une específicamente al polipéptido expuesto en la ID. SEC. nº 176, y un reactivo de detección, en el que el reactivo de detección comprende un grupo informador.

5 En un aspecto más del presente invento, se proporciona un sistema diagnóstico para el cáncer de pulmón que comprende al menos un oligonucleótido que comprende 15-40 nucleótidos contiguos del polinucleótido expuesto en la ID. SEC. nº 175, y un reactivo diagnóstico, para uso en una reacción en cadena de la polimerasa.

En otro aspecto del presente invento, se proporciona un método para determinar la presencia de un cáncer de pulmón en un paciente, que comprende las operaciones de:

- (a) poner una muestra biológica obtenida del paciente en contacto con un oligonucleótido que se hibrida con la secuencia expuesta en la ID. SEC. nº 175;
- 15 (b) detectar en la muestra una cantidad de un polinucleótido que se hibrida con el oligonucleótido; y
- (c) comparar la cantidad del polinucleótido que se hibrida con el oligonucleótido con un valor de corte prede-terminado y determinar la presencia del cáncer de pulmón en el paciente a partir de dicha comparación.

20 También se describen polipéptidos que comprenden al menos una porción de una proteína tumoral de pulmón, o una variante de la misma. Ciertas porciones y otras variantes son inmunogénicas, por lo que la capacidad de la variante para reaccionar con antisueros específicos de antígeno no está sustancialmente disminuida. En ciertas realizaciones descritas, el polipéptido comprende una secuencia que es codificada por una secuencia polinucleotídica seleccionada del grupo que consiste en: (a) secuencias expuestas en cualesquiera de las ID. SEC. números 1-3, 6-8, 10-13, 15-27, 29, 30, 32, 34-49, 51, 52, 54, 55, 57-59, 61-69, 71, 73, 74, 77, 78, 80-82, 84, 86-96, 107-109, 111, 113, 125, 127, 128, 129, 131-133, 142, 144, 148-151, 153, 154, 157, 158, 160, 167, 168, 171, 179, 182, 184-186, 188-191, 193, 194, 198-207, 209, 210, 213, 214, 217, 220-224, 253-337, 345, 347 y 349; (b) variantes de una secuencia expuesta en cualquiera de las ID. SEC. números 1-3, 6-8, 10-13, 15-27, 29, 30, 32, 34-49, 51, 52, 54, 55, 57-59, 61-69, 71, 73, 74, 77, 78, 80-82, 84, 86-96, 107-109, 111, 113, 125, 127, 128, 129, 131-133, 142, 144, 148-151, 153, 154, 157, 158, 160, 167, 168, 171, 179, 182, 184-186, 188-191, 193, 194, 198-207, 209, 210, 213, 214, 217, 220-224, 253-337, 345, 347 y 349; y (c) complementos de una secuencia de (a) o (b). En realizaciones específicas, los polipéptidos de la descripción presente comprenden al menos una porción de una proteína tumoral que incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias expuestas en cualesquiera de las ID. SEC. números 152, 155, 156, 165, 166, 169, 170, 172, 174, 176, 226-252, 338-344 y 346, y variantes de las mismas.

35 La presente descripción también proporciona polinucleótidos que codifican un polipéptido como el anteriormente descrito, o una porción de los mismos (tal como una porción que codifica al menos 15 restos de aminoácido de una proteína tumoral de pulmón), vectores de expresión que comprenden dichos polinucleótidos, y células huésped transformadas o transfectadas con dichos vectores de expresión.

40 En otros aspectos, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un polipéptido o un polinucleótido como los anteriormente descritos y un vehículo fisiológicamente aceptable.

45 En un aspecto relacionado del presente invento, se proporcionan vacunas para uso profiláctico o terapéutico. Dichas vacunas comprenden un polipéptido o un polinucleótido como los anteriormente descritos y un inmunoestimulante.

La presente descripción proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une a antígenos, que se une específicamente a una proteína tumoral de pulmón; y (b) un vehículo fisiológicamente aceptable.

50 En otros aspectos, la descripción presente proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una célula presentadora de antígenos que expresa un polipéptido como el anteriormente descrito, y (b) un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las células presentadoras de antígenos incluyen células dendríticas, macrófagos, monocitos, fibroblastos y células B.

55 En aspectos descritos relacionados, se proporcionan vacunas que comprenden: (a) una célula presentadora de antígenos que expresa un polipéptido como el anteriormente descrito, y (b) un inmunoestimulante.

En otros aspectos, la descripción presente proporciona además proteínas de fusión que comprenden al menos un polipéptido como el anteriormente descrito, así como polinucleótidos que codifican dichas proteínas de fusión.

En aspectos descritos relacionados, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una proteína de fusión o un polinucleótido que codifica una proteína de fusión, en combinación con un vehículo fisiológicamente aceptable.

60 Se describen vacunas que comprenden una proteína de fusión o un polinucleótido que codifica una proteína de fusión, en combinación con un inmunoestimulante.

ES 2 308 976 T3

En otros aspectos, la descripción presente proporciona métodos para inhibir el desarrollo de un cáncer en un paciente, que comprende administrar una composición farmacéutica o una vacuna como las anteriormente expuestas al paciente.

5 La descripción presente proporciona además métodos para eliminar células tumorales de una muestra biológica, que comprende poner una muestra biológica en contacto con células T que reaccionan específicamente con una proteína tumoral de pulmón, en los que la operación de puesta en contacto es llevada a cabo bajo unas condiciones y durante un tiempo suficiente que permiten la eliminación de las células que expresan la proteína, de la muestra.

10 También se describen métodos para inhibir el desarrollo de un cáncer en un paciente, que comprenden administrar una muestra biológica tratada del modo anteriormente descrito al paciente.

15 Se describen métodos para estimular y/o propagar células T específicas para una proteína tumoral de pulmón, que comprenden poner células T en contacto con uno o más de (i) un polipéptido como el anteriormente descrito, (ii) un polinucleótido que codifica dicho polipéptido, y/o (iii) una célula presentadora de antígenos que expresa dicho polipéptido; bajo unas condiciones y durante un tiempo suficiente que permiten la estimulación y/o propagación de las células T. También se proporcionan poblaciones de células T determinadas que comprenden células T preparadas del modo anteriormente descrito.

20 Se describen métodos para inhibir el desarrollo de un cáncer en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una población de células T como la anteriormente descrita al paciente.

25 También se describen métodos para inhibir el desarrollo de un cáncer en un paciente, que comprenden las operaciones de: (a) incubar células T CD4+ y/o CD8+ determinadas de un paciente con uno o más de: (i) un polipéptido que comprende al menos una porción inmunogénica de una proteína tumoral de pulmón, (ii) un polinucleótido que codifica dicho polipéptido, y (iii) una célula presentadora de antígenos que expresa dicho polipéptido; y (b) administrar una cantidad eficaz de las células T proliferadas al paciente, inhibiéndose por ello el desarrollo de un cáncer en el paciente. Aunque no es necesario, las células proliferadas pueden ser clonadas antes de la administración al paciente.

30 En otros aspectos, el presente invento proporciona métodos para determinar la presencia o ausencia de cáncer de pulmón en un paciente, que comprenden: (a) poner una muestra biológica, obtenida de un paciente, en contacto con un anticuerpo que se une al polipéptido del presente invento; (b) detectar en la muestra una cantidad del polipéptido que se une al agente ligante; y (c) comparar la cantidad de polipéptido con un valor de corte predeterminado y determinar, a partir de dicha comparación, la presencia o ausencia de un cáncer en el paciente. En realizaciones preferidas, el agente ligante es preferiblemente un anticuerpo monoclonal.

35 El presente invento también proporciona, en otros aspectos, métodos para controlar el progreso del cáncer de pulmón en un paciente. Dichos métodos comprenden las operaciones de: (a) poner una muestra biológica obtenida de un paciente en un primer punto temporal, en contacto con un anticuerpo que se une a un polipéptido como el anteriormente expuesto; (b) detectar en la muestra una cantidad del polipéptido que se une al agente ligante; (c) repetir las operaciones (a) y (b) utilizando una muestra biológica obtenida del paciente en un punto temporal posterior; y (d) comparar la cantidad de polipéptido detectada en la operación (c) con la cantidad detectada en la operación (b) y controlar, a partir de dicha comparación, el progreso del cáncer en el paciente.

40 El presente invento proporciona además, en otros aspectos, métodos para determinar la presencia o ausencia de cáncer de pulmón en un paciente, que comprenden las operaciones de: (a) poner una muestra biológica, obtenida de un paciente, en contacto con un oligonucleótido que se hibrida con un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón del presente invento; (b) detectar en la muestra un nivel de un polinucleótido, preferiblemente mRNA, que se hibrida con el oligonucleótido; y (c) comparar el nivel del polinucleótido que se hibrida con el oligonucleótido con un valor de corte predeterminado y determinar, a partir de dicha comparación, la presencia o ausencia de un cáncer en el paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad de mRNA es detectada a través de una reacción en cadena de la polimerasa utilizando, por ejemplo, al menos un cebador oligonucleotídico que se hibrida con un polinucleótido que codifica un polipéptido como el anteriormente expuesto, o con un complemento de dicho polinucleótido. En otras realizaciones, la cantidad de mRNA se detecta utilizando una técnica de hibridación en que se emplea una sonda oligonucleotídica que se hibrida con un polinucleótido que codifica un polipéptido como el anteriormente expuesto, o con un complemento de dicho polinucleótido.

45 En aspectos relacionados, se proporcionan métodos para controlar el progreso del cáncer de pulmón en un paciente, que comprenden las operaciones de: (a) poner una muestra biológica, obtenida de un paciente, en contacto con un oligonucleótido que se hibrida con un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón del presente invento; (b) detectar en la muestra una cantidad de un polinucleótido que se hibrida con el oligonucleótido; (c) repetir las operaciones (a) y (b) utilizando una muestra biológica obtenida del paciente en un punto temporal posterior; y (d) comparar la cantidad de polinucleótido detectada en la operación (c) con la cantidad detectada en la operación (b) y controlar, a partir de dicha comparación, el progreso del cáncer en el paciente.

50 En otros aspectos, la descripción presente proporciona anticuerpos, tales como anticuerpos monoclonales, que se unen a un polipéptido como el anteriormente descrito, así como sistemas diagnósticos que comprenden dichos anticuerpos. También se proporcionan sistemas diagnósticos que comprenden uno o más cebadores o sondas oligonucleotídicas que se hibridan con un polinucleótido que codifica un polipéptido como el anteriormente expuesto, o con un complemento de dicho polinucleótido.

ES 2 308 976 T3

cleotídicos como los anteriormente descritos. Estos y otros aspectos del presente invento resultarán evidentes tras una referencia a la siguiente descripción detallada y a los dibujos adjuntos.

Identificadores de secuencias

5	ID. SEC. nº 1	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-2.
10	ID. SEC. nº 2	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-28.
15	ID. SEC. nº 3	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-90.
20	ID. SEC. nº 4	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-144.
25	ID. SEC. nº 5	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-133.
30	ID. SEC. nº 6	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-169.
35	ID. SEC. nº 7	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-6.
40	ID. SEC. nº 8	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-11.
45	ID. SEC. nº 9	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-17.
50	ID. SEC. nº 10	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-25.
55	ID. SEC. nº 11	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-39.
60	ID. SEC. nº 12	es una primera determinada secuencia de cDNA para LST-S2-43.
65	ID. SEC. nº 13	es una segunda determinada secuencia de cDNA para LST-S2-43.
	ID. SEC. nº 14	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-65.
	ID. SEC. nº 15	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-68.
	ID. SEC. nº 16	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-72.
	ID. SEC. nº 17	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-74.
	ID. SEC. nº 18	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-103.
	ID. SEC. nº 19	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-1F.
	ID. SEC. nº 20	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-2A.
	ID. SEC. nº 21	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-4H.
	ID. SEC. nº 22	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-5A.
	ID. SEC. nº 23	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-6B.
	ID. SEC. nº 24	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-7B.
	ID. SEC. nº 25	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-7H.
	ID. SEC. nº 26	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-8A.
	ID. SEC. nº 27	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-8D.
	ID. SEC. nº 28	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-9A.
	ID. SEC. nº 29	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-9E.
	ID. SEC. nº 30	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-10A.
	ID. SEC. nº 31	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-10G.

ES 2 308 976 T3

	ID. SEC. nº 32	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-11A.
	ID. SEC. nº 33	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-12C.
5	ID. SEC. nº 34	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-N1-12E.
	ID. SEC. nº 35	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-3D.
10	ID. SEC. nº 36	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-6C.
	ID. SEC. nº 37	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-SD.
	ID. SEC. nº 38	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-SF.
15	ID. SEC. nº 39	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-6G.
	ID. SEC. nº 40	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-8A.
20	ID. SEC. nº 41	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-8D.
	ID. SEC. nº 42	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-10A.
	ID. SEC. nº 43	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-9B.
25	ID. SEC. nº 44	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-9F.
	ID. SEC. nº 45	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-12D.
30	ID. SEC. nº 46	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-I2-2B.
	ID. SEC. nº 47	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-I2-5F.
	ID. SEC. nº 48	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-I2-6B.
35	ID. SEC. nº 49	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-I2-7F.
	ID. SEC. nº 50	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-I2-8G.
40	ID. SEC. nº 51	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-I2-9E.
	ID. SEC. nº 52	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-I2-12B.
	ID. SEC. nº 53	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-H2-2C.
45	ID. SEC. nº 54	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-H2-1G.
	ID. SEC. nº 55	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-H2-4G.
	ID. SEC. nº 56	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-H2-3H.
50	ID. SEC. nº 57	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-H2-5G.
	ID. SEC. nº 58	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-H2-9B.
55	ID. SEC. nº 59	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-H2-10H.
	ID. SEC. nº 60	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-H2-12D.
	ID. SEC. nº 61	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S3-2.
60	ID. SEC. nº 62	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S3-4.
	ID. SEC. nº 63	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S3-7.
65	ID. SEC. nº 64	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S3-8.
	ID. SEC. nº 65	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S3-12.

ES 2 308 976 T3

	ID. SEC. nº 66	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S3-13.
	ID. SEC. nº 67	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S3-14.
5	ID. SEC. nº 68	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S3-16.
	ID. SEC. nº 69	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S3-21.
10	ID. SEC. nº 70	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S3-22.
	ID. SEC. nº 71	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-7.
	ID. SEC. nº 72	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-1E.
15	ID. SEC. nº 73	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-1G.
	ID. SEC. nº 74	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-3E.
20	ID. SEC. nº 75	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-4E.
	ID. SEC. nº 76	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-6D.
	ID. SEC. nº 77	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-8D.
25	ID. SEC. nº 78	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-10A.
	ID. SEC. nº 79	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-10C.
30	ID. SEC. nº 80	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-9D.
	ID. SEC. nº 81	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-10D.
	ID. SEC. nº 82	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-9H.
35	ID. SEC. nº 83	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-11D.
	ID. SEC. nº 84	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-12D.
40	ID. SEC. nº 85	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-11E.
	ID. SEC. nº 86	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-12E.
	ID. SEC. nº 87	es la determinada secuencia de cDNA para L513S (T3).
45	ID. SEC. nº 88	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 1 de L513S.
	ID. SEC. nº 89	es una primera determinada secuencia de cDNA para L514S.
	ID. SEC. nº 90	es una segunda determinada secuencia de cDNA para L514S.
50	ID. SEC. nº 91	es una primera determinada secuencia de cDNA para L516S.
	ID. SEC. nº 92	es una segunda determinada secuencia de cDNA para L516S.
55	ID. SEC. nº 93	es la determinada secuencia de cDNA para L517S.
	ID. SEC. nº 94	es la secuencia de cDNA extendida para LST-S1-169 (también conocida como L519S).
	ID. SEC. nº 95	es una primera determinada secuencia de cDNA para L520S.
60	ID. SEC. nº 96	es una segunda determinada secuencia de cDNA para L520S.
	ID. SEC. nº 97	es una primera determinada secuencia de cDNA para L521 S.
65	ID. SEC. nº 98	es una segunda determinada secuencia de cDNA para L521 S.
	ID. SEC. nº 99	es la determinada secuencia de cDNA para L522S.

ES 2 308 976 T3

	ID. SEC. nº 100	es la determinada secuencia de cDNA para L523S.
5	ID. SEC. nº 101	es la determinada secuencia de cDNA para L524S.
	ID. SEC. nº 102	es la determinada secuencia de cDNA para L525S.
10	ID. SEC. nº 103	es la determinada secuencia de cDNA para L526S.
	ID. SEC. nº 104	es la determinada secuencia de cDNA para L527S.
15	ID. SEC. nº 105	es la determinada secuencia de cDNA para L528S.
	ID. SEC. nº 106	es la determinada secuencia de cDNA para L529S.
20	ID. SEC. nº 107	es una primera determinada secuencia de cDNA para L530S.
	ID. SEC. nº 108	es una segunda determinada secuencia de cDNA para L530S.
25	ID. SEC. nº 109	es la determinada secuencia de cDNA de longitud completa para la forma corta de L531 S.
	ID. SEC. nº 110	es la prevista secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 109.
30	ID. SEC. nº 111	es la determinada secuencia de cDNA de longitud completa para la forma larga de L531S.
	ID. SEC. nº 112	es la prevista secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 111.
35	ID. SEC. nº 113	es la determinada secuencia de cDNA de longitud completa para L520S.
	ID. SEC. nº 114	es la prevista secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 113.
40	ID. SEC. nº 115	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 1.
	ID. SEC. nº 116	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 3.
45	ID. SEC. nº 117	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 4.
	ID. SEC. nº 118	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 5.
50	ID. SEC. nº 119	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 7.
	ID. SEC. nº 120	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 8.
55	ID. SEC. nº 121	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 9.
	ID. SEC. nº 122	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 10.
60	ID. SEC. nº 123	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 12.
	ID. SEC. nº 124	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 11.
65	ID. SEC. nº 125	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 13.
	ID. SEC. nº 126	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 15.
70	ID. SEC. nº 127	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 16.
	ID. SEC. nº 128	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 17.
75	ID. SEC. nº 129	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 19.
	ID. SEC. nº 130	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 20.
80	ID. SEC. nº 131	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 22.
	ID. SEC. nº 132	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 24.
85	ID. SEC. nº 133	es la determinada secuencia de cDNA para el cónigo 29.

ES 2 308 976 T3

	ID. SEC. nº 134	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 31.
	ID. SEC. nº 135	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 33.
5	ID. SEC. nº 136	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 38.
	ID. SEC. nº 137	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 39.
10	ID. SEC. nº 138	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 41.
	ID. SEC. nº 139	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 43.
	ID. SEC. nº 140	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 44.
15	ID. SEC. nº 141	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 45.
	ID. SEC. nº 142	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 47.
20	ID. SEC. nº 143	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 48.
	ID. SEC. nº 144	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 49.
	ID. SEC. nº 145	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 50.
25	ID. SEC. nº 146	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 53.
	ID. SEC. nº 147	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 54.
	ID. SEC. nº 148	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 56.
30	ID. SEC. nº 149	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 57.
	ID. SEC. nº 150	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 58.
35	ID. SEC. nº 151	es la secuencia de cDNA de longitud completa para L530S.
	ID. SEC. nº 152	es la secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 151.
40	ID. SEC. nº 153	es la secuencia de cDNA de longitud completa de una primera variante de L514S.
	ID. SEC. nº 154	es la secuencia de cDNA de longitud completa de una segunda variante de L514S.
	ID. SEC. nº 155	es la secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 153.
45	ID. SEC. nº 156	es la secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 154.
	ID. SEC. nº 157	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 59.
50	ID. SEC. nº 158	es la secuencia de cDNA de longitud completa para L763P (también referida como cóntigo 22).
	ID. SEC. nº 159	es la secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 158.
55	ID. SEC. nº 160	es la secuencia de cDNA de longitud completa para L762P (también referida como cóntigo 17).
	ID. SEC. nº 161	es la secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 160.
	ID. SEC. nº 162	es la determinada secuencia de cDNA para L515S.
60	ID. SEC. nº 163	es la secuencia de cDNA de longitud completa de una primera variante de L524S.
	ID. SEC. nº 164	es la secuencia de cDNA de longitud completa de una segunda variante de L524S.
65	ID. SEC. nº 165	es la secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 163.
	ID. SEC. nº 166	es la secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 164.

ES 2 308 976 T3

	ID. SEC. nº 167	es la secuencia de cDNA de longitud completa de una primera variante de L762P.
	ID. SEC. nº 168	es la secuencia de cDNA de longitud completa de una segunda variante de L762P.
5	ID. SEC. nº 169	es la secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 167.
	ID. SEC. nº 170	es la secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 168.
10	ID. SEC. nº 171	es la secuencia de cDNA de longitud completa para L773P (también referida como cóntigo 56).
	ID. SEC. nº 172	es la secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 171.
15	ID. SEC. nº 173	es una secuencia extendida de cDNA para L519S.
	ID. SEC. nº 174	es la prevista secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 174.
	ID. SEC. nº 175	es la secuencia de cDNA de longitud completa para L523S.
20	ID. SEC. nº 176	es la prevista secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 175.
	ID. SEC. nº 177	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub5-7A.
	ID. SEC. nº 178	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub5-8G.
25	ID. SEC. nº 179	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub5-8H.
	ID. SEC. nº 180	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub5-10B.
30	ID. SEC. nº 181	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub5-10H.
	ID. SEC. nº 182	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub5-12B.
	ID. SEC. nº 183	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub5-11C.
35	ID. SEC. nº 184	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-1c.
	ID. SEC. nº 185	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-2f.
40	ID. SEC. nº 186	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-2G.
	ID. SEC. nº 187	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-4d.
	ID. SEC. nº 188	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-4e.
45	ID. SEC. nº 189	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-4f.
	ID. SEC. nº 190	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-3h.
50	ID. SEC. nº 191	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-5d.
	ID. SEC. nº 192	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-5h.
	ID. SEC. nº 193	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-6h.
55	ID. SEC. nº 194	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-7a.
	ID. SEC. nº 195	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-8a.
60	ID. SEC. nº 196	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-7d.
	ID. SEC. nº 197	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-7e.
	ID. SEC. nº 198	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-8e.
65	ID. SEC. nº 199	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-7g.

ES 2 308 976 T3

	ID. SEC. n° 200	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-9f.
	ID. SEC. n° 201	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-9h.
5	ID. SEC. n° 202	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-11b.
	ID. SEC. n° 203	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-11c.
10	ID. SEC. n° 204	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-12c.
	ID. SEC. n° 205	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-12e.
	ID. SEC. n° 206	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-12f.
15	ID. SEC. n° 207	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-11g.
	ID. SEC. n° 208	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-12g.
20	ID. SEC. n° 209	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-12h.
	ID. SEC. n° 210	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-1a.
	ID. SEC. n° 211	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-2b.
25	ID. SEC. n° 212	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-2g.
	ID. SEC. n° 213	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-1h.
	ID. SEC. n° 214	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-4a.
30	ID. SEC. n° 215	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-4b.
	ID. SEC. n° 216	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-3e.
35	ID. SEC. n° 217	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-4f.
	ID. SEC. n° 218	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-4g.
40	ID. SEC. n° 219	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-4h.
	ID. SEC. n° 220	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-5c.
	ID. SEC. n° 221	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-5e.
45	ID. SEC. n° 222	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-6f.
	ID. SEC. n° 223	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-5g.
	ID. SEC. n° 224	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-6g.
50	ID. SEC. n° 225	es la secuencia de aminoácidos para L528S.
	ID. SEC. n° 226-251	son péptidos sintéticos derivados de L762P.
55	ID. SEC. n° 252	es la expresada secuencia de aminoácidos de L514S.
	ID. SEC. n° 253	es la secuencia de DNA que corresponde a ID. SEC. n° 252.
	ID. SEC. n° 254	es la secuencia de DNA de una construcción de expresión de L762P.
60	ID. SEC. n° 255	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23785.
	ID. SEC. n° 256	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23786.
65	ID. SEC. n° 257	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23788.
	ID. SEC. n° 258	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23790.

ES 2 308 976 T3

	ID. SEC. nº 259	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23793.
	ID. SEC. nº 260	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23794.
5	ID. SEC. nº 261	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23795.
	ID. SEC. nº 262	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23796.
10	ID. SEC. nº 263	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23797.
	ID. SEC. nº 264	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23798.
	ID. SEC. nº 265	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23799.
15	ID. SEC. nº 266	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23800.
	ID. SEC. nº 267	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23802.
20	ID. SEC. nº 268	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23803.
	ID. SEC. nº 269	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23804.
25	ID. SEC. nº 270	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23805.
	ID. SEC. nº 271	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23806.
	ID. SEC. nº 272	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23807.
30	ID. SEC. nº 273	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23808.
	ID. SEC. nº 274	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23809.
	ID. SEC. nº 275	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23810.
35	ID. SEC. nº 276	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23811.
	ID. SEC. nº 277	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23812.
40	ID. SEC. nº 278	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23813.
	ID. SEC. nº 279	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23815.
	ID. SEC. nº 280	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25298.
45	ID. SEC. nº 281	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25299.
	ID. SEC. nº 282	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25300.
	ID. SEC. nº 283	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25301.
50	ID. SEC. nº 284	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25304.
	ID. SEC. nº 285	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25309.
55	ID. SEC. nº 286	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25312.
	ID. SEC. nº 287	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25317.
60	ID. SEC. nº 288	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25321.
	ID. SEC. nº 289	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25323.
	ID. SEC. nº 290	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25327.
65	ID. SEC. nº 291	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25328.
	ID. SEC. nº 292	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25332.

ES 2 308 976 T3

	ID. SEC. nº 293	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25333.
	ID. SEC. nº 294	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25336.
5	ID. SEC. nº 295	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25340.
	ID. SEC. nº 296	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25342.
10	ID. SEC. nº 297	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25356.
	ID. SEC. nº 298	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25357.
	ID. SEC. nº 299	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25361.
15	ID. SEC. nº 300	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25363.
	ID. SEC. nº 301	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25397.
20	ID. SEC. nº 302	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25402.
	ID. SEC. nº 303	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25403.
	ID. SEC. nº 304	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25405.
25	ID. SEC. nº 305	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25407.
	ID. SEC. nº 306	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25409.
	ID. SEC. nº 307	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25396.
30	ID. SEC. nº 308	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25414.
	ID. SEC. nº 309	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25410.
35	ID. SEC. nº 310	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25406.
	ID. SEC. nº 311	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25306.
40	ID. SEC. nº 312	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25362.
	ID. SEC. nº 313	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25360.
	ID. SEC. nº 314	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25398.
45	ID. SEC. nº 315	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25355.
	ID. SEC. nº 316	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25351.
	ID. SEC. nº 317	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25331.
50	ID. SEC. nº 318	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25338.
	ID. SEC. nº 319	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25335.
	ID. SEC. nº 320	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25329.
55	ID. SEC. nº 321	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25324.
	ID. SEC. nº 322	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25322.
60	ID. SEC. nº 323	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25319.
	ID. SEC. nº 324	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25316.
65	ID. SEC. nº 325	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25311.
	ID. SEC. nº 326	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25310.

ES 2 308 976 T3

- 100 ID. SEC. nº 327 es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25302.
- 105 ID. SEC. nº 328 es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25315.
- 110 5 ID. SEC. nº 329 es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25308.
- 115 ID. SEC. nº 330 es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25303.
- 120 10 ID. SEC. nº 331-337 son las secuencias de cDNA de isoformas del compuesto homólogo del supresor tumoral p53, p63 (también referido como L530S).
- 125 ID. SEC. nº 338-344 son las secuencias de aminoácidos codificadas por ID. SEC. nº 331-337, respectivamente.
- 130 15 ID. SEC. nº 345 es una segunda secuencia de cDNA para el antígeno L763P.
- 135 ID. SEC. nº 346 es la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ID. SEC. nº 345.
- 140 ID. SEC. nº 347 es una determinada secuencia de cDNA de longitud completa para L523S.
- 145 20 ID. SEC. nº 348 es la prevista secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 347.
- 150 ID. SEC. nº 349 es la secuencia de cDNA que codifica la porción N-terminal de L773P.
- 155 25 ID. SEC. nº 350 es la secuencia de aminoácidos de la porción N-terminal de L773P.

Descripción detallada del invento

Como se indicó anteriormente, el presente invento se dirige, en general, a métodos para el diagnóstico del cáncer de pulmón y al uso de una composición en dichos métodos. Las composiciones aquí descritas pueden incluir polipéptidos tumorales de pulmón, polinucleótidos que codifican dichos polipéptidos, agentes ligantes tales como anticuerpos, células presentadoras de antígenos (APCs; del inglés, *antigen presenting cells*) y/o células del sistema inmune (por ejemplo, células T). Los polipéptidos del presente invento comprenden generalmente al menos una porción (tal como una porción inmunogénica) de una proteína tumoral de pulmón o una variante de la misma. Una "proteína tumoral de pulmón" es una proteína que se expresa en células tumorales de pulmón en un nivel que es al menos dos veces, y preferiblemente al menos cinco veces, mayor que el nivel de expresión en un tejido normal, según se determina utilizando un ensayo representativo aquí proporcionado. Ciertas proteínas tumorales de pulmón son proteínas tumorales que reaccionan detectablemente [en un inmunoensayo, tal como un ensayo de inmunoabsorción con enzimas ligadas (ELISA; del inglés, *enzyme-linked immunosorption assay*) o una transferencia Western] con antisueros de un paciente aquejado de cáncer de pulmón. Los polinucleótidos del invento objetivo comprenden generalmente una secuencia de DNA o RNA que codifica todo, o una porción de, dicho polipéptido, o una secuencia que es complementaria de dicha secuencia. Los anticuerpos son generalmente proteínas del sistema inmune, o fragmentos de las mismas que se unen a antígenos, que son capaces de unirse a un polipéptido como el anteriormente descrito. Las células presentadoras de antígenos incluyen células dendríticas, macrófagos, monocitos, fibroblastos y células B que expresan un polipéptido como el anteriormente descrito. Las células T que pueden emplearse en dichas composiciones son generalmente células T que son específicas para un polipéptido como el anteriormente descrito.

El presente invento se basa en el descubrimiento de proteínas tumorales de pulmón humanas. La secuencia del polinucleótido que codifica la proteína tumoral específica del invento se proporciona en la ID. SEC. nº 175.

50 Polinucleótidos de proteínas tumorales de pulmón

Cualquier polinucleótido que codifique una proteína tumoral de pulmón o una porción u otra variante de la misma, como aquí se describen, queda abarcado por la descripción presente. Los polinucleótidos preferidos comprenden al menos 15 nucleótidos consecutivos, preferiblemente al menos 30 nucleótidos consecutivos y más preferiblemente al 55 menos 45 nucleótidos consecutivos, que codifican una porción de una proteína tumoral de pulmón. Más preferiblemente, el polinucleótido codifica una porción inmunogénica de una proteína tumoral de pulmón. Los polinucleótidos complementarios de cualesquiera de dichas secuencias quedan también abarcados por el presente invento. Los polinucleótidos pueden ser de cadena sencilla (codificadores o antisentido) o de doble cadena, y pueden ser moléculas de DNA (genómico, cDNA o sintético) o RNA. Las moléculas de RNA incluyen moléculas de RNA heterogéneo nuclear (hnRNA), que contienen intrones y corresponden a una molécula de DNA de un modo uno a uno, y moléculas de mRNA, que no contienen intrones. Aunque no es necesario, pueden estar presentes secuencias codificadoras o no codificadoras adicionales en un polinucleótido del presente invento, y, aunque no es necesario, un polinucleótido puede estar unido a otras moléculas y/o materiales de soporte.

65 Los polinucleótidos pueden comprender una secuencia nativa (es decir, una secuencia endógena que codifica una proteína tumoral de pulmón o una porción de la misma) o pueden comprender una variante de dicha secuencia. Las variantes polinucleotídicas pueden contener una o más sustituciones, adiciones, supresiones y/o inserciones para que la

ES 2 308 976 T3

inmunogenicidad del polipéptido codificado no resulte disminuida con respecto a la de una proteína tumoral nativa. El efecto sobre la inmunogenicidad del polipéptido codificado puede ser generalmente evaluado del modo aquí descrito. Las variantes presentan preferiblemente una identidad de al menos aproximadamente 70%, más preferiblemente una identidad de al menos aproximadamente 80% y muy preferiblemente una identidad de al menos aproximadamente 90% con respecto a una secuencia polinucleotídica que codifica una proteína tumoral nativa de pulmón o una porción de la misma. El término "variantes" también abarca genes homólogos de origen xenogénico.

Se dice que dos secuencias polinucleotídicas o polipeptídicas son "idénticas" si las secuencias de nucleótidos o aminoácidos de las dos secuencias son iguales cuando se realiza un alineamiento para una máxima correspondencia, como se describe más adelante. Las comparaciones entre las dos secuencias se llevan típicamente a cabo comparando las secuencias en una ventana de comparación para identificar y comparar regiones locales con similitud de secuencia. Como se utiliza aquí, una "ventana de comparación" se refiere a un segmento de al menos aproximadamente 20 posiciones contiguas, normalmente de 30 a aproximadamente 75, 40 a aproximadamente 50, en que se puede comparar una secuencia con una secuencia de referencia del mismo número de posiciones contiguas una vez que se han alineado óptimamente las dos secuencias.

La alineación óptima de secuencias para comparación puede ser llevada a cabo utilizando el programa Megalign del conjunto Lasergene de software de bioinformática (DNASTAR, Inc., Madison, Wisconsin, EE.UU.), usando los parámetros por defecto. Este programa materializa varios esquemas de alineamiento descritos en las referencias siguientes:

M. O. Dayhoff (1978), "A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships" en "Atlas of Protein Sequence and Structure", compilado por M. O. Dayhoff, National Biomedical Research Foundation, Washington, Distrito de Columbia, EE.UU., Volumen 5, Supl. 3, páginas 345-358; J. Hein (1990), "Unified Approach to Alignment and Phylogenies" páginas 626-645, "Methods in Enzymology", Volumen 183, Academic Press, Inc., San Diego, California, EE.UU.; D. G. Higgins y P. M. Sharp (1989), CABIOS 5: 151-153; E. W. Myers y W. Muller (1988), CABIOS 4: 11-17; E. D. Robinson (1971), Comb. Theor 11: 105; N. Santou y M. Nes (1987), Mol. Biol. Evol. 4: 406-425; P. H. A. Sneath y R. R. Sokal (1973), "Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy", Freeman Press, San Francisco, California, EE.UU.; W. J. Wilbur y D. J. Lipman (1983), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 726-730.

Preferiblemente, el "porcentaje de identidad de secuencias" se determina comparando dos secuencias óptimamente alineadas en una ventana de comparación de al menos 20 posiciones, en que la porción de la secuencia polinucleotídica o polipeptídica en la ventana de comparación puede comprender adiciones o supresiones (es decir, huecos) de 20 por ciento o menos, normalmente de 5 a 15 por ciento, o de 10 a 12 por ciento, en comparación con las secuencias de referencia (que no comprenden adiciones ni supresiones) para una alineación óptima de las dos secuencias. El porcentaje se calcula determinando el número de posiciones en que aparecen las bases de ácido nucleico o los restos de aminoácido idénticos en ambas secuencias para obtener el número de posiciones equivalentes, dividiendo el número de posiciones equivalentes por el número total de posiciones en la secuencia de referencia (es decir, el tamaño de la ventana) y multiplicando los resultados por 100 para obtener el porcentaje de identidad de secuencias.

Las variantes pueden también, o alternativamente, ser sustancialmente homólogas a un gen nativo o a una porción o complemento del mismo. Dichas variantes polinucleotídicas son capaces de hibridarse bajo condiciones moderadamente rigurosas con una secuencia de DNA presente en la naturaleza que codifica una proteína tumoral nativa de pulmón (o una secuencia complementaria). Las condiciones moderadamente rigurosas adecuadas incluyen un prelavado en una disolución de SSC 5X, SDS al 0,5% y EDTA 1,0 mM (pH de 8,0) y una hibridación a 50°C-65°C, SSC 5X, durante la noche, seguidas de dos lavados a 65° durante 20 minutos con cada uno de SSC 2X, 0,5X y 0,2X que contienen SDS al 0,1%.

Quienes tienen una experiencia normal en la técnica apreciarán que, como resultado de la degeneración del código genético, hay muchas secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido como el aquí descrito. Algunos de estos polinucleótidos presentan una homología mínima con respecto a la secuencia de nucleótidos de cualquier gen nativo. No obstante, los polinucleótidos que varían a causa de diferencias en la utilización de codones quedan específicamente contemplados por el presente invento. Además, los alelos de los genes que comprenden las secuencias polinucleotídicas aquí proporcionadas están dentro del alcance del presente invento. Los alelos son genes endógenos que están alterados como resultado de una o más mutaciones, tales como supresiones, adiciones y/o sustituciones de nucleótidos. Aunque no necesariamente, el mRNA y la proteína resultantes pueden tener una estructura o función alterada. Se pueden identificar los alelos utilizando técnicas estándares (tales como hibridación, multiplicación y/o comparación con secuencias de bases de datos).

Se pueden preparar polinucleótidos utilizando cualquiera de una diversidad de técnicas. Por ejemplo, se puede identificar un polinucleótido, como se describe más adelante con mayor detalle, explorando una micromatriz de cDNAs en cuanto a una expresión tumoralmente asociada (es decir, una expresión que sea al menos dos veces mayor en un tumor de pulmón que en un tejido normal, según se determina utilizando un ensayo representativo aquí proporcionado). Dichas exploraciones pueden ser llevadas a cabo utilizando una micromatriz Synteni (Palo Alto, California, EE.UU.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (y esencialmente del modo descrito por Schena *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 10.614-10.619, 1996, y por Heller *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 2150-2155, 1997). Alternativamente, los polipéptidos pueden ser multiplicados a partir de cDNA preparado de células que expresan las proteínas aquí descritas, tales como células tumorales de pulmón. Dichos polinucleótidos pueden ser multiplicados por medio de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Para este planteamiento, se pueden diseñar cebadores

ES 2 308 976 T3

específicos de secuencia basándose en las secuencias aquí proporcionadas, cebadores que pueden ser adquiridos o sintetizados.

Se puede utilizar una porción multiplicada para aislar un gen de longitud completa a partir de un banco adecuado

- 5 (por ejemplo, un banco de cDNA de tumor de pulmón) utilizando técnicas bien conocidas. En dichas técnicas, se explora un banco (de cDNA o genómico) utilizando uno o más cebadores o sondas polinucleotídicos adecuados para multiplicación. Preferiblemente, el banco es seleccionado en cuanto a tamaños para incluir moléculas más grandes. También se pueden preferir bancos cebados aleatorios para identificar regiones 5' y secuencia arriba de genes. Se prefieren bancos genómicos para obtener intrones y secuencias 5' de extensión.

10 Para técnicas de hibridación, se puede marcar (por ejemplo, mediante traslado de cortes o marcación final con ^{32}P) una secuencia parcial utilizando técnicas bien conocidas. Luego se explora un banco de bacterias o bacteriófagos hibridando filtros que contienen colonias bacterianas desnaturalizadas (o capas que contienen placas de fagos) con la sonda marcada (véase Sambrook *et al.*, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratories, 15 Cold Spring Harbor, New York, EE.UU., 1989). Se seleccionan y propagan las colonias o placas hibridantes y se aísla el DNA para un análisis ulterior. Se pueden analizar los clones de cDNA para determinar la cantidad de secuencia adicional mediante, por ejemplo, una PCR en que se usa un cebador de la secuencia parcial y un cebador del vector. Se pueden generar mapas de restricción y secuencias parciales para identificar uno o más clones solapantes. Luego se puede determinar la secuencia completa usando técnicas estándares, lo que puede implicar la generación de una 20 serie de clones de delección. Luego se ensamblan las secuencias solapantes resultantes en una sola secuencia contigua. Se puede generar una molécula de cDNA de longitud completa al ligar fragmentos adecuados usando técnicas bien conocidas.

25 Alternativamente, hay numerosas técnicas de multiplicación para obtener una secuencia de codificación de longitud completa a partir de una secuencia parcial de cDNA. En dichas técnicas, la multiplicación se lleva generalmente a cabo por medio de PCR. Para llevar a cabo la operación de multiplicación, se puede usar cualquiera de una diversidad de sistemas comercialmente asequibles. Se pueden diseñar cebadores usando, por ejemplo, un software bien conocido en la técnica. Los cebadores tienen preferiblemente una longitud de 22-30 nucleótidos, tienen un contenido de GC de al menos 50% y se hibridan con la secuencia diana a temperaturas de aproximadamente 68°C a 72°C. La región multiplicada puede ser secuenciada del modo anteriormente descrito, y las secuencias solapantes pueden ser ensambladas 30 en una secuencia contigua.

35 Una de dichas técnicas de multiplicación es la PCR inversa (véase Triglia *et al.*, Nucl. Acids Res. 16: 8186, 1988), en que se usan enzimas de restricción para generar un fragmento en la región conocida del gen. El fragmento es luego vuelto circular por ligación intramolecular y es utilizado como molde para la PCR con cebadores divergentes derivados de la región conocida. En un planteamiento alternativo, se pueden recuperar secuencias adyacentes a una secuencia parcial por multiplicación con un cebador para una secuencia conectora y un cebador específico para una 40 región conocida. Las secuencias multiplicadas son típicamente sometidas a un segundo ciclo de multiplicación con el mismo cebador de conector y con un segundo cebador específico para la región conocida. En el Documento WO 96/38591 se describe una variación de este procedimiento, en la que se emplean dos cebadores que inician la extensión en direcciones opuestas desde la secuencia conocida. Otra de dichas técnicas es conocida como "multiplicación rápida de extremos de cDNA" o RACE (del inglés, rapid amplification of cDNA ends). Esta técnica implica el uso de un 45 cebador interno y un cebador externo, que se hibrida con una región de poliA o una secuencia vector, para identificar secuencias que son 5' y 3' con respecto a una secuencia conocida. Técnicas adicionales incluyen PCR de captura (Lagerstrom *et al.*, PCR Methods Applic. 1: 111-19, 1991) y PCR itinerante ("walking") (Parker *et al.*, Nucl. Acids Res. 19: 3055-60, 1991). Para obtener una secuencia de cDNA de longitud completa, también se pueden emplear otros métodos en que se emplea multiplicación.

50 En ciertos casos, es posible obtener una secuencia de cDNA de longitud completa por análisis de las secuencias proporcionadas en una base de datos de etiquetas de secuencia expresada (ESTs; del inglés, expressed sequence tags), tal como la asequible de GenBank. Se pueden llevar generalmente a cabo búsquedas de ESTs solapantes usando 55 programas bien conocidos (por ejemplo, búsquedas NCBI BLAST), y dichas ESTs pueden ser utilizadas para generar una secuencia contigua de longitud completa. Mediante el análisis de fragmentos genómicos, también se pueden obtener secuencias de DNA de longitud completa.

En las ID. SEC. números 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168, 171, 173, 175, 177-224, 255-337, 345, 347 y 349 se proporcionan ciertas secuencias de ácido nucleico de moléculas de cDNA que codifican porciones de proteínas tumorales de pulmón.

60 Las variantes polinucleotídicas pueden ser generalmente preparadas mediante cualquier método conocido en la técnica, incluyendo la síntesis química mediante, por ejemplo, síntesis química de la fosforamidita en fase sólida. También se pueden introducir modificaciones en una secuencia polinucleotídica utilizando técnicas de mutagénesis estándares, tal como la mutagénesis específica del sitio y dirigida por oligonucleótidos (véase Adelman *et al.*, DNA 2: 183, 1983). Alternativamente, se pueden generar moléculas de RNA mediante la transcripción *in vitro* o *in vivo* 65 de secuencias de DNA que codifican una proteína tumoral de pulmón, o una porción de la misma, con tal de que el DNA se incorpore a un vector con un adecuado promotor de RNA polimerasa (tal como T7 o SP6). Se pueden utilizar ciertas porciones para preparar un polipéptido codificado como el aquí descrito. Además o alternativamente, se puede administrar una porción a un paciente para que el polipéptido codificado se genere *in vivo* (por ejemplo, al transfectar

ES 2 308 976 T3

células presentadoras de antígenos, tales como células dendríticas, con una construcción de cDNA que codifica un polipéptido tumoral de pulmón y administrar las células transfectadas al paciente).

También se puede utilizar una porción de una secuencia complementaria de una secuencia de codificación (es decir, un polinucleótido antisentido) como una sonda o para modular la expresión génica. Construcciones de cDNA

- que pueden ser transcritas en RNA antisentido pueden ser también introducidas en células de tejidos para facilitar la producción de RNA antisentido. Se puede utilizar un polinucleótido antisentido, como aquí se describe, para inhibir la expresión de una proteína tumoral. Se puede utilizar la tecnología antisentido para controlar la expresión génica a través de la formación de hélices triples, lo que compromete la capacidad de la hélice doble para abrirse suficientemente para la unión de polimerasas, factores de transcripción o moléculas reguladoras [véase Gee *et al.* en Huber y Carr, "Molecular and Immunologic Approaches", Futura Publishing Co. (Mt. Kisco, New York, EE.UU., 1994)]. Alternativamente, se puede diseñar una molécula antisentido para que se hibride con una región de control de un gen (por ejemplo, un promotor, potenciador o sitio de inicio de la transcripción) y bloquee la transcripción del gen; o para bloquear la traducción al inhibir la unión de un transcripto a ribosomas.

- 15 También se puede diseñar una porción de una secuencia de codificación, o de una secuencia complementaria, como una sonda o un cebador para detectar la expresión génica. Las sondas pueden ser marcadas con una diversidad de grupos informadores, tales como radionucleidos y enzimas, y tienen preferiblemente una longitud de al menos 10 nucleótidos, más preferiblemente una longitud de al menos 20 nucleótidos y aún más preferiblemente una longitud de 20 al menos 30 nucleótidos. Los cebadores, como se indicó anteriormente, tienen preferiblemente una longitud de 22-30 nucleótidos.

Cualquier polinucleótido puede ser adicionalmente modificado para aumentar la estabilidad *in vivo*. Las posibles modificaciones incluyen, pero no se limitan a, la adición de secuencias flanqueadoras a los extremos 5' y/o 3'; el uso 25 de enlaces fosforotioato o 2'-O-metil en lugar de enlaces fosfodiesterasa en la cadena principal; y/o la inclusión de bases no tradicionales tales como inosina, queosina y wybudosina, así como de formas acetílicas, metílicas y tiólicas y otras formas modificadas de la adenina, citidina, guanina, timina y uridina.

Secuencias de nucleótidos como las aquí descritas pueden ser unidas a una diversidad de otras secuencias de nucleótidos utilizando técnicas de DNA recombinante establecidas. Por ejemplo, un polinucleótido puede ser clonado en 30 cualquiera de una diversidad de vectores de clonación, incluyendo plásmidos, fágidos, derivados del fago lambda y cósmidos. Los vectores de particular interés incluyen vectores de expresión, vectores de replicación, vectores para generación de sondas y vectores de secuenciación. En general, un vector contendrá un origen de replicación funcional en al menos un organismo, sitios convenientes para endonucleasas de restricción, y uno o más marcadores seleccionables. Otros elementos dependerán del uso deseado y serán evidentes para quienes tienen una experiencia normal en la 35 técnica.

En ciertas realizaciones, se pueden formular polinucleótidos para permitir la entrada en una célula de un mamífero 40 y su expresión en ella. Dichas formulaciones son particularmente útiles con fines terapéuticos, como se describe más adelante. Quienes tienen una experiencia normal en la técnica apreciarán que hay muchos modos de alcanzar la expresión de un polinucleótido en una célula diana, y se puede emplear cualquier método adecuado. Por ejemplo, 45 un polinucleótido puede ser incorporado a un vector vírico tal como, pero sin limitarse a, un adenovirus, un virus adenoasociado, un retrovirus o un virus vaccinia u otro poxvirus (por ejemplo, un poxvirus aviar). Los polinucleótidos pueden ser también administrados como vectores plasmídicos desnudos. Las técnicas para incorporar DNA a dichos vectores son bien conocidas por quienes tienen una experiencia normal en este campo técnico. Un vector retrovírico puede además transferir o llevar incorporado un gen para un marcador seleccionable (para facilitar la identificación o selección de las células transducidas) y/o un grupo de acceso, tal como un gen que codifica un ligando para un receptor 50 de una célula diana específica, para hacer al vector específico de la diana. El acceso puede ser llevado también a cabo utilizando un anticuerpo, mediante métodos conocidos por quienes tienen una experiencia normal en la técnica.

Otras formulaciones con fines terapéuticos incluyen sistemas de dispersión coloidal, tales como complejos de macromoléculas, nanocápsulas, microesferas, glóbulos y sistemas basados en lípidos, incluyendo emulsiones de aceite en agua, micelas, micelas mixtas y liposomas. Un sistema coloidal preferido para uso como vehículo de distribución *in vitro* e *in vivo* es un liposoma (es decir, una vesícula con membrana artificial). La preparación y el uso de dichos sistemas son bien conocidos en la técnica.

Polipéptidos tumorales de pulmón

En el contexto de la presente descripción, los polipéptidos pueden comprender al menos una porción inmunogénica 60 de una proteína tumoral de pulmón o una variante de la misma, como se describe aquí. Como se indicó anteriormente, una "proteína tumoral de pulmón" es una proteína que es expresada por células tumorales de pulmón. Las proteínas que son proteínas tumorales de pulmón también reaccionan detectablemente en un inmunoensayo (tal como un ELISA) con antisueros de un paciente con cáncer de pulmón. Los polipéptidos como los aquí descritos pueden tener cualquier longitud. Pueden estar presentes secuencias adicionales derivadas de la proteína nativa y/o secuencias heterólogas, y 65 dichas secuencias pueden poseer (aunque no necesariamente) otras propiedades inmunogénicas o antigenicas.

Como se utiliza aquí, una "porción inmunogénica" es una porción de una proteína que es reconocida por (es decir, que se une específicamente a) un receptor antigenico de la superficie de células B y/o células T. Dichas porciones

ES 2 308 976 T3

inmunogénicas comprenden generalmente al menos 5 restos de aminoácido, más preferiblemente al menos 10, y aún más preferiblemente al menos 20 restos de aminoácido, de una proteína tumoral de pulmón o una variante de la misma. Ciertas porciones inmunogénicas preferidas incluyen péptidos en que se han suprimido una secuencia líder N-terminal y/o un dominio transmembranal. Otras porciones inmunogénicas preferidas pueden contener una pequeña supresión N-terminal y/o C-terminal (por ejemplo, 1-30 aminoácidos, preferiblemente 5-15 aminoácidos) con respecto a la proteína madura.

Se pueden identificar generalmente porciones inmunogénicas utilizando técnicas bien conocidas, tales como las resumidas por Paul, Fundamental Immunology, 3^a edición, 243-247 (Raven Press, 1993), y en las referencias allí citadas. Dichas técnicas incluyen la exploración de polipéptidos en cuanto a la capacidad para reaccionar con anticuerpos, antisueros y/o líneas o clones de células T, específicos de antígeno. Como se utiliza aquí, los antisueros y anticuerpos son "específicos de antígeno" si se unen específicamente a un antígeno (es decir reaccionan con la proteína en un ELISA o en otro inmunoensayo y no reaccionan detectablemente con proteínas no relacionadas). Dichos antisueros y anticuerpos pueden ser preparados del modo aquí descrito y utilizando técnicas bien conocidas. Una porción inmunogénica de una proteína tumoral nativa de pulmón es una porción que reacciona con dichos antisueros y/o células T en un nivel que no es sustancialmente menor que la reactividad del polipéptido de longitud completa (por ejemplo, en un ELISA y/o un ensayo de reactividad con células T). Dichas porciones inmunogénicas pueden reaccionar en dichos ensayos con un nivel que es similar o superior a la reactividad del polipéptido de longitud completa. Dichas exploraciones pueden ser llevadas generalmente a cabo utilizando métodos bien conocidos por quienes tienen una experiencia normal en la técnica, tales como los descritos por Harlow y Lane, "Antibodies: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. Por ejemplo, un polipéptido puede ser inmovilizado sobre un soporte sólido y ser puesto en contacto con sueros de pacientes para permitir la unión de anticuerpos de los sueros con el polipéptido inmovilizado. Los sueros no unidos pueden ser luego eliminados, y los anticuerpos unidos pueden ser detectados utilizando, por ejemplo, Proteína A marcada con ¹²⁵I.

Como se indicó anteriormente, una composición puede comprender una variante de una proteína tumoral nativa de pulmón. Como se usa aquí, una "variante" del polipéptido es un polipéptido que difiere de una proteína tumoral nativa de pulmón en una o más sustituciones, supresiones, adiciones y/o inserciones, de modo que la inmunogenicidad del polipéptido no resulta sustancialmente disminuida. En otras palabras, la capacidad de una variante para reaccionar con antisueros específicos de antígeno puede resultar potenciada o inalterada con respecto a la de la proteína nativa, o puede resultar disminuida en menos de un 50%, y preferiblemente en menos de un 20%, con respecto a la de la proteína nativa. Dichas variantes pueden ser generalmente identificadas modificando una de las anteriores secuencias polipeptídicas y evaluando la reactividad del modificado polipéptido con anticuerpos o antisueros específicos de antígeno como los aquí descritos. Las variantes preferidas incluyen aquellas en que se han eliminado una o más porciones, tal como una secuencia líder N-terminal o un dominio transmembranal. Otras variantes preferidas incluyen variantes en que una pequeña porción (por ejemplo, 1-30 aminoácidos, preferiblemente 5-15 aminoácidos) ha sido eliminada del extremo N y/o C de la proteína madura.

Las variantes polipeptídicas presentan preferiblemente una identidad (determinada del modo anteriormente descrito) de al menos aproximadamente 70%, más preferiblemente de al menos aproximadamente 90% y muy preferiblemente de al menos aproximadamente 95%, con respecto a los polipéptidos identificados.

Preferiblemente, una variante contiene sustituciones conservativas. Una "sustitución conservativa" es aquella en que un aminoácido es sustituido por otro aminoácido que tiene propiedades similares, de modo que un experto en la técnica de la química peptídica esperaría que la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del polipéptido resultaran sustancialmente inalteradas. Las sustituciones de aminoácidos se pueden realizar generalmente basándose en similitudes en la polaridad, carga, solubilidad, hidrofobia, hidrofilia y/o naturaleza amfipática de los restos. Por ejemplo, los aminoácidos negativamente cargados incluyen el ácido aspartico y el ácido glutámico; los aminoácidos positivamente cargados incluyen lisina y arginina; y los aminoácidos con grupos cabeceros polares no cargados que tienen valores de hidrofilia similares incluyen leucina, isoleucina y valina; glicocola y alanina; asparagina y glutamina; y serina, treonina, fenilalanina y tirosina. Otros grupos de aminoácidos que pueden representar cambios conservativos incluyen: (1) ala, pro, gly, glu, asp, gln, asn, ser y thr; (2) cys, ser, tyr y thr; (3) val, ile, leu, met, ala y phe; (4) lys, arg e his; y (5) phe, tyr, trp e his. Una variante puede además, o alternativamente, contener cambios no conservativos. En una realización preferida, los polipéptidos variantes difieren de una secuencia nativa por sustitución, supresión o adición de cinco aminoácidos o menos. Las variantes pueden además (o alternativamente) estar modificadas mediante, por ejemplo, la supresión o adición de aminoácidos que ejercen una influencia mínima sobre la inmunogenicidad, la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del polipéptido.

Como se indicó anteriormente, los polipéptidos pueden comprender una secuencia señal (o líder) en el extremo N-terminal de la proteína, que dirige cotraduccional o postraduccionalmente la transferencia de la proteína. El polipéptido puede estar además conjugado con un conector u otra secuencia para facilitar la síntesis, purificación o identificación del polipéptido (por ejemplo, poli-His) o para potenciar la unión del polipéptido a un soporte sólido. Por ejemplo, un polipéptido puede estar conjugado con una región Fc de inmunoglobulina.

Los polipéptidos pueden ser preparados utilizando cualquiera de una diversidad de técnicas bien conocidas. Los polipéptidos recombinantes codificados por secuencias de DNA como las anteriormente descritas pueden ser fácilmente preparados a partir de las secuencias de DNA utilizando cualquiera de una diversidad de vectores de expresión conocidos por quienes tienen una experiencia normal en la técnica. La expresión puede llevarse a cabo en cualquier

ES 2 308 976 T3

célula huésped apropiada que haya sido transformada o transfectada con un vector de expresión que contiene una molécula de DNA que codifica un polipéptido recombinante. Las células huésped adecuadas incluyen procariontes, células de levadura, células eucarióticas superiores y células vegetales. Preferiblemente, las células huésped empleadas son de *E. coli*, levadura o una línea celular de mamífero tal como COS o CHO. En primer lugar, utilizando un

- 5 filtro comercialmente asequible, se pueden concentrar los sobrenadantes de los sistemas de huésped/vector adecuados que secretan la proteína o polipéptido recombinante a los medios de cultivo. Después de la concentración, el producto de concentración puede ser aplicado a una adecuada matriz de purificación, tal como una matriz de afinidad o una resina de intercambio iónico. Finalmente, se pueden emplear una o más operaciones de cromatografía de alta eficacia en estado líquido (HPLC; del inglés, *high performance liquid chromatography*) y fase inversa para purificar más el
10 polipéptido recombinante.

También se pueden generar porciones y otras variantes que tengan menos de aproximadamente 100 aminoácidos, y generalmente menos de aproximadamente 50 aminoácidos, por medios sintéticos usando técnicas bien conocidas por quienes tienen una experiencia normal en este campo técnico. Por ejemplo, dichos polipéptidos pueden ser sintetizados
15 utilizando cualquiera de las técnicas en fase sólida comercialmente asequibles, tal como el método de síntesis en fase sólida de Merrifield, en el que se añaden sucesivamente aminoácidos a una cadena de aminoácidos en crecimiento; véase Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85: 2149-2154, 1963. El equipo para la síntesis automatizada de polipéptidos es comercialmente asequible de proveedores tales como Perkin Elmer/Applied Biosystems Division (Foster City, California, EE.UU.) y puede ser hecho funcionar de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

- 20 En ciertas realizaciones específicas, el polipéptido puede ser una proteína de fusión que comprende múltiples polipéptidos como los aquí descritos o que comprende al menos un polipéptido como el aquí descrito y una secuencia no relacionada, tal como una proteína tumoral conocida. La pareja de fusión puede, por ejemplo, ayudar a proporcionar epítopos cooperadores T (una pareja de fusión inmunológica), preferiblemente epítopos cooperadores T reconocidos por seres humanos, o puede ayudar a la expresión de la proteína (un agente potenciador de la expresión) con mayores rendimientos que la proteína recombinante nativa. Ciertas parejas de fusión preferidas son parejas de fusión tanto inmunológicas como potenciadoras de la expresión. Se pueden seleccionar otras parejas de fusión con objeto de aumentar la solubilidad de la proteína o de permitir que la proteína se dirija a compartimentos intracelulares deseados. Aún otras parejas de fusión incluyen etiquetas de afinidad, que facilitan la purificación de la proteína.
30

- Las proteínas de fusión pueden ser generalmente preparadas utilizando técnicas estándares, incluyendo la conjugación química. Preferiblemente, la proteína de fusión se expresa como una proteína recombinante, lo que permite la producción de niveles aumentados, con respecto a los de una proteína no fusionada, en un sistema de expresión. En resumen, secuencias de DNA que codifican los componentes polipeptídicos pueden ser ensambladas separadamente y ser ligadas en un vector de expresión apropiado. El extremo 3' de la secuencia de DNA que codifica un componente polipéptido es ligado, con o sin un conector peptídico, al extremo 5' de una secuencia de DNA que codifica el segundo componente polipeptídico para que los marcos de lectura de las secuencias estén en fase. Esto permite la traducción en una sola proteína de fusión que conserva la actividad biológica de ambos polipéptidos componentes.
35

- 40 Se puede emplear una secuencia conectora peptídica para separar los componentes polipeptídicos primero y segundo por una distancia suficiente para asegurar que cada polipéptido se pliega en sus estructuras secundaria y terciaria. Dicha secuencia conectora peptídica es incorporada a la proteína de fusión utilizando técnicas estándares bien conocidas en este campo técnico. Se pueden escoger secuencias conectoras peptídicas adecuadas basándose en los factores siguientes: (1) su capacidad para adoptar una conformación extendida flexible; (2) su incapacidad para adoptar una estructura secundaria que pudiera interaccionar con epítopos funcionales de los polipéptidos primero y segundo; y (3) la carencia de restos hidrófobos o cargados que pudieran reaccionar con los epítopos funcionales del polipéptido. Las secuencias conectoras peptídicas preferidas contienen restos de Gly, Asn y Ser. También se pueden utilizar otros aminoácidos casi neutros, tales como Thr y Ala, en la secuencia conectora. Las secuencias de aminoácidos que pueden ser útilmente empleadas como conectores incluyen las descritas por Maratea *et al.*, Gene 40: 39-46, 1985; y Murphy
45 *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 8258-8262, 1986; y en la Patente de EE.UU. número 4.935.223 y la Patente de EE.UU. número 4.751.180. La secuencia conectora puede tener generalmente una longitud de 1 a aproximadamente 50 aminoácidos. No se requieren secuencias conectoras cuando los polipéptidos primero y segundo tienen regiones de aminoácidos N-terminales no esenciales que pueden ser usadas para separar los dominios funcionales y evitar una interferencia estérica.
50

- 55 Las secuencias de DNA ligadas son operativamente unidas a adecuados elementos reguladores de la transcripción o la traducción. Los elementos reguladores responsables de la expresión de DNA están solamente situados en 5' con respecto a la secuencia de DNA que codifica los polipéptidos primeros. Similarmente, los codones de parada necesarios para detener la traducción y las señales de terminación de la transcripción están sólo presentes en 3' con respecto a la secuencia de DNA que codifica el polipéptido segundo.
60

- También se proporcionan proteínas de fusión que comprenden un polipéptido del presente invento junto con una proteína inmunogénica no relacionada. Preferiblemente, la proteína inmunogénica es capaz de provocar una respuesta de memoria. Los ejemplos de dichas proteínas incluyen proteínas del tétanos, la tuberculosis y la hepatitis (véase, por ejemplo, Stoute *et al.*, New Engl. J. Med. 336: 86-91, 1997).

En realizaciones preferidas, la pareja de fusión inmunológica procede de la proteína D, una proteína superficial de la bacteria Gram negativa *Haemophilus influenza B* (Documento WO 91/18926). Preferiblemente, un derivado

ES 2 308 976 T3

de la proteína D comprende aproximadamente el primer tercio de la proteína (por ejemplo, los primeros 100-110 aminoácidos N-terminales), y el derivado de la proteína D puede estar lipidoado. En ciertas realizaciones preferidas, se incluyen los primeros 109 restos de una pareja de fusión de Lipoproteína D en el extremo N para obtener el polipéptido con epítropos de células T exógenas adicionales y para aumentar el nivel de expresión en *E. coli* (actuando 5 de este modo como un potenciador de la expresión). La cola lipídica asegura la presentación óptima del antígeno a las células presentadoras de antígenos. Otras parejas de fusión incluyen la proteína no estructural de influenza virus, NS1 (hemaglutinina). Típicamente, se usan los 81 aminoácidos N-terminales, aunque se pueden utilizar fragmentos diferentes que incluyan epítropos cooperadores T.

10 En otra realización, la pareja de fusión inmunológica es la proteína conocida como LYTA, o una porción de la misma (preferiblemente una porción C-terminal). LYTA procede del *Streptococcus pneumoniae*, que sintetiza una N-acetyl-L-alanina amidasa conocida como amidasa LYTA (codificada por el gen LytA; Gene 43: 265-292, 1986). LYTA es una autolisina que degrada específicamente ciertos enlaces de la cadena principal de peptidoglicano. El dominio C-terminal de la proteína LYTA es responsable de la afinidad a la colina o a ciertos compuestos análogos a 15 la colina, tal como el DEAE. Esta propiedad ha sido explotada para el desarrollo de plásmidos que expresan C-LYTA en *E. coli*, útiles para la expresión de proteínas de fusión. Se ha descrito la purificación de proteínas híbridas que contienen el fragmento C-LYTA en el extremo amínico (véase Biotechnology 10: 795-798, 1992). En una realización preferida, puede incorporarse una porción de repetición de LYTA a una proteína de fusión. Se encuentra una porción de repetición en la región C-terminal que comienza en el resto 178. Una porción de repetición particularmente preferida 20 lleva incorporados los restos 188-305.

En general, se aislan polipéptidos (incluyendo proteínas de fusión) y polinucleótidos como los aquí descritos. Un polipéptido o polinucleótido “aislado” es aquél que está separado de su ambiente original. Por ejemplo, una proteína presente en la naturaleza está aislada si está separada de algunos de, o todos, los materiales coexistentes en 25 el sistema natural. Preferiblemente, dichos polipéptidos tienen una pureza de al menos aproximadamente 90%, más preferiblemente una pureza de al menos aproximadamente 95% y muy preferiblemente una pureza de al menos aproximadamente 99%. Se considera que un polinucleótido está aislado si, por ejemplo, está clonado en un vector que no forma parte del ambiente natural.

30 Agentes ligantes

La descripción presente proporciona además agentes, tales como anticuerpos y fragmentos de los mismos que se unen a antígenos, que se unen específicamente a una proteína tumoral de pulmón. Como se utiliza aquí, se dice que un anticuerpo, o un fragmento del mismo que se une a antígenos, se “une específicamente” a una proteína tumoral de pulmón si reacciona con un nivel detectable (por ejemplo, en un ELISA) con una proteína tumoral de pulmón y no reacciona detectablemente bajo condiciones similares con proteínas no relacionadas. Como se utiliza aquí, “unión” se refiere a una asociación no covalente entre dos moléculas distintas de modo que se forma un complejo. La capacidad para unirse puede ser evaluada, por ejemplo, determinando la constante de unión para la formación del complejo. La constante de unión es el valor obtenido cuando la concentración del complejo es dividida por el producto de las 40 concentraciones de los componentes. En general, se dice que dos compuestos “se unen”, en el contexto del presente invento, cuando la constante de unión para la formación del complejo excede de aproximadamente 10^3 l/mol. La constante de unión puede ser determinada utilizando métodos bien conocidos en la técnica.

Los agentes ligantes pueden además ser capaces de diferenciar entre pacientes con y sin un cáncer, tal como cáncer 45 de pulmón, usando los ensayos representativos aquí proporcionados. En otras palabras, los anticuerpos u otros agentes ligantes que se unen a una proteína tumoral de pulmón generarán una señal que indica la presencia de un cáncer en al menos aproximadamente el 20% de los pacientes con la enfermedad y generarán una señal negativa que indica la ausencia de la enfermedad en al menos aproximadamente el 90% de los individuos sin el cáncer. Para determinar si un agente ligante satisface este requisito, se pueden analizar muestras biológicas (por ejemplo, sangre, suero, esputo, orina 50 y/o biopsias tumorales) de pacientes con y sin cáncer (según se determina utilizando pruebas clínicas estándares), del modo aquí descrito, en cuanto a la presencia de polipéptidos que se unen al agente ligante. Es evidente que se debería analizar un número estadísticamente significativo de muestras con y sin la enfermedad. Cada agente ligante debería satisfacer los criterios anteriores; sin embargo, quienes tienen una experiencia normal en la técnica reconocerán que 55 se pueden utilizar agentes ligantes en combinación para mejorar la sensibilidad.

Cualquier agente que satisfaga los requisitos anteriores puede ser un agente ligante. Por ejemplo, un agente ligante puede ser un ribosoma, con o sin un componente peptídico, una molécula de RNA o un polipéptido. En una realización preferida, un agente ligante es un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une a antígenos. Se pueden preparar anticuerpos mediante cualesquiera de una diversidad de técnicas conocidas por quienes tienen una experiencia normal 60 en este campo técnico. Véase, por ejemplo, Harlow y Lane, “Antibodies: A Laboratory Manual”, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. En general, se pueden producir anticuerpos mediante técnicas de cultivo celular, incluyendo la generación de anticuerpos monoclonales como los aquí descritos, o por medio de la transfección de genes de anticuerpos en adecuados huéspedes celulares de bacteria o mamífero, con objeto de permitir la producción de anticuerpos recombinantes. En una técnica, un inmunógeno que comprende el polipéptido es inicialmente inyectado en cualesquiera de una 65 gran variedad de mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, conejos, ovejas o cabras). En esta operación, los polipéptidos de este invento pueden servir como inmunógeno sin modificación. Alternativamente, particularmente para polipéptidos relativamente cortos, se puede provocar una respuesta inmune superior si el polipéptido es unido a una proteína portadora, tal como albúmina sérica bovina o hemocianina de lapa *Fissurella*. Se inyecta el inmunógeno al huésped

ES 2 308 976 T3

animal, preferiblemente de acuerdo con un programa predeterminado que incorpora una o más inmunizaciones de refuerzo, y se sangra periódicamente a los animales. Luego se pueden purificar los anticuerpos policlonales específicos para el polipéptido a partir de dichos antisueros mediante, por ejemplo, cromatografía de afinidad utilizando el polipéptido copulado a un soporte sólido adecuado.

5 Se pueden preparar anticuerpos monoclonales específicos para un polipéptido antigenico de interés utilizando, por ejemplo, la técnica de Kohler y Milstein, Eur. J. Immunol. 6: 511-519, 1976, y mejoras de la misma. En resumen, estos métodos implican la preparación de líneas celulares inmortales capaces de producir anticuerpos que tienen la especificidad (es decir, reactividad con el polipéptido de interés) deseada. Dichas líneas celulares pueden ser producidas, por ejemplo, a partir de células de bazo obtenidas de un animal inmunizado del modo anteriormente descrito. Las células de bazo son luego inmortalizadas mediante, por ejemplo, fusión con una pareja de célula de mieloma, preferiblemente una que sea singénica con respecto al animal inmunizado. Se puede emplear una diversidad de técnicas de fusión. Por ejemplo, se pueden combinar las células de bazo y las células de mieloma con un detergente no iónico durante algunos minutos y se pueden sembrar luego, con baja densidad, en un medio selectivo que soporta el crecimiento de células híbridas pero no de células de mieloma. En una técnica de selección preferida se utiliza la selección en HAT (hipoxantina, aminopterina y timidina). Después de un tiempo suficiente, normalmente de aproximadamente 1 a 2 semanas, se observan colonias de híbridos. Se seleccionan colonias individuales y se analizan sus sobrenadantes de cultivo en cuanto a su actividad ligante frente al polipéptido. Se prefieren los hibridomas que tienen una reactividad y una especificidad elevadas.

10 20 Los anticuerpos monoclonales pueden ser aislados de los sobrenadantes de colonias de hibridomas en crecimiento. Además, se pueden emplear diversas técnicas para aumentar el rendimiento, tal como la inyección de la línea de hibridomas en la cavidad peritoneal de un huésped vertebrado adecuado, tal como un ratón. Los anticuerpos monoclonales pueden ser luego recolectados del fluido ascítico o de la sangre. Los contaminantes pueden ser separados de los 25 anticuerpos mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía, filtración en gel, precipitación y extracción. Los polipéptidos de este invento pueden ser utilizados en el proceso de purificación, tal como, por ejemplo, en una operación de cromatografía de afinidad.

30 35 En ciertas realizaciones, se puede preferir el uso de fragmentos de anticuerpo que se unen a antígenos. Dichos fragmentos incluyen fragmentos Fab, que pueden ser preparados utilizando técnicas estándares. En resumen, se pueden purificar inmunoglobulinas de suero de conejo mediante cromatografía de afinidad en columnas con glóbulos de Proteína A (Harlow y Lane, "Antibodies: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory, 1988) y se pueden someter a digestión con papaina para obtener fragmentos Fab y Fc. Los fragmentos Fab y Fc pueden ser separados por cromatografía de afinidad en columnas con glóbulos de proteína A.

40 45 Los anticuerpos monoclonales del presente invento pueden ser copulados con uno o más agentes terapéuticos. A este respecto, los agentes adecuados incluyen radionucleidos, agentes inductores de diferenciación, fármacos, toxinas, y derivados de los mismos. Los radionucleidos preferidos incluyen ⁹⁰Y, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ²¹¹At y ²¹²Bi. Los fármacos preferidos incluyen metotrexato y compuestos análogos de pirimidina y purina. Los agentes inductores de diferenciación preferidos incluyen ésteres de forbol y ácido butírico. Las toxinas preferidas incluyen ricina, abrina, toxina de difteria, toxina de cólera, gelonina, exotoxina de *Pseudomonas*, toxina de *Shigella* y proteína antiviral de *Phytolacca americana*.

50 55 Se puede copular (por ejemplo, enlazar covalentemente) directa o indirectamente (por ejemplo, a través de un grupo conector) un agente terapéutico a un anticuerpo monoclonal adecuado. Es posible una reacción directa entre un agente y un anticuerpo cuando cada uno posee un sustituyente capaz de reaccionar con el otro. Por ejemplo, un grupo nucleófilo, tal como un grupo amino o sulfhidrilo, de uno puede ser capaz de reaccionar con un grupo que contiene carbonilo, tal como un anhídrido o un haluro de ácido, o con un grupo alquilo que contiene un buen grupo lábil (por ejemplo, un haluro), del otro.

Alternativamente, puede ser deseable copular un agente terapéutico con un anticuerpo a través de un grupo conector. Un grupo conector puede actuar como un espaciador para alejar el anticuerpo del agente con objeto de evitar una interferencia en las capacidades ligantes. Un grupo conector puede también servir para aumentar la reactividad química de un sustituyente de un agente o un anticuerpo y, de este modo, aumentar la eficacia de la copulación. Un aumento de la reactividad química puede también facilitar el uso de agentes, o de grupos funcionales de agentes, que, de otra manera, no serían utilizables.

Resultará evidente a los expertos en la técnica que, como grupo conector, se puede emplear una diversidad de reactivos bifuncionales o polifuncionales, tanto homofuncionales como heterofuncionales (tales como los descritos en el catálogo de Pierce Chemical Co., Rockford, Illinois, EE.UU.). La copulación puede efectuarse, por ejemplo, a través de grupos amino, grupos carboxilo, grupos sulfhidrilo y restos oxidados de hidratos de carbono. Hay numerosas referencias en que se describe dicha metodología, tal como, por ejemplo, la Patente de EE.UU. nº 4.671.958, concedida a Rodwell *et al.*

60 65 Cuando un agente terapéutico es más potente cuando se libera de la porción de anticuerpo de los productos de inmunoconjugación del presente invento, puede ser deseable utilizar un grupo conector que sea escindible durante o tras la internalización en una célula. Se ha descrito un número de diferentes grupos conectores escindibles. Los mecanismos de la liberación intracelular de un agente de estos grupos conectores incluye la escisión por reducción de

un enlace disulfuro (por ejemplo, Patente de EE.UU. nº 4.489.710, concedida a Spitzer), por irradiación de un enlace fotolábil (por ejemplo, Patente de EE.UU. nº 4.625.014, concedida a Senter *et al.*), por hidrólisis de cadenas laterales de aminoácidos derivatizados (por ejemplo, Patente de EE.UU. nº 4.638.045, concedida a Kohn *et al.*), por hidrólisis mediada por complemento sérico (por ejemplo, Patente de EE.UU. nº 4.671.958, concedida a Rodwell *et al.*) y por hidrólisis catalizada por ácido (por ejemplo, Patente de EE.UU. nº 4.569.789, concedida a Blattler *et al.*).

Puede ser deseable copular más de un agente con un anticuerpo. En una realización, se copulan múltiples moléculas de un agente con una molécula de anticuerpo. En otra realización, se puede copular más de un tipo de agente con un anticuerpo. Independientemente de la realización concreta, se pueden preparar productos de inmunoconjugación con más de un agente de diversas maneras. Por ejemplo, se puede copular directamente más de un agente con una molécula de anticuerpo o se pueden utilizar conectores que proporcionen múltiples sitios de fijación. Alternativamente, se puede utilizar un portador.

Un portador puede llevar los agentes de diversas maneras, incluyendo la unión covalente, sea directamente o sea a través de un grupo conector. Los portadores adecuados incluyen proteínas tales como albúminas (por ejemplo, Patente de EE.UU. nº 4.507.234, concedida a Kato *et al.*), péptidos y polisacáridos tales como el aminodextrano (por ejemplo, Patente de EE.UU. nº 4.699.784, concedida a Shih *et al.*). Un portador puede llevar también un agente por unión no covalente o por encapsulación, tal como dentro de una vesícula liposómica (por ejemplo, Patentes de EE.UU. números 4.429.008 y 4.873.088). Los portadores específicos para agentes radionucleídicos incluyen compuestos quelantes y moléculas pequeñas radiohalogenadas. Por ejemplo, en la Patente de EE.UU. nº 4.735.792 se describen moléculas pequeñas radiohalogenadas representativas y sus síntesis. Se puede formar un quelato radionucleídico a partir de compuestos quelantes que incluyen aquellos que contienen átomos de nitrógeno y azufre como átomos dadores para unirse al radionucleido de metal u óxido metálico. Por ejemplo, en la Patente de EE.UU. nº 4.673.562, concedida a Davison *et al.*, se describen compuestos quelantes representativos y sus síntesis.

Se puede utilizar una diversidad de vías de administración para los anticuerpos y los productos de inmunoconjugación. Típicamente, la administración será intravenosa, intramuscular, subcutánea o en el lecho de un tumor resecado. Resultará evidente que la dosis precisa del anticuerpo/producto de inmunoconjugación variará dependiendo del anticuerpo utilizado, la densidad de antígeno en el tumor y la velocidad de aclaramiento del anticuerpo.

Células T

Las composiciones inmunoterapéuticas pueden comprender también, o alternativamente, células T específicas para una proteína tumoral de pulmón. Dichas células pueden ser generalmente preparadas *in vitro* o *ex vivo* utilizando procedimientos estándares. Por ejemplo, se pueden aislar células T de médula ósea, sangre periférica o una fracción de médula ósea o sangre periférica de un paciente, usando un sistema de separación celular comercialmente asequible, tal como el sistema Isolex™, asequible de Nexell Therapeutics, Inc., Irvine, California, EE.UU. (véanse también la Patente de EE.UU. nº 5.240.856, la Patente de EE.UU. nº 5.215.926, y los Documentos WO 89/06280, WO 91/16116 y WO 92/07243). Alternativamente, las células T pueden proceder de seres humanos relacionados o no relacionados, mamíferos no humanos, líneas celulares o cultivos.

Las células T pueden ser estimuladas con un polipéptido tumoral de pulmón, un polinucleótido que codifica un polipéptido tumoral de pulmón y/o una célula presentadora de antígenos (APC) que expresa dicho polipéptido. Dicha estimulación es llevada a cabo bajo unas condiciones y durante un tiempo suficientes para permitir la generación de células T que sean específicas para el polipéptido. Preferiblemente, el polinucleótido o polipéptido tumoral de pulmón está presente dentro de un vehículo de distribución, tal como una microesfera, para facilitar la generación de células T específicas.

Se considera que las células T son específicas para un polipéptido tumoral de pulmón si las células T específicamente proliferan, secretan citocinas o matan células diana que están revestidas con el polipéptido o que expresan un gen que codifica el polipéptido. La especificidad de las células T puede ser evaluada utilizando cualquiera de una diversidad de técnicas estándares. Por ejemplo, en un ensayo de liberación de cromo o un ensayo de proliferación, un índice de estimulación superior a un aumento de dos veces en la lisis y/o la proliferación, en comparación con testigos negativos, indica especificidad de células T. Dichos ensayos pueden ser llevados a cabo, por ejemplo, del modo descrito por Chen *et al.*, Cancer Res. 54: 1065-1070, 1994. Alternativamente, la detección de la proliferación de células T puede ser llevada a cabo mediante una diversidad de técnicas conocidas. Por ejemplo, se puede detectar la proliferación de células T al medir un índice aumentado de síntesis de DNA (por ejemplo, marcando, por impulsos, cultivos de células T con timidina tritiatada y midiendo la cantidad de timidina tritiatada incorporada al DNA). El contacto con un polipéptido tumoral de pulmón (100 ng/ml-100 µg/ml, preferiblemente 200 ng/ml-25 µg/ml) durante 3-7 días debería dar lugar a un aumento de al menos dos veces en la proliferación de las células T. Un contacto como el anteriormente descrito durante 2-3 horas debería dar lugar a la activación de las células T, según se mide al utilizar ensayos de citocinas estándares en los que un aumento de dos veces en el nivel de liberación de citocinas (por ejemplo, TNF o IFN- γ) es indicativo de activación de células T [véase Coligan *et al.*, Current Protocols in Immunology, volumen 1, Wiley Interscience (Greene 1998)]. Las células T que han sido activadas en respuesta a un polipéptido tumoral de pulmón, un polinucleótido o una APC que expresa el polipéptido pueden ser CD4+ y/o CD8+. Las células T específicas de proteínas tumorales de pulmón pueden ser propagadas utilizando técnicas estándares. En realizaciones preferidas, las células T proceden de un paciente o de un donante relacionado o no relacionado y son administradas al paciente después de estimulación y propagación.

Con fines terapéuticos, el número de las células T CD4+ o CD8+ que proliferan en respuesta a un polipéptido tumoral de pulmón, un polinucleótido o una APC puede ser multiplicado *in vitro* o *in vivo*. La proliferación de dichas células T *in vitro* puede ser llevada a cabo de diversas maneras. Por ejemplo, las células T pueden ser reexpuestas a un polipéptido tumoral de pulmón, o a un péptido corto que corresponda a una porción inmunogénica de dicho polipéptido, con o sin la adición de factores de crecimiento de células T, tal como la interleucina 2, y/o células estimuladoras que sintetizan un polipéptido tumoral de pulmón. Alternativamente, el número de una o más células T que proliferan en presencia de una proteína tumoral de pulmón puede ser multiplicado por clonación. Los métodos para clonar células son bien conocidos en la técnica, e incluyen la dilución limitante.

10 **Composiciones farmacéuticas y vacunas**

Los polipéptidos, polinucleótidos, células T y/o agentes ligantes aquí descritos pueden ser incorporados a composiciones farmacéuticas o composiciones inmunogénicas (es decir, vacunas). Las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más de dichos compuestos y un vehículo fisiológicamente aceptable. Las vacunas pueden comprender uno o más de dichos compuestos y un inmunoestimulante. Un inmunoestimulante puede ser cualquier sustancia que aumente o potencie una respuesta inmune a un antígeno exógeno. Los ejemplos de inmunoestimulantes incluyen adyuvantes, microesferas biodegradables (por ejemplo, poligalactida láctica) y liposomas (a los que se incorpora el compuesto; véase, por ejemplo, Fullerton, Patente de EE.UU. nº 4.235.877). La preparación de vacunas es descrita en general en, por ejemplo, "Vaccine Design (the subunit and adjuvant approach)", redactado por M. F. Powell y M. J. Newman, Plenum Press (New York, EE.UU., 1995). Las composiciones farmacéuticas y vacunas incluidas dentro del alcance del presente invento pueden contener también otros compuestos, los cuales pueden ser biológicamente activos o inactivos. Por ejemplo, en la composición o la vacuna pueden estar presentes una o más porciones inmunogénicas de otros antígenos tumorales, incorporadas a un polipéptido de fusión o como un compuesto separado.

25 Una composición farmacéutica o una vacuna pueden contener un DNA que codifique uno o más polipéptidos como los anteriormente descritos, para que el polipéptido se genere *in situ*. Como se indicó anteriormente, el DNA puede estar presente en cualquiera de una diversidad de sistemas de distribución conocidos por quienes tienen una experiencia normal en la técnica, incluyendo sistemas de expresión de ácido nucleico y sistemas de expresión bacterianos y víricos. En este campo técnico se conocen bien numerosas técnicas de distribución génica, tales como las descritas por Rolland, Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Systems 15: 143-198, 1998, y en las referencias ahí citadas. Los sistemas de expresión de ácido nucleico apropiados contienen las necesarias secuencias de DNA para expresión en el paciente (tal como un promotor y una señal de terminación adecuados). Los sistemas de distribución bacterianos implican la administración de una bacteria (tal como *Bacillus Calmette-Guerrin*) que expresa una porción inmunogénica del polipéptido en su superficie celular o que secreta dicho epítopo. En una realización preferida, el DNA puede ser introducido utilizando un sistema de expresión vírica (por ejemplo, virus vaccinia u otro poxvirus, retrovirus o adenovirus), lo que puede implicar el uso de un virus no patógeno (defectuoso), competente en cuanto a la replicación. Se describen sistemas adecuados en, por ejemplo, Fisher-Hoch *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 317-321, 1989; Flexner *et al.*, Ann. N.Y. Acad. Sci. 569: 86-103, 1989; Flexner *et al.*, Vaccine 8: 17-21, 1990; Patentes de EE.UU. números 4.603.112, 4.769.330 y 5.017.487; Documento WO 89/01973; Patente de EE.UU. nº 4.777.127; Documentos GB 2.200.651, EP 0.345.242 y WO 91/02805; Berkner, BioTechniques 6: 616-627, 1988; Rosenfeld *et al.*, Science 252: 431-434, 1991; Kolls *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 215-219, 1994; Kass-Eisler *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 11.498-11.502, 1993; Guzman *et al.*, Circulation 88: 2838-2848, 1993; y Guzman *et al.*, Cir. Res. 73: 1202-1207, 1993. Las técnicas para incorporar DNA a dichos sistemas de expresión son bien conocidas por quienes tienen una experiencia normal en este campo técnico. El DNA también puede ser "desnudo", como describen, por ejemplo, Ulmer *et al.*, Science 259: 1745-1749, 1993, y revisa Cohen, Science 259: 1691-1692, 1993. La incorporación de DNA desnudo puede ser aumentada al depositar el DNA como revestimiento sobre glóbulos biodegradables, los cuales son eficazmente transportados a las células.

50 Aunque en las composiciones farmacéuticas de este invento se puede emplear cualquier vehículo adecuado conocido por quienes tienen una experiencia normal en la técnica, el tipo de vehículo variará dependiendo del modo de administración. Las composiciones del presente invento pueden ser formuladas para cualquier modo de administración apropiado, incluyendo, por ejemplo, las administraciones tópica, oral, nasal, intravenosa, intracranial, intraperitoneal, subcutánea e intramuscular. Para administración parenteral, tal como inyección subcutánea, el vehículo comprende preferiblemente agua, disolución salina, alcohol, una grasa, una cera o un tampón. Para administración oral, se puede emplear cualquiera de los anteriores vehículos o un vehículo sólido tal como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio. Para las composiciones farmacéuticas de este invento, también se pueden emplear microesferas biodegradables (por ejemplo, polilactato-poliglicolato) como vehículos. En, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. números 4.897.268 y 5.075.109 se describen microesferas biodegradables adecuadas.

60 Dichas composiciones pueden también comprender tampones (por ejemplo, disolución salina tamponada neutra o disolución salina tamponada con fosfato), hidratos de carbono (por ejemplo, glucosa, manosa, sacarosa o dextranos), manitol, proteínas, polipéptidos o aminoácidos, tal como glicocola, antioxidantes, agentes quelantes, tal como EDTA o glutatión, adyuvantes (por ejemplo, hidróxido de aluminio) y/o conservantes. Alternativamente, las composiciones del presente invento pueden ser formuladas como un producto liofilizado. Los compuestos pueden ser también encapsulados en liposomas utilizando una tecnología bien conocida.

En las vacunas de este invento se pueden emplear cualesquiera de una diversidad de inmunoestimulantes. Por ejemplo, se puede incluir un adyuvante. La mayoría de los adyuvantes contienen una sustancia destinada a proteger al antígeno de un catabolismo rápido, tal como hidróxido de aluminio o aceite mineral, y un estimulante de respuestas inmunes, tal como el lípido A o proteínas derivadas de *Bordetella pertussis* o *Mycobacterium tuberculosis*. Se dispone 5 comercialmente de adyuvantes adecuados, tales como, por ejemplo, Adyuvante Incompleto y Adyuvante Completo de Freund (Difco Laboratories, Detroit, Michigan, EE.UU.); Adyuvante 65 de Merck (Merck and Company, Inc., Rahway, New Jersey, EE.UU.); AS-2 (SmithKline Beecham, Philadelphia, Pennsylvania, EE.UU.); sales de aluminio, tales como fosfato de aluminio y gel de hidróxido de aluminio (alumbre); sales de calcio, hierro o zinc; una suspensión 10 insoluble de tirosina acilada; azúcares acilados; polisacáridos catiónica o aniónicamente derivatizados; polifosfacenos; microesferas biodegradables; monofosforil-lípido A (MPL; del inglés, monophosphoryl lipid A) y Quil A. También 15 se pueden usar citocinas, tales como GM-CSF y las interleucinas 2, 7 y 12 como adyuvantes.

En las vacunas aquí proporcionadas, la composición adyuvante está preferiblemente destinada a inducir predominantemente una respuesta inmune del tipo Th1. Unos niveles elevados de citocinas de tipo Th1 (por ejemplo, IFN- γ , TNF α , IL-2 e IL-12) tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunes, mediadas por células, a un antígeno administrado. Por contraste, unos niveles elevados de citocinas de tipo Th2 (por ejemplo, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunes humorales. Después de la aplicación de una vacuna como la 20 aquí proporcionada, el paciente soportará una respuesta inmune que incluye respuestas de tipos Th1 y Th2. En una realización preferida en que la respuesta es predominantemente del tipo Th1, el nivel de citocinas de tipo Th1 aumentará en mayor grado que el nivel de citocinas de tipo Th2. El nivel de estas citocinas puede ser fácilmente evaluado utilizando ensayos estándares. Para una revisión de las familias de citocinas, véase Mosmann y Coffman, Ann. Rev. Immunol. 7: 145-173, 1989.

Los adyuvantes preferidos para uso en la provocación de una respuesta de tipo predominantemente Th1 incluyen, 25 por ejemplo, una combinación de monofosforil-lípido A, preferiblemente monofosforil-lípido A 3-des-O-acilado (3D-MPL), junto con una sal de aluminio. Los adyuvantes de MPL son asequibles de Ribi ImmunoChem Research Inc. (Hamilton, Montana, EE.UU.) (véanse las Patentes de EE.UU. números 4.436.727, 4.877.611, 4.866.034 y 4.912.094). Los oligonucleótidos que contienen CpG (en que el dinucleótido CpG no está metilado) también inducen 30 predominantemente una respuesta Th1. Dichos oligonucleótidos son bien conocidos y se describen en, por ejemplo, los Documentos WO 96/02555 y WO 99/33488. Por ejemplo, Sato *et al.*, Science 273: 352, 1996, también describen secuencias de DNA inmunoestimulantes. Otro adyuvante preferido es una saponina, preferiblemente QS21 (Aquila Biopharmaceuticals Inc., Framingham, Massachusetts, EE.UU.), que puede ser utilizada sola o en combinación con otros adyuvantes. Por ejemplo, un sistema mejorado incluye la combinación de un monofosforil-lípido A y un derivado 35 de saponina, tal como la combinación de QS21 y 3D-MPL, como se describe en el Documento WO 94/00153, o una composición menos inmunológicamente reactiva en que QS21 está sofocada con colesterol, como se describe en el Documento WO 96/33739. Otras formulaciones preferidas comprenden tocoferol y una emulsión de aceite en agua. En el Documento WO 95/17210 se describe una formulación adyuvante particularmente potente que incluye QS21, 40 3D-MPL y tocoferol en una emulsión de aceite en agua.

Otros adyuvantes preferidos incluyen Montanide ISA 720 (Seppic, Francia), SAF (Chiron, California, EE.UU.), ISCOMS (CSL), MF-59 (Chiron), la serie SBAS de adyuvantes (por ejemplo, SBAS-2 y SBAS-4, asequibles de SmithKline Beecham, Rixensart, Bélgica), Detox (Ribi ImmunoChem Research Inc., Hamilton, Montana, EE.UU.), RC-529 (Ribi ImmunoChem Research Inc. (Hamilton, Montana, EE.UU.) y aminoalquil-glucosaminida-4-fosfatos (AGPs).

Cualquier vacuna aquí proporcionada puede ser preparada utilizando métodos bien conocidos que dan lugar a una combinación de antígeno, potenciador de la respuesta inmune y un vehículo o excipiente adecuado. Las composiciones aquí descritas pueden ser administradas como parte de una formulación de liberación continua [es decir, una formulación tal como una cápsula, esponja o gel (compuesta de polisacáridos, por ejemplo) que efectúa una liberación lenta 45 del compuesto después de la administración]. Dichas formulaciones pueden ser generalmente preparadas utilizando una tecnología bien conocida (véase, por ejemplo, Coombes *et al.*, Vaccine 14: 1429-1438, 1996) y ser administradas mediante, por ejemplo, vía oral o rectal, implantación subcutánea o implantación en el deseado sitio diana. Las formulaciones de liberación continua pueden contener un polipéptido, polinucleótido o anticuerpo disperso en una matriz vehicular y/o contenido en un depósito rodeado por una membrana que controla la velocidad de liberación.

Los vehículos para uso en dichas formulaciones son biocompatibles y pueden ser además biodegradables. Preferiblemente, la formulación proporciona un nivel relativamente constante de liberación del componente activo. Dichos vehículos incluyen micropartículas de polilactida-co-glicolida), así como de poliacrilato, látex, almidón, celulosa y dextrano. Otros vehículos de liberación retardada incluyen biovectores supramoleculares que comprenden un núcleo hidrofílico no líquido (por ejemplo, un polisacárido u oligosacárido reticulado) y, opcionalmente, una capa externa que comprende un compuesto anfipático, tal como un fosfolípido (véanse, por ejemplo, la Patente de EE.UU. nº 5.151.254 y las solicitudes PCT WO 94/20078, WO 94/23701 y WO 96/06638). La cantidad de compuesto activo contenida en una formulación de liberación continua depende del lugar de implantación, la velocidad de liberación y la esperada duración de la liberación, y la naturaleza del estado que se va a tratar o prevenir.

En las composiciones farmacéuticas y las vacunas se pueden emplear cualesquiera de una diversidad de vehículos de distribución para facilitar la producción de una respuesta inmune antigenéticamente específica que se dirija a las células tumorales. Los vehículos de distribución incluyen células presentadoras de antígenos (APCs), tales como

células dendríticas, macrófagos, células B, monocitos y otras células que pueden ser diseñadas para que sean APCs eficaces. Aunque no necesariamente, dichas células pueden ser genéticamente modificadas para aumentar la capacidad para presentar el antígeno, para mejorar la activación y/o el mantenimiento de la respuesta de células T, para ejercer *per se* efectos antitumorales y/o para que sean inmunológicamente compatibles con el receptor (es decir, con un haplotipo de HLA equivalente). Las APCs pueden ser generalmente aisladas de cualesquiera de una diversidad de órganos y fluidos biológicos, incluyendo tejidos tumorales y peritumorales, y pueden ser células autólogas, alogénicas, singénicas o xenogénicas.

En ciertas realizaciones preferidas de la descripción presente se utilizan células dendríticas o progenitores de las mismas como células presentadoras de antígenos. Las células dendríticas son APCs muy potentes (Banchereau y Steinman, *Nature* 392: 245-251, 1998), y se ha mostrado que son eficaces como adyuvantes fisiológicos para provocar una inmunidad antitumoral profiláctica o terapéutica (véase Timmerman y Levy, *Ann. Rev. Med.* 50: 507-529, 1999). En general, se pueden identificar las células dendríticas basándose en su forma típica (estrellada *in situ*, con acusadas proyecciones citoplasmáticas (dendritas) visibles *in vitro*), su capacidad para incorporar, procesar y presentar antígenos con elevada eficacia, y su capacidad para activar respuestas de células T vírgenes. Por supuesto, las células dendríticas pueden ser diseñadas para que expresen ligandos o receptores específicos de la superficie celular que no se encuentran comúnmente en las células dendríticas *in vivo* ni *ex vivo*, y dichas células dendríticas modificadas son contempladas por el presente invento. Como una alternativa a las células dendríticas, se pueden utilizar vesículas secretadas procedentes de células dendríticas cargadas con antígenos (llamadas exosomas) en una vacuna (véase Zitvogel *et al.*, *Nature Med.* 4: 594-600, 1998).

Las células dendríticas y los progenitores pueden obtenerse de sangre periférica, médula ósea, células que se infiltran en tumores, células que se infiltran en tejidos peritumorales, ganglios linfáticos, bazo, piel, sangre de cordón umbilical o cualquier otro tejido o fluido adecuado. Por ejemplo, las células dendríticas pueden diferenciarse *ex vivo* al añadir una combinación de citocinas tales como GM-CSF, IL-4, IL-13 y/o TNF α a cultivos de monocitos recolectados de sangre periférica. Alternativamente, células CD34 positivas recolectadas de sangre periférica, sangre de cordón umbilical o médula ósea pueden diferenciarse hasta células dendríticas al añadir al medio de cultivo combinaciones de GM-CSF, IL-3, TNF α , ligando de CD40, LPS, ligando de flt3 y/o otro(s) compuesto(s) que inducen diferenciación, maduración y proliferación de células dendríticas.

Las células dendríticas son convenientemente clasificadas como células "inmaduras" y "maduras", lo que permite un modo sencillo para discriminar entre dos fenotipos bien caracterizados. Sin embargo, no se debería interpretar que esta nomenclatura excluye todas las posibles fases intermedias de diferenciación. Las células dendríticas inmaduras se caracterizan como APCs con una elevada capacidad de incorporación y procesamiento de antígenos, lo que se correlaciona con la elevada expresión del receptor de Fc γ y el receptor de manosa. El fenotipo maduro se caracteriza típicamente por una menor expresión de estos marcadores pero por una elevada expresión de moléculas de la superficie celular responsables de la activación de células T, tales como MHC de clase I y clase II, moléculas de adhesión (por ejemplo, CD54 y CD11) y moléculas coestimulantes (por ejemplo, CD40, CD80, CD86 y 4-1BB).

Las APCs pueden ser generalmente transfectadas con un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón (o una porción u otra variante de la misma) para que el polipéptido tumoral de pulmón, o una porción inmungénica del mismo, se exprese en la superficie celular. Dicha transfección puede tener lugar *ex vivo*, y luego, con fines terapéuticos, se puede usar una composición o vacuna que comprenda dichas células transfectadas, como aquí se describe. Alternativamente, se puede administrar a un paciente un vehículo de distribución génica que se dirija a una célula dendrítica u otra célula presentadora de antígenos, lo que da lugar a una transfección que se produce *in vivo*. Por ejemplo, las transfecciones *in vivo* y *ex vivo* de células dendríticas pueden llevarse generalmente a cabo utilizando cualesquier métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos en el Documento WO 97/24447, o el planteamiento de la pistola de genes descrito por Mahvi *et al.*, *Immunology and Cell Biology* 75: 456-460, 1997. La carga antigénica de las células dendríticas puede ser llevada a cabo incubando las células dendríticas o las células progenitoras con el polipéptido tumoral de pulmón, DNA (desnudo o en un vector plasmídico) o RNA; o con bacterias o virus recombinantes que expresan antígenos (por ejemplo, vectores de virus vaccinia, virus de la viruela aviar, adenovirus o lentivirus). Antes de la carga, el polipéptido puede ser covalentemente conjugado con una pareja inmunológica que proporcione la cooperación de células T (por ejemplo, una molécula portadora). Alternativamente, se puede impulsar una célula dendrítica con una pareja inmunológica no conjugada, separadamente o en presencia del polipéptido.

Las vacunas y las composiciones farmacéuticas pueden ser presentadas en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, tal como viales o ampollas selladas. Preferiblemente, dichos recipientes son herméticamente sellados para preservar la esterilidad de la formulación hasta su uso. En general, las formulaciones pueden ser almacenadas como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos. Alternativamente, una vacuna o composición farmacéutica puede ser almacenada en estado liofilizado, requiriéndose sólo la adición de un vehículo líquido estéril inmediatamente antes de su uso.

Terapia del cáncer

Las composiciones aquí descritas pueden ser utilizadas para la inmunoterapia del cáncer, tal como el cáncer de pulmón. En dichos métodos, se administran típicamente composiciones farmacéuticas y vacunas a un paciente. Como se utiliza aquí, un "paciente" se refiere a cualquier animal de sangre caliente, preferiblemente un ser humano. El paciente puede estar aquejado de cáncer o no. En consecuencia, las anteriores composiciones farmacéuticas y vacunas

pueden ser utilizadas para prevenir el desarrollo de un cáncer o para tratar a un paciente aquejado de un cáncer. Se puede diagnosticar un cáncer utilizando criterios generalmente aceptados en la técnica, incluyendo la presencia de un tumor maligno. Las composiciones farmacéuticas y vacunas pueden ser administradas antes o después de la extirpación quirúrgica de tumores primarios y/o de un tratamiento tal como la administración de radioterapia o fármacos quimioterapéuticos convencionales.

En ciertas realizaciones, la inmunoterapia puede ser una inmunoterapia activa, tratamiento que se basa en la estimulación *in vivo* del sistema inmune endógeno del huésped, para que reaccione contra tumores, con la administración de agentes modificadores de la respuesta inmune (tales como los polipéptidos y polinucleótidos aquí descritos).

En otras realizaciones, la inmunoterapia puede ser una inmunoterapia pasiva, tratamiento que implica la distribución de agentes con una establecida reactividad tumoralmente inmune (tales como células efectoras o anticuerpos), que pueden mediar directa o indirectamente en efectos antitumorales y no dependen necesariamente de un sistema inmune intacto del huésped. Los ejemplos de células efectoras incluyen células T como las anteriormente discutidas, linfocitos T [tales como linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8⁺ y linfocitos T cooperadores CD4⁺ que se infiltran en tumores], células asesinas (tales como células asesinas naturales y células asesinas activadas por linfocinas), células B y células presentadoras de抗ígenos (tales como células dendríticas y macrófagos) que expresan un polipéptido aquí proporcionado. Receptores de células T y receptores de anticuerpo específicos para los polipéptidos aquí expuestos pueden ser clonados, expresados y transferidos a otros vectores o células efectoras para una inmunoterapia adoptiva. Los polipéptidos aquí proporcionados pueden ser también utilizados para generar anticuerpos o anticuerpos antiidiotípicos (como los anteriormente descritos y los descritos en la Patente de EE.UU. número 4.918.164) para una inmunoterapia pasiva.

Mediante crecimiento *in vitro*, como aquí se describe, se pueden obtener generalmente células efectoras en cantidades suficientes para una inmunoterapia adoptiva. Las condiciones de cultivo para multiplicar el número de células efectoras específicas de un solo抗ígeno a varios billones con conservación del reconocimiento antigeníco *in vivo* son bien conocidas en la técnica. Dichas condiciones de cultivo *in vitro* implican típicamente el uso de estimulación intermitente con抗ígeno, a menudo en presencia de citocinas (tal como IL-2) y células de soporte que no se dividen. Como se indicó anteriormente, se pueden utilizar polipéptidos inmunorreactivos como los aquí proporcionados para propagar rápidamente los cultivos de células T específicas de抗ígeno con objeto de generar un número suficiente de células para inmunoterapia. En particular, células presentadoras de抗ígeno, tales como células dendríticas, macrófagos, monocitos, fibroblastos y/o células B, pueden ser impulsadas con polipéptidos inmunorreactivos o ser transfectadas con uno o más polinucleótidos usando técnicas estándares bien conocidas en este campo técnico. Por ejemplo, las células presentadoras de抗ígeno pueden ser transfectadas con un polinucleótido que tenga un promotor apropiado para aumentar la expresión en un virus recombinante u otro sistema de expresión. Las células efectoras en cultivo para uso en terapia deben ser capaces de crecer y distribuirse ampliamente, y de sobrevivir durante mucho tiempo *in vivo*. Ciertos estudios han mostrado que se puede inducir el crecimiento *in vivo* y la supervivencia de larga duración de las células efectoras en cultivo, en números sustanciales, mediante la estimulación repetida con抗ígeno complementado con IL-2 (véase, por ejemplo, Cheever *et al.*, Immunological Reviews 157: 177, 1997).

Alternativamente, un vector que expresa un polipéptido aquí expuesto puede ser introducido en células presentadoras de抗ígeno extraídas de un paciente y ser clonalmente propagado *ex vivo* para su trasplante de vuelta al mismo paciente. Las células transfectadas pueden ser reintroducidas en el paciente usando cualquier medio conocido en la técnica, preferiblemente en forma estéril mediante administración intravenosa, intracavitaria, intraperitoneal o intratumoral.

Las vías y la frecuencia de administración de las composiciones terapéuticas aquí descritas, así como la dosificación, variarán de individuo a individuo y se pueden establecer fácilmente utilizando técnicas estándares. En general, las composiciones farmacéuticas y las vacunas se pueden administrar por inyección (por ejemplo, intracutánea, intramuscular, intravenosa o subcutánea), intranasalmente (por ejemplo, por aspiración) u oralmente. Preferiblemente, se pueden administrar entre 1 y 10 dosis durante un periodo de 52 semanas. Preferiblemente, se administran 6 dosis a intervalos de 1 mes y, más adelante, se pueden proporcionar periódicamente vacunaciones de refuerzo. Pueden ser apropiados unos protocolos alternativos para pacientes individuales. Una dosis adecuada es una cantidad de un compuesto que, cuando se administra del modo anteriormente descrito, es capaz de provocar una respuesta inmune antitumoral, respuesta que está al menos un 10-50% por encima del nivel basal (es decir, sin tratamiento). Dicha respuesta puede ser controlada midiendo los anticuerpos antitumorales en el paciente o mediante la generación, dependiente de la vacuna, de células efectoras citolíticas capaces de matar *in vitro* las células tumorales del paciente. Dichas vacunas deberían también ser capaces de causar una respuesta inmune que condujera a un resultado clínico mejorado (por ejemplo, remisiones más frecuentes; supervivencia completa o parcial o más prolongada exenta de enfermedad) en los pacientes vacunados con respecto a los pacientes no vacunados. En general, para las composiciones farmacéuticas y vacunas que comprenden uno o más polipéptidos, la cantidad de cada polipéptido presente en una dosis varía de aproximadamente 25 μg a 5 mg por kg de huésped. Los tamaños de dosis adecuados variarán con el tamaño del paciente, pero se extenderán típicamente de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 5 ml.

En general, una dosificación y un régimen de tratamiento apropiados proporcionan el(s) compuesto(s) activo(s) en una cantidad suficiente para proporcionar el beneficio terapéutico y/o profiláctico. Dicha respuesta puede ser controlada al establecer un resultado clínico mejorado (por ejemplo, remisiones más frecuentes; supervivencia completa o parcial o más prolongada exenta de enfermedad) en los pacientes tratados en comparación con los pacientes no

tratados. Los aumentos de las respuestas inmunes preexistentes a una proteína tumoral de pulmón se correlacionan generalmente con un resultado clínico mejorado. Dichas respuestas inmunes pueden ser generalmente evaluadas usando ensayos estándares de proliferación, citotoxicidad o citocinas, que pueden ser llevados a cabo utilizando muestras obtenidas de un paciente antes y después del tratamiento.

5

Métodos para detectar el cáncer

En general, se puede detectar un cáncer en un paciente basándose en la presencia de una o más proteínas tumorales de pulmón, y/o de polinucleótidos que codifican dichas proteínas, en una muestra biológica (por ejemplo, sangre, suero, esputo, orina y/o biopsias tumorales) obtenida del paciente. En otras palabras, dichas proteínas pueden ser utilizadas como marcadores para indicar la presencia o ausencia de un cáncer tal como un cáncer de pulmón. Además, dichas proteínas pueden ser útiles para la detección de otros cánceres. Los agentes ligantes aquí proporcionados permiten generalmente la detección del nivel de antígeno que se une al agente en la muestra biológica. Se pueden utilizar sondas y cebadores polinucleotídicos para detectar el nivel del mRNA que codifica una proteína tumoral, lo que también es indicativo de la presencia o ausencia de un cáncer. En general, debería estar presente una secuencia tumoral de pulmón en un nivel que fuera al menos tres veces superior en tejido tumoral que en tejido normal.

Hay una diversidad de formatos de ensayo, conocidos por quienes tienen una experiencia normal en la técnica, en que se usa un agente ligante para detectar marcadores polipeptídicos en una muestra; véase, por ejemplo, Harlow y Lane, "Antibodies: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. En general, la presencia o ausencia de un cáncer en un paciente puede ser determinada (a) poniendo una muestra biológica, obtenida de un paciente, en contacto con un agente ligante; (b) detectando en la muestra el nivel de polipéptido que se une al agente ligante; y (c) comparando el nivel de polipéptido con un valor de corte predeterminado.

25 En una realización preferida, el ensayo implica la utilización de un agente ligante inmovilizado sobre un soporte sólido para unirse al polipéptido y separarlo del resto de la muestra. El polipéptido unido puede ser luego detectado utilizando un reactivo de detección que contiene un grupo informador y se une específicamente al complejo de agente ligante/polipéptido. Dichos reactivos de detección pueden comprender, por ejemplo, un agente ligante que se une específicamente al polipéptido y un anticuerpo u otro agente que se une específicamente al agente ligante, tal como una 30 anti-inmunoglobulina, proteína G, proteína A o una lectina. Alternativamente, se puede utilizar un ensayo competitivo, en el que un polipéptido es marcado con un grupo informador y es dejado unirse al inmovilizado agente ligante después de la incubación del agente ligante con la muestra. El grado con que los componentes de la muestra inhiben la unión del polipéptido marcado al agente ligante es indicativo de la reactividad de la muestra con respecto al agente ligante inmovilizado. Los polipéptidos adecuados para uso en dichos ensayos incluyen proteínas tumorales de pulmón de longitud completa y porciones de las mismas a las que se une el agente ligante, como se describió anteriormente.

40 El soporte sólido al que se puede fijar la proteína tumoral puede ser cualquier material conocido por quienes tienen una experiencia normal en la técnica. Por ejemplo, el soporte sólido puede ser un pocillo de ensayo de una placa de microtitulación o una membrana de nitrocelulosa u otra membrana adecuada. Alternativamente, el soporte puede ser un glóbulo o un disco, tal como de vidrio, fibra de vidrio, látex o un material plástico tal como poliestireno o poli(45) (cloruro de vinilo). El soporte puede ser también una partícula magnética o un sensor de fibra óptica, tales como los descritos en, por ejemplo, la Patente de EE.UU. nº 5.359.681. El agente ligante puede ser inmovilizado sobre el soporte sólido utilizando una diversidad de técnicas conocidas por quienes tienen experiencia en este campo técnico, las cuales son ampliamente descritas en la bibliografía científica y de patentes. En el contexto del presente invento, el término "inmovilización" se refiere tanto a una asociación no covalente, tal como una adsorción, como a una fijación covalente (que puede ser un enlace directo entre el agente y grupos funcionales del soporte, o puede ser un enlace por medio de un agente reticulante). Se prefiere la inmovilización por adsorción a un pocillo de una placa de microtitulación o a una membrana. En dichos casos, se puede llevar a cabo la adsorción al poner el agente ligante, en un tampón adecuado, en contacto con el soporte sólido durante un periodo adecuado de tiempo. El tiempo de contacto varía con la temperatura, 50 pero está típicamente entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 1 día. En general, la puesta de un pocillo de una placa de microtitulación de plástico [tal como de poliestireno o poli(cloruro de vinilo)] en contacto con una cantidad de agente ligante que varía de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 10 µg, y preferiblemente de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 1 µg, es suficiente para inmovilizar una cantidad adecuada de agente ligante.

55 La fijación covalente del agente ligante a un soporte sólido puede ser llevada generalmente a cabo al hacer reaccionar primero el soporte con un reactivo bifuncional que reaccionará tanto con el soporte como con un grupo funcional, tal como un grupo hidroxilo o amino, del agente ligante. Por ejemplo, el agente ligante puede ser covalentemente fijado a soportes que tienen un apropiado revestimiento de polímero utilizando benzoquinona o por condensación de un grupo aldehído del soporte con una amina y un hidrógeno activo de la pareja ligante (véase, por ejemplo, Pierce 60 Immunotechnology Catalog and Handbook, 1991, en A12-A13).

En ciertas realizaciones, el ensayo es un ensayo sándwich con dos anticuerpos. Este ensayo puede ser llevado a cabo poniendo primero un anticuerpo que ha sido inmovilizado sobre un soporte sólido, comúnmente el pocillo de una placa de microtitulación, en contacto con la muestra, con lo que se deja que los polipéptidos de la muestra se unan al anticuerpo inmovilizado. Luego se separa la muestra no unida de los complejos de polipéptido-anticuerpo inmovilizados y se añade un reactivo de detección (preferiblemente un segundo anticuerpo capaz de unirse a un sitio diferente del polipéptido) que contiene un grupo informador. Luego se determina la cantidad de reactivo de detección que permanece unido al soporte sólido utilizando un método apropiado para el grupo informador específico.

ES 2 308 976 T3

Más específicamente, una vez que se ha inmovilizado el anticuerpo sobre el soporte de la manera anteriormente descrita, se bloquean típicamente los restantes sitios del soporte que se unen a proteínas. Se utiliza cualquier agente bloqueador adecuado conocido por quienes tienen una experiencia normal en la técnica, tal como albúmina sérica bovina o Tween 20TM (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EE.UU.). Luego se incuba la muestra con el anticuerpo inmovilizado y se deja que el polipéptido se una al anticuerpo. La muestra puede ser diluida con un diluyente adecuado, tal como disolución salina tamponada con fosfato (PBS; del inglés, phosphate-buffered saline), antes de la incubación. En general, un tiempo de contacto apropiado (es decir, el tiempo de incubación) es un periodo de tiempo que es suficiente para detectar la presencia de un polipéptido en una muestra obtenida de un individuo con cáncer de pulmón. Preferiblemente, el tiempo de contacto es suficiente para que se alcance un nivel de unión que es al menos aproximadamente el 95% del alcanzado en el equilibrio entre el polipéptido unido y el no unido. Quienes tienen experiencia normal en la técnica reconocerán que el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio puede ser fácilmente determinado examinando el nivel de unión que tiene lugar durante un periodo de tiempo. A temperatura ambiental, un tiempo de incubación de aproximadamente 30 minutos es generalmente suficiente.

Luego se puede separar la muestra no unida lavando el soporte sólido con un tampón apropiado, tal como PBS que contiene Tween 20TM al 0,1%. Luego se puede añadir el segundo anticuerpo, que contiene un grupo informador, al soporte sólido. Los grupos informadores preferidos incluyen los grupos anteriormente citados.

Luego se incuba el reactivo de detección con el complejo inmovilizado de anticuerpo-polipéptido durante un periodo de tiempo suficiente para que se detecte el polipéptido unido. El periodo de tiempo apropiado puede ser generalmente determinado examinando el nivel de unión que tiene lugar a lo largo de un periodo de tiempo. Luego se separa el reactivo de detección no unido y, utilizando el grupo informador, se detecta el reactivo de detección unido. El método empleado para detectar el grupo informador depende de la naturaleza del grupo informador. Para grupos radiactivos, los métodos autoradiográficos y de cuenta de centelleo son generalmente apropiados. Se pueden utilizar métodos espectroscópicos para detectar colorantes, grupos luminiscentes y grupos fluorescentes. Se puede detectar la biotina utilizando avidina copulada con un grupo informador diferente (comúnmente un grupo radiactivo o fluorescente o una enzima). Los grupos informadores enzimáticos pueden ser generalmente detectados mediante la adición de un sustrato (generalmente durante un periodo específico de tiempo), seguida de un análisis espectroscópico u otro análisis de los productos de reacción.

Para determinar la presencia o ausencia de un cáncer, tal como cáncer de pulmón, la señal detectada del grupo informador que permanece unido al soporte sólido es generalmente comparada con una señal que corresponde a un valor de corte predeterminado. En una realización preferida, el valor de corte para la detección de un cáncer es la señal media obtenida cuando el anticuerpo inmovilizado es incubado con muestras de pacientes sin el cáncer. En general, se considera que una muestra que genera una señal que está tres desviaciones estándares por encima del valor de corte predeterminado es positiva para el cáncer. En una realización preferida alternativa, el valor de corte se determina usando una Curva de Receptor-Operador de acuerdo con el método de Sackett *et al.*, "Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine", Little Brown and Co., 1985, páginas 106-7. En resumen, en esta realización, el valor de corte puede ser determinado a partir de un gráfico de parejas de índices de verdaderos positivos (es decir, sensibilidad) e índices de falsos positivos (100%-especificidad) que corresponden a cada valor de corte posible para el resultado de la prueba diagnóstica. El valor de corte del gráfico que es el más cercano a la esquina izquierda superior (es decir, el valor que encierra el área mayor) es el valor de corte más preciso, y una muestra que genera una señal que es mayor que el valor de corte determinado por este método puede ser considerada positiva. Alternativamente, el valor de corte puede ser desplazado a la izquierda por todo el gráfico para minimizar el índice de falsos positivos, o a la derecha para minimizar el índice de falsos negativos. En general, una muestra que genera una señal que es superior al valor de corte determinado por este método es considerada positiva para un cáncer.

En una realización relacionada, el ensayo es llevado a cabo en un formato de ensayo en tira o de flujo a través, en el que el agente ligante es inmovilizado sobre una membrana, tal como de nitrocelulosa. En el ensayo de flujo a través, los polipéptidos de la muestra se unen al agente ligante inmovilizado conforme la muestra atraviesa la membrana. Luego se une un agente ligante marcado segundo al complejo de agente ligante-polipéptido conforme una disolución que contiene el segundo agente ligante fluye a través de la membrana. La detección del segundo agente ligante unido puede ser llevada luego a cabo del modo anteriormente descrito. En el formato de ensayo en tira, un extremo de la membrana a la que está unido el agente ligante es sumergida en una disolución que contiene la muestra. La muestra migra a lo largo de la membrana a través de una región que contiene el segundo agente ligante y hasta el área del agente ligante inmovilizado. Una concentración de segundo agente ligante en el área del anticuerpo inmovilizado indica la presencia de un cáncer. Típicamente, la concentración del segundo agente ligante en ese sitio genera una figura, tal como una línea, que puede ser visualmente leída. La ausencia de dicha figura indica un resultado negativo. En general, la cantidad de agente ligante inmovilizado sobre la membrana es seleccionada para que se genere una figura visualmente discernible cuando la muestra biológica contiene un nivel de polipéptido que sería suficiente para generar una señal positiva en el ensayo sándwich con dos anticuerpos, en el formato anteriormente discutido. Los agentes ligantes preferidos para uso en dichos ensayos son anticuerpos y fragmentos de los mismos que se unen a antígenos. Preferiblemente, la cantidad de anticuerpo inmovilizado sobre la membrana varía de aproximadamente 25 ng a aproximadamente 1 μ g, y más preferiblemente de aproximadamente 50 ng a aproximadamente 500 ng. Dichos ensayos pueden ser llevados típicamente a cabo con una pequeñísima cantidad de muestra biológica.

Por supuesto, existen otros numerosos protocolos de ensayo que son adecuados para uso con las proteínas tumorales o los agentes ligantes del presente invento. Con las anteriores descripciones sólo se pretende ser ejemplar. Por

ES 2 308 976 T3

ejemplo, resultará evidente para quienes tienen una experiencia normal en la técnica que los anteriores protocolos pueden ser fácilmente modificados para utilizar polipéptidos tumorales de pulmón con objeto de detectar anticuerpos que se unen a dichos polipéptidos en una muestra biológica. La detección de dichos anticuerpos específicos de proteínas tumorales de pulmón se puede correlacionar con la presencia de un cáncer.

5 Un cáncer puede ser también, o alternativamente, detectado basándose en la presencia de células T que reaccionan específicamente con una proteína tumoral de pulmón en una muestra biológica. En ciertos métodos, una muestra biológica que comprende células T CD4⁺ y/o CD8⁺ aisladas de un paciente es incubada con un polipéptido tumoral de pulmón, un polinucleótido que codifica dicho polipéptido y/o una APC que expresa al menos una porción inmunogénica de dicho polipéptido, y se detecta la presencia o ausencia de una activación específica de las células T. Las muestras biológicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, células T aisladas. Por ejemplo, se pueden aislar células T de un paciente mediante técnicas rutinarias (tal como mediante la centrifugación de linfocitos de sangre periférica en un gradiente de densidades de Ficoll/Hypaque). Las células T pueden ser incubadas *in vitro* durante 2-9 días (típicamente 4 días) a 37°C con el polipéptido (por ejemplo, 5-25 µg/ml). Puede resultar deseable incubar otra parte alícuota de 10 una muestra de células T en ausencia de polipéptido tumoral de pulmón, para que sirva como testigo. Para células T CD4⁺, la activación se detecta preferiblemente evaluando la proliferación de las células T. Para células T CD8⁺, la activación se detecta preferiblemente evaluando la actividad citolítica. Un nivel de proliferación que sea al menos dos veces mayor y/o un nivel de actividad citolítica que sea al menos 20% mayor que en pacientes exentos de enfermedad 15 indica la presencia de un cáncer en el paciente.

20 Como se indicó anteriormente, un cáncer puede ser también, o alternativamente, detectado basándose en el nivel de mRNA que codifica una proteína tumoral de pulmón en una muestra biológica. Por ejemplo, se pueden emplear al menos dos cebadores oligonucleotídicos en un ensayo basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para multiplicar una porción de un cDNA tumoral de pulmón derivado de una muestra biológica, en que al menos 25 uno de los cebadores oligonucleotídicos es específico para (es decir, se hibrida con) un polinucleótido que codifica la proteína tumoral de pulmón. Luego se separa el cDNA multiplicado y se detecta utilizando técnicas bien conocidas en este campo técnico, tal como la electroforesis en gel. Similamente, en un ensayo de hibridación, se pueden utilizar sondas oligonucleotídicas que se hibridan específicamente con un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón, para detectar la presencia de un polinucleótido que codifica la proteína tumoral en una muestra biológica.

30 Para permitir la hibridación bajo las condiciones de ensayo, los cebadores y sondas oligonucleotídicos deberían comprender una secuencia oligonucleotídica que tuviera una identidad de al menos aproximadamente 60%, preferiblemente de al menos aproximadamente 75% y más preferiblemente de al menos aproximadamente 90%, con respecto a una porción de un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón, que tiene una longitud de al menos 35 10 nucleótidos y preferiblemente de al menos 20 nucleótidos. Preferiblemente, los cebadores y/o sondas oligonucleotídicos se hibridarán, bajo condiciones moderadamente rigurosas, con un polinucleótido que codifica un polipéptido aquí descrito, como se definió anteriormente. Los cebadores y/o sondas oligonucleotídicos que se pueden emplear únicamente en los métodos diagnósticos aquí descritos tienen preferiblemente una longitud de al menos 10-40 nucleótidos. En una realización preferida, los cebadores oligonucleotídicos comprenden al menos 10 nucleótidos contiguos, más preferiblemente al menos 15 nucleótidos contiguos, de una molécula de DNA que tiene una secuencia expuesta en las 40 ID. SEC. números 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168, 171, 173, 175, 177-224, 255-337, 345, 347 y 349. Las técnicas tanto para ensayos basados en PCR como para ensayos de hibridación son bien conocidas en este campo técnico (véanse, por ejemplo, Mullis *et al.*, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51: 263, 1987; y "PCR Technology", redactado por Erlich, Stockton Press, New York, EE.UU., 1989).

45 En un ensayo preferido se utiliza la RT-PCR, en la que se aplica la PCR junto con la transcripción inversa. Típicamente, se extrae RNA de una muestra biológica, tal como un tejido de biopsia, y se somete a transcripción inversa para producir moléculas de cDNA. Una multiplicación por PCR en que se utiliza al menos un cebador específico genera una molécula de cDNA que puede ser separada y visualizada utilizando, por ejemplo, electroforesis en gel. La multiplicación puede ser llevada a cabo sobre muestras biológicas tomadas de un paciente de ensayo y de un individuo 50 que no está aquejado de un cáncer. La reacción de multiplicación puede ser llevada a cabo sobre diversas diluciones de cDNA que abarquen dos órdenes de magnitud. Típicamente, se considera positivo un aumento de expresión de dos veces o más en diversas diluciones de la muestra del paciente de ensayo en comparación con las mismas diluciones de la muestra no cancerosa.

55 En otra realización, las composiciones descritas pueden ser utilizadas como marcadores para el progreso del cáncer. En esta realización, se pueden llevar a cabo ensayos como los anteriormente descritos para el diagnóstico del cáncer a lo largo del tiempo y se puede evaluar el cambio en el nivel del(de los) polipéptido(s) o polinucleótido(s) reactivo(s). Por ejemplo, los ensayos pueden ser llevados a cabo cada 24-72 horas durante un periodo de 6 meses a 1 año y luego según se necesiten. En general, un cáncer progresará en aquellos pacientes en que el nivel del polipéptido o 60 polinucleótido detectado aumenta con el tiempo. Por contraste, el cáncer no progresará cuando el nivel del polipéptido o polinucleótido reactivo permanece constante o disminuye con el tiempo.

Ciertos ensayos diagnósticos *in vivo* pueden ser llevados directamente a cabo sobre un tumor. Uno de dichos ensayos implica poner células tumorales en contacto con un agente ligante. El agente ligante unido puede ser luego directa o indirectamente detectado por medio de un grupo informador. Dichos agentes ligantes pueden ser también utilizados en aplicaciones histológicas. Alternativamente, en dichas aplicaciones se pueden utilizar sondas polinucleotídicas.

ES 2 308 976 T3

Como se indicó anteriormente, para mejorar la sensibilidad, se pueden ensayar múltiples marcadores de proteínas tumorales de pulmón en una muestra dada. Resultará evidente que, en un solo ensayo, se pueden combinar agentes ligantes específicos para las diferentes proteínas aquí proporcionadas. Además, se pueden usar simultáneamente múltiples cebadores o sondas. La selección de los marcadores de proteínas tumorales se puede basar en experimentos rutinarios para determinar combinaciones que den lugar a una sensibilidad óptima. Además, o alternativamente, se pueden combinar ensayos para las proteínas tumorales aquí proporcionadas con ensayos para otros antígenos tumorales conocidos.

Sistemas diagnósticos

El presente invento proporciona además sistemas para uso en cualquiera de los métodos diagnósticos anteriores. Dichos sistemas comprenden típicamente dos o más componentes necesarios para llevar un ensayo diagnóstico a cabo. Los componentes pueden ser compuestos, reactivos, recipientes y/o un equipo. Por ejemplo, un recipiente de un sistema puede contener un anticuerpo monoclonal, o un fragmento del mismo, que se une específicamente a una proteína tumoral de pulmón. Dichos anticuerpos o fragmentos se pueden proporcionar fijados a un material de soporte, como se describió anteriormente. Uno o más recipientes adicionales pueden incluir elementos, tales como reactivos o tampones, que se van a utilizar en el ensayo. Dichos sistemas pueden contener también, o alternativamente, un reactivo de detección como el anteriormente descrito que contiene un grupo informador adecuado para la detección directa o indirecta de la unión del anticuerpo.

Alternativamente, se puede diseñar un sistema para detectar el nivel del mRNA que codifica una proteína tumoral de pulmón en una muestra biológica. Dichos sistemas comprenden generalmente al menos un cebador o sonda oligonucleotídico, como los anteriormente descritos, que se hibrida con un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón. Dicho oligonucleótido puede ser utilizado, por ejemplo, en un ensayo de PCR o de hibridación. Los componentes adicionales que pueden estar presentes en dichos sistemas incluyen un segundo oligonucleótido y/o un recipiente o reactivo diagnóstico para facilitar la detección de un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón.

Los Ejemplos siguientes se presentan a modo de ilustración y no a modo de limitación.

Ejemplo 1

Aislamiento y caracterización de secuencias de cDNA que codifican polipéptidos tumorales de pulmón

Este ejemplo ilustra el aislamiento de moléculas de cDNA que codifican polipéptidos específicos de tumores pulmonares, a partir de bancos de cDNA tumoral de pulmón.

A. Aislamiento de secuencias de cDNA procedentes de un banco de carcinoma de células escamosas de pulmón

Se construyó un banco de expresión de cDNA de carcinoma de células escamosas de pulmón humano a partir de RNA-poli(A)⁺ de una colección de tejidos de dos pacientes usando el sistema plasmídico Superscript para síntesis de cDNA y un sistema de clonación plasmídica (BRL Life Technologies, Gaithersburg, Maryland, EE.UU.) siguiendo el protocolo del fabricante. Específicamente, se homogeneizaron tejidos de carcinoma de pulmón con un aparato Polytron (Kinematica, Suiza) y se extrajo el RNA total usando el reactivo Trizol (BRL Life Technologies) de la manera descrita por el fabricante. Luego se purificó el RNA-poli(A)⁺ utilizando una columna de oligo-dT-celulosa del modo descrito por Sambrook *et al.*, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, New York, EE.UU., 1989. El cDNA de primera cadena fue sintetizado utilizando el cebador NotI/Oligo-dT18. El cDNA de doble cadena fue sintetizado, ligado con adaptadores BstXI/EcoRI (Invitrogen, San Diego, California, EE.UU.) y sometido a digestión con NotI. Despues del fraccionamiento por tamaños con columnas para fraccionamiento de cDNA por tamaños (BRL Life Technologies), el cDNA fue ligado en el sitio BstXI/NotI de pcDNA3.1 (Invitrogen) y utilizado para transformar células de *E. coli* DH10B ElectroMax (BRL Life Technologies) mediante electroporación.

Utilizando el mismo procedimiento, se preparó un banco de expresión de cDNA de pulmón humano normal a partir de una colección de cuatro muestras tisulares. Los bancos de cDNA fueron caracterizados determinando el número de colonias independientes, el porcentaje de clones que llevaban el inserto y el tamaño medio del inserto, y mediante análisis de secuencias. El banco de carcinoma de células escamosas de pulmón contenía $2,7 \times 10^6$ colonias independientes, teniendo un inserto el 100% de los clones y siendo 2010 pares de bases el tamaño medio del inserto. El banco de cDNA de pulmón normal contenía $1,4 \times 10^6$ colonias independientes, teniendo insertos el 90% de los clones y siendo 1800 pares de bases el tamaño medio del inserto. Para ambos bancos, el análisis de secuencias mostró que la mayoría de los clones tenían una secuencia de cDNA de longitud completa y eran sintetizados a partir de mRNA.

Se llevó a cabo la sustracción de bancos de cDNA utilizando los anteriores bancos de cDNA de carcinoma de células escamosas de pulmón y de pulmón normal, del modo descrito por Hara *et al.* (Blood 84: 189-199, 1994) con algunas modificaciones. Específicamente, se generó un banco de cDNA sustraído, específico de carcinoma de células escamosas de pulmón, del modo siguiente. Se sometió un banco de cDNA de tejido normal (80 µg) a digestión con BamHI y Xhol, lo que fue seguido de una reacción de compleción con el fragmento de Klenow de la DNA polimerasa. Despues de una extracción con fenol-cloroformo y una precipitación con etanol, el DNA fue disuelto en 133 µl de

ES 2 308 976 T3

H₂O, térmicamente desnaturalizado y mezclado con 133 µl (133 µg) de biotina Photoprobe (Vector Laboratories, Burlingame, California, EE.UU.). Siguiendo las recomendaciones del fabricante, la mezcla resultante fue irradiada, sobre hielo, con una lámpara solar de 270 W durante 20 minutos. Se añadió biotina Photoprobe adicional (67 µl) y se repitió la reacción de biotinilación. Después de extracción cinco veces con butanol, el DNA fue precipitado con etanol y fue disuelto en 23 µl de H₂O para formar el DNA conductor.

Para formar el DNA trazador, 10 µg del banco de cDNA de carcinoma de células escamosas de pulmón fueron sometidos a digestión con NotI y SpeI y a extracción con fenol-cloroformo y fueron hechos pasar a través de columnas Chroma Spin-400 (Clontech, Palo Alto, California, EE.UU.). Típicamente, se recuperaron 5 µg de cDNA después de la columna de fraccionamiento por tamaños. Después de una precipitación con etanol, se disolvió el DNA trazador en 5 µl de H₂O. El DNA trazador fue mezclado con 15 µl de DNA conductor y 20 µl de tampón de hibridación 2x (NaCl 1,5 M/EDTA 10 mM/HEPES 50 mM, pH de 7,5/dodecilsulfato sódico al 0,2%), cubierto con aceite mineral y completamente desnaturalizado por calor. La muestra fue inmediatamente transferida a un baño de agua a 68°C y fue incubada durante 20 horas [hibridación larga (LH; del inglés, long hybridization)]. La mezcla de reacción fue luego sometida a un tratamiento con estreptavidina, seguido de extracción con fenol/cloroformo. Este proceso fue repetido tres veces más. El DNA sustraído fue precipitado, disuelto en 12 µl de H₂O, mezclado con 8 µl de DNA conductor y 20 µl de tampón de hibridación 2x, y sometido a una hibridación a 68°C durante dos horas [hibridación corta (SH; del inglés, short hybridization)]. Después de la separación del DNA de doble cadena biotinilado, el cDNA sustraído fue ligado en el sitio NotI/SpeI de pBCSK⁺ resistente a cloranfenicol (Stratagene, La Jolla, California, EE.UU.) y fue usado para transformar células de *E. coli* DH10B ElectroMax mediante electroporación, para generar un banco de cDNA sustraído, específico de carcinoma de células escamosas de pulmón (al que se hace referencia más adelante como “sustracción I de pulmón”).

Se generó un segundo banco de cDNA sustraído, específico de carcinoma de células escamosas de pulmón (al que se hace referencia como “sustracción II de pulmón”), de un modo similar al banco I de sustracción de pulmón salvo porque se incluyeron en el DNA conductor ocho genes de la sustracción I de pulmón frecuentemente recuperados, y se recuperaron 24.000 clones independientes.

Para analizar los bancos de cDNA sustraídos, se preparó DNA plasmídico a partir de 320 clones independientes, aleatoriamente escogidos de los bancos sustraídos específicos de carcinoma de células escamosas de pulmón. Los clones de cDNA representativos fueron adicionalmente caracterizados por secuenciación de DNA con un secuenciador automatizado de Perkin Elmer/Applied Biosystems Division, modelo 373A y/o modelo 377 (Foster City, California, EE.UU.). En las ID. SEC. números 1-60 se proporcionan las secuencias de cDNA para sesenta clones aislados. Estas secuencias fueron comparadas con secuencias conocidas del banco de genes utilizando las bases de datos EMBL y GenBank (licencia 96). No se hallaron homologías significativas con las secuencias proporcionadas en las ID. SEC. números 2, 3, 19, 38 y 46. Se halló que las secuencias de ID. SEC. números 1, 6-8, 10-13, 15, 17, 18, 20-27, 29, 30, 32, 34-37, 39-45, 47-49, 51, 52, 54, 55 y 57-59 muestran cierta homología con etiquetas de secuencia expresada (ESTs) previamente identificadas. Se halló que las secuencias de ID. SEC. números 9, 28, 31 y 33 muestran cierta homología con secuencias génicas no humanas previamente identificadas y se halló que las secuencias de ID. SEC. números 4, 5, 14, 50, 53, 56 y 60 muestran cierta homología con secuencias génicas previamente identificadas en seres humanos.

El procedimiento de sustracción anteriormente descrito fue repetido utilizando, como DNA trazador, el anterior banco de cDNA de carcinoma de células escamosas de pulmón y, como DNA conductor (sustracción III de pulmón), el anterior banco de cDNA de tejido pulmonar normal y un banco de cDNA de hígado y corazón normales (construido a partir de una colección de una muestra de cada tejido, como se describió anteriormente), más otros veinte clones de cDNA que se recuperaban frecuentemente en la sustracciones I y II de pulmón. El banco de cDNA de hígado y corazón normales contenía 1,76 x 10⁶ colonias independientes, teniendo insertos el 100% de los clones y siendo 1600 pares de bases el tamaño medio del inserto. Se aislaron diez clones adicionales (ID. SEC. números 61-70). La comparación de estas secuencias de cDNA con las del banco de genes del modo anteriormente descrito no reveló homologías significativas con las secuencias proporcionadas en las ID. SEC. números 62 y 67. Se halló que las secuencias de ID. SEC. números 61, 63-66, 68 y 69 muestran cierta homología con ESTs previamente aisladas y se halló que la secuencia proporcionada en la ID. SEC. nº 70 muestra cierta homología con un gen de rata previamente identificado.

En estudios ulteriores, se repitió el procedimiento de sustracción anteriormente descrito utilizando el anterior banco de cDNA de carcinoma de células escamosas de pulmón como DNA trazador, y un banco de cDNA procedente de una colección de pulmón, riñón, colon, páncreas, cerebro, células mononucleares de sangre periférica (PBMC; del inglés, peripheral blood mononuclear cells) en reposo, corazón, piel y esófago normales como DNA conductor, constituyendo los cDNAs de esófago la tercera parte del material conductor. Puesto que el esófago está Enriquecido en células epiteliales normales, incluyendo células escamosas diferenciadas, es probable que este procedimiento produzca un enriquecimiento en genes que son tumoralmente específicos en vez de tisularmente específicos. En las ID. SEC. números 177-224 se proporcionan las secuencias de cDNA de 48 clones determinados en esta sustracción. Las secuencias de ID. SEC. números 177, 178, 180, 181, 183, 187, 192, 195-197, 208, 211, 212, 215, 216, 218 y 219 mostraron cierta homología con genes previamente identificados. Las secuencias de ID. SEC. números 179, 182, 184-186, 188-191, 193, 194, 198-207, 209, 210, 213, 214, 217, 220 y 224 mostraron cierta homología con ESTs previamente determinadas. Las secuencias de ID. SEC. números 221-223 no mostraron homología con ninguna secuencia previamente determinada.

ES 2 308 976 T3

B. Aislamiento de secuencias de cDNA procedentes de un banco de adenocarcinoma de pulmón

Se construyó un banco de expresión de cDNA de adenocarcinoma pulmonar humano del modo anteriormente descrito. El banco contenía $3,2 \times 10^6$ colonias independientes, teniendo un inserto el 100% de los clones y siendo 5 1500 pares de bases el tamaño medio del inserto. Se llevó a cabo una sustracción de bancos del modo anteriormente descrito utilizando los anteriormente descritos bancos de expresión de cDNA de pulmón normal y de hígado y corazón normales como DNA conductor. Se recuperaron dos mil seiscientos clones independientes.

El análisis inicial de las secuencias de cDNA de 100 clones independientes reveló muchos genes de proteínas 10 ribosómicas. En las ID. SEC. números 71-86 se proporcionan las secuencias de cDNA de quince clones aislados en esta sustracción. La comparación de estas secuencias con las del banco de genes del modo anteriormente descrito no reveló homologías significativas con la secuencia proporcionada en la ID. SEC. nº 84. Se halló que las secuencias de 15 ID. SEC. números 71, 73, 74, 77, 78 y 80-82 muestran cierta homología con ESTs previamente aisladas y se halló que las secuencias de ID. SEC. números 72, 75, 76, 79, 83 y 85 muestran cierta homología con genes humanos previamente identificados.

En estudios ulteriores, se construyó un banco de cDNA (al que se hace referencia como mets3616A) a partir 20 de un adenocarcinoma metastásico de pulmón. En las ID. SEC. números 255-279 se proporcionan las determinadas secuencias de cDNA de 25 clones de este banco secuenciados al azar. El banco de cDNA mets3616A fue sustraído en reposo normales. Para aumentar la especificidad de la sustracción, se añadieron al conductor unos genes de los que se había determinado que eran muy abundantes en el banco de cDNA mets3616A, tales como EF1 alfa, integrina beta y proteína anticoagulante PP4, así como cDNAs de los que se había hallado previamente que se expresaban 25 diferencialmente en bancos de cDNA de adenocarcinoma pulmonar sustraídos. En las ID. SEC. números 280-330 se proporcionan las determinadas secuencias de cDNA de 51 clones aislados del banco sustraído (al que se hace referencia como mets3616A-S1).

La comparación de las secuencias de ID. SEC. números 255-330 con las de las bases de datos públicas no reveló 30 homologías significativas con las secuencias de ID. SEC. números 255-258, 260, 262-264, 270, 272, 275, 276, 279, 281, 287, 291, 296, 300 y 310. Las secuencias de ID. SEC. números 259, 261, 265-269, 271, 273, 274, 277, 278, 282-285, 288-290, 292, 294, 297-299, 301, 303-309, 313, 314, 316, 320-324 y 326-330 mostraron cierta homología con 35 secuencias génicas previamente identificadas, mientras que las secuencias de ID. SEC. números 280, 286, 293, 302, 310, 312, 315, 317-319 y 325 mostraron cierta homología con etiquetas de secuencia expresada (ESTs) previamente aisladas.

Ejemplo 2

Determinación de la especificidad tisular de polipéptidos tumorales de pulmón

Usando cebadores específicos de genes, se examinaron los niveles de expresión de mRNA para siete polipéptidos 40 tumorales de pulmón representativos, descritos en el Ejemplo 1, en una diversidad de tejidos normales y tumorales utilizando RT-PCR.

En resumen, se extrajo el RNA total de una diversidad de tejidos normales y tumorales utilizando el reactivo Trizol 45 del modo anteriormente descrito. La síntesis de la primera cadena fue llevada a cabo utilizando 2 μ g de RNA total con transcriptasa inversa SuperScript II (BRL Life Technologies) a 42°C durante una hora. Luego se multiplicó el cDNA por PCR con cebadores específicos de genes. Para asegurar la naturaleza semicuantitativa de la RT-PCR, se utilizó β -actina como testigo interno para cada uno de los tejidos examinados. Se empleó 1 μ l de una dilución 1:30 de cDNA para permitir la multiplicación del molde de β -actina en un intervalo lineal, lo que fue suficientemente sensible para 50 reflejar las diferencias en los números de copias iniciales. Usando estas condiciones, se determinaron los niveles de β -actina para cada reacción de transcripción inversa de cada tejido. Se minimizó la contaminación por DNA mediante tratamiento con DNase y asegurando un resultado de PCR negativo cuando se utilizaba el cDNA de primera cadena que se había preparado sin añadir transcriptasa inversa.

55 Se examinaron los niveles de expresión de mRNA en cinco tipos diferentes de tejido tumoral (carcinoma de células escamosas de pulmón de 3 pacientes, adenocarcinoma de pulmón, tumor de colon de 2 pacientes, tumor de mama y tumor de próstata) y trece tejidos normales diferentes (pulmón de 4 donantes, próstata, cerebro, riñón, hígado, ovario, músculo esquelético, piel, intestino delgado, estómago, miocardio, retina y testículo). Al utilizar una cantidad 10 veces mayor de cDNA, se halló que el antígeno LST-S1-90 (ID. SEC. nº 3) se expresaba con niveles elevados en el carcinoma de células escamosas de pulmón y en el tumor de mama, y con niveles de bajos a indetectables en los demás tejidos examinados.

Parece que el antígeno LST-S2-68 (ID. SEC. nº 15) es específico de los tumores de pulmón y mama; sin embargo, 60 también se detectó su expresión en riñón normal. Parece que los antígenos LST-S1-169 (ID. SEC. nº 6) y LST-S1-133 (ID. SEC. nº 5) son muy abundantes en tejidos pulmonares (tanto normales como tumorales) estando disminuida la expresión de estos dos genes en la mayoría de los tejidos normales examinados. LST-S1-169 y LST-S1-133 también se expresaron en tumores de mama y colon. Los antígenos LST-S1-6 (ID. SEC. nº 7) y LST-S2-I2-5F (ID. SEC. nº 47) no mostraron expresiones tumoral ni tisularmente específicas, siendo la expresión de LST-S1-28 rara y sólo detectable en

unos pocos tejidos. El antígeno LST-S3-7 (ID. SEC. nº 63) mostró expresiones específicas de los tumores de pulmón y de mama, detectándose sólo su mensaje en testículos normales cuando se llevó a cabo la PCR durante 30 ciclos. Se detectó una expresión de menor nivel en algunos tejidos normales cuando el número de ciclos fue aumentado a 35. Se halló que el antígeno LST-S3-13 (ID. SEC. nº 66) se expresaba en 3 de los 4 tumores pulmonares, un tumor de mama y ambas muestras de tumor de colon. Su expresión en tejidos normales fue menor que en los tumores, y sólo se detectó en 1 de los 4 tejidos pulmonares normales y en tejidos normales de riñón, ovario y retina. La expresión de los antígenos LST-S3-4 (ID. SEC. nº 62) y LST-S3-14 (ID. SEC. nº 67) era rara y no mostraba ninguna especificidad tisular ni tumoral. Consistentemente con los análisis por transferencia Northern, los resultados de la RT-PCR en cuanto al antígeno LST-S1-A-10A (ID. SEC. nº 78) sugerían que su expresión es elevada en tejidos de pulmón, colon, estómago e intestino delgado, incluyendo tumores de pulmón y colon, mientras que su expresión era baja o indetectable en otros tejidos.

Se multiplicó, por PCR de colonias, un total de 2002 fragmentos de cDNA aislados en las sustracciones pulmonares I, II y III anteriormente descritas y, utilizando la tecnología de micromatrices (Synteni, Palo Alto, California, EE.UU.), se determinaron sus niveles de expresión de mRNA en tumor de pulmón, pulmón normal y otros distintos tejidos normales y tumorales. En resumen, los productos de la multiplicación por PCR fueron depositados como puntos sobre portaobjetos en un formato de matriz, ocupando cada producto una única posición en la matriz. Se extrajo el mRNA de la muestra tisular que se iba a analizar y se sometió a transcripción inversa, y se generaron sondas de cDNA fluorescentemente marcadas. Se sondaron las micromatrices con las sondas de cDNA marcadas, se exploraron los portaobjetos y se midió la intensidad de la fluorescencia. Esta intensidad se correlaciona con la intensidad de hibridación. Diecisiete clones de cDNA no redundantes mostraron sobreexpresión en tumores escamosos de pulmón, siendo la expresión en los tejidos normales examinados (pulmón, piel, ganglio linfático, colon, hígado, páncreas, mama, corazón, médula ósea, intestino grueso, riñón, estómago, cerebro, intestino delgado, vejiga y glándula salival) indetectable o 10 veces menor que en los tumores escamosos de pulmón. Las determinadas secuencias parciales de cDNA para el clon L513S se proporcionan en las ID. SEC. números 87 y 88; aquéllas para L514S se proporcionan en las ID. SEC. números 89 y 90; aquéllas para L516S en las ID. SEC. números 91 y 92; aquélla para L517S en la ID. SEC. nº 93; aquélla para L519S en la ID. SEC. nº 94; aquéllas para L520S en las ID. SEC. números 95 y 96; aquéllas para L521S en las ID. SEC. números 97 y 98; aquélla para L522S en la ID. SEC. nº 99; aquélla para L523S en la ID. SEC. nº 100; aquélla para L524S en la ID. SEC. nº 101; aquélla para L525S en la ID. SEC. nº 102; aquélla para L526S en la ID. SEC. nº 103; aquélla para L527S en la ID. SEC. nº 104; aquélla para L528S en la ID. SEC. nº 105; aquélla para L529S en la ID. SEC. nº 106; y aquéllas para L530S en las ID. SEC. números 107 y 108. Además, en la ID. SEC. nº 151 se proporciona la secuencia de cDNA de longitud completa para L530S, proporcionándose en la ID. SEC. nº 152 la prevista secuencia de aminoácidos correspondiente. L530S muestra homología con una variante de corte y empalme de un compuesto homólogo al supresor tumoral p53, p63. En las ID. SEC. números 331-337 se proporcionan las secuencias de cDNA de 7 isoformas conocidas de p63, proporcionándose en las ID. SEC. números 338-344, respectivamente, las previstas secuencias de aminoácidos correspondientes.

Parece que, a causa de polimorfismos, el clon L531S tiene dos formas. En la ID. SEC. nº 109 se proporciona una primera secuencia determinada de cDNA de longitud completa para L531S, proporcionándose en la ID. SEC. nº 110 la prevista secuencia de aminoácidos correspondiente. En la ID. SEC. nº 111 se proporciona una segunda secuencia determinada de cDNA de longitud completa para L531S, proporcionándose en la ID. SEC. nº 112 la prevista secuencia de aminoácidos correspondiente. La secuencia de ID. SEC. nº 111 es idéntica a la de la ID. SEC. nº 109 salvo porque contiene una inserción de 27 pares de bases. Similarmente, L514S también tiene dos formas alternativamente cortadas y empalmadas; el primer cDNA variante se expone como ID. SEC. nº 153, proporcionándose en la ID. SEC. nº 155 la correspondiente secuencia de aminoácidos. En la ID. SEC. nº 154 se proporciona la segunda forma variante del cDNA de longitud completa de L514S, proporcionándose en la ID. SEC. nº 156 la correspondiente secuencia de aminoácidos.

La clonación de longitud completa para L524S (ID. SEC. nº 101) produjo dos variantes (ID. SEC. números 163 y 164), con las correspondientes previstas secuencias de aminoácidos de ID. SEC. números 165 y 166, respectivamente. Se ha mostrado que ambas variantes codifican un péptido relacionado con la hormona paratiroide.

Los intentos para aislar el cDNA de longitud completa para L519S dieron lugar al aislamiento de la secuencia de cDNA extendida proporcionada en la ID. SEC. nº 173, que contiene un posible marco de lectura abierto. En la ID. SEC. nº 174 se proporciona la prevista secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ID. SEC. nº 173. Además, en la ID. SEC. nº 175 se proporciona la secuencia de cDNA de longitud completa para el clon de ID. SEC. nº 100 (conocido como L523S), un gen conocido, proporcionándose en la ID. SEC. nº 176 la prevista secuencia de aminoácidos correspondiente. En estudios ulteriores, se aisló una secuencia de cDNA de longitud completa para L523S a partir de un banco de cDNA de tumores positivos para L523S, mediante multiplicación por PCR utilizando cebadores génicamente específicos diseñados a partir de la secuencia de ID. SEC. nº 175. En la ID. SEC. nº 347 se proporciona la secuencia de cDNA determinada. En la ID. SEC. nº 348 se proporciona la secuencia de aminoácidos codificada por esta secuencia. Esta secuencia proteica difiere de la secuencia proteica previamente publicada en dos posiciones de aminoácido, es decir, en las posiciones 158 y 410.

La comparación de las secuencias de L514S y L531S (ID. SEC. números 87 y 88, 89 y 90, y 109, respectivamente) con las del banco de genes, como se describió anteriormente, no reveló homologías significativas con secuencias conocidas. Se halló que las secuencias de L513S, L516S, L517S, L519S, L520S y L530S (ID. SEC. números 87 y 88, 91 y 92, 93, 94, 95 y 96, 107 y 108, respectivamente) muestran cierta homología con ESTs previamente identificadas. Se halló que las secuencias de L521S, L522S, L523S, L524S, L525S, L526S, L527S, L528S y L529S (ID. SEC.

ES 2 308 976 T3

números 97 y 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105 y 106, respectivamente) representan genes conocidos. En la ID. SEC. nº 113 se proporciona la determinada secuencia de cDNA de longitud completa para L520S, proporcionándose en la ID. SEC. nº 114 la prevista secuencia de aminoácidos correspondiente. Un análisis de micromatrices subsiguiente ha mostrado que L520S está sobreexpresada en tumores de mama además de en tumores escamosos de pulmón.

Un análisis ulterior ha demostrado que L529S (ID. SEC. números 106 y 115), L525S (ID. SEC. números 102 y 120) y L527S (ID. SEC. nº 104) son componentes citoesqueléticos y proteínas específicas de células potencialmente escamosas. L529S es la conexina 26, una proteína de unión comunicante (“gap junction”). Está muy expresada en el tumor escamoso pulmonar 9688T y moderadamente sobreexpresada en otros dos. Sin embargo, también es detectable una expresión de menor nivel de la conexina 26 en piel, colon, hígado y estómago normales. Se ha comunicado la sobreexpresión de la conexina 26 en ciertos tumores de mama, y una forma mutada de L529S puede dar lugar a sobreexpresión en tumores de pulmón. L525S es la placofilina 1, una proteína desmosómica hallada en las uniones adherentes de la piel que llevan placas. Los niveles de expresión del mRNA de L525S están muy elevados en tres de los cuatro tumores escamosos pulmonares examinados y en la piel normal. La L527S ha sido identificada como la isoforma queratina 6, queratina de tipo II de 58 kDa, y citoqueratina 13, y muestra sobreexpresión en tumores escamosos y baja expresión en tejidos normales de piel, mama y colon. Notablemente, se ha documentado ampliamente que genes de queratina y relacionados con queratina son posibles marcadores para el cáncer de pulmón, incluyendo CYFRA2.1 (A. Pastor *et al.*, Eur. Respir. J. 10: 603-609, 1997). L513S (ID. SEC. números 87 y 88) muestra una moderada sobreexpresión en diversos tejidos tumorales examinados y codifica una proteína que fue aislada por vez primera como un antígeno del pénfigo vulgar.

L520S (ID. SEC. números 95 y 96) y L521S (ID. SEC. números 97 y 98) están muy expresadas en tumores escamosos pulmonares, L520S está suprarregulada en la glándula salival normal y L521S está sobreexpresada en la piel normal. Ambas pertenecen a una familia de proteínas pequeñas, ricas en prolina, y representan marcadores para células escamosas totalmente diferenciadas. L521S ha sido descrita como un marcador específico para el tumor escamoso de pulmón (R. Hu *et al.*, Lung Cancer 20: 25-30, 1998). L515S (ID. SEC. nº 162) codifica IGF- β 2, y L516S es un compuesto homólogo de aldosa reductasa, y ambas están moderadamente expresadas en tumores escamosos de pulmón y en colon normal. Notablemente, L516S (ID. SEC. números 91 y 92) está suprarregulada en tumores metastásicos pero no en el adenocarcinoma pulmonar primario, una indicación de su posible papel en la metástasis y como posible marcador de pronóstico. L522S (ID. SEC. nº 99) está moderadamente sobreexpresada en tumores escamosos de pulmón, con una expresión mínima en tejidos normales. Se ha mostrado que L522S pertenece a una alcohol deshidrogenasa de clase IV, ADH7, y su perfil de expresión sugiere que es un antígeno específico de células escamosas. L523S (ID. SEC. nº 100) está moderadamente sobreexpresada en el tumor escamoso de pulmón, líneas celulares de cáncer pancreático humano y tejidos de cáncer pancreático, lo que sugiere que este gen puede ser un antígeno compartido entre los cánceres pancreáticos y de células escamosas de pulmón.

L524S (ID. SEC. nº 101) está sobreexpresada en la mayoría de los tumores escamosos examinados y es homóloga del péptido relacionado con la hormona paratiroides (PTHRP; del inglés, parathyroid hormone-related peptide), que es más conocido por causar una hipercalcemia humoral asociada con tumores malignos tales como leucemia y cánceres de próstata y mama. También se cree que PTHRP está asociado muy comúnmente con el carcinoma escamoso de pulmón y raramente con el adenocarcinoma de pulmón (L. A. Davidson *et al.*, J. Pathol. 178: 398-401, 1996). L528S (ID. SEC. nº 105) está muy sobreexpresada en dos tumores escamosos de pulmón, con una expresión moderada en otros dos tumores escamosos, un adenocarcinoma de pulmón y algunos tejidos normales, incluyendo piel, ganglios linfáticos, corazón, estómago y pulmón. Codifica el gen NMB, que es similar al precursor del gen Pmel17 específico de melanocitos, del que se ha comunicado que se expresa preferentemente en potenciales líneas celulares de melanoma poco metastásicas. Esto sugiere que L528S puede ser un antígeno compartido por el melanoma y el carcinoma de células escamosas de pulmón. L526S (ID. SEC. nº 103) está sobreexpresada en todos los tejidos tumorales de células escamosas de pulmón examinados, y se ha mostrado que comparte homología con un gen (ATM) en que una mutación causa ataxia telangiectasia, un trastorno genético que causa en seres humanos una predisposición al cáncer, entre otros síntomas. ATM codifica una proteína que activa un punto de control del ciclo celular, mediado por p53, a través de la unión directa y la fosforilación de la molécula de p53. Aproximadamente el 40% del cáncer de pulmón está asociado con mutaciones de p53, y se especula que la sobreexpresión de ATM es un resultado de la compensación de la pérdida de función de p53, aunque se desconoce si la sobreexpresión es la causa del resultado del carcinoma de células escamosas de pulmón. Además, también se detecta expresión de L526S (ATM) en un adenocarcinoma metastásico pero no pulmonar, lo que sugiere un papel en la metástasis.

También se examinó la expresión de L523S (ID. SEC. nº 175) mediante RT-PCR en tiempo real, como se describió anteriormente. En un primer estudio en que se utilizaba un conjunto de tumores escamosos de pulmón, se halló que L523S se expresaba en 4/7 tumores escamosos de pulmón, 2/3 tumores escamosos de cabeza y cuello y 2/2 adenocarcinomas de pulmón, observándose una expresión de bajo nivel en músculo esquelético, velo del paladar y amígdala. En un segundo estudio en que se utilizaba un conjunto de adenocarcinomas de pulmón, se observó la expresión de L523S en 4/9 adenocarcinomas primarios, 2/2 derrames pleurales de pulmón, 1/1 adenocarcinomas pulmonares metastásicos y 2/2 tumores escamosos de pulmón, observándose poca expresión en tejidos normales.

También se examinó la expresión de L523S en tumores pulmonares y en diversos tejidos normales mediante análisis por transferencia Northern usando técnicas estándares. En un primer estudio, se halló que L523S se expresaba en diversos adenocarcinomas pulmonares y carcinomas de células escamosas, así como en amígdala normal. No se observó expresión alguna en pulmón normal. En un segundo estudio en que se utilizaba una transferencia de tejido

ES 2 308 976 T3

normal (HB-12) de Clontech, no se observó expresión alguna en cerebro, músculo esquelético, colon, timo, bazo, riñón, hígado, intestino delgado, pulmón ni PBMC, aunque hubo una intensa expresión en placenta.

Ejemplo 3

5 *Aislamiento y caracterización de polipéptidos tumorales de pulmón mediante sustracción basada en PCR*

Se obtuvieron ochocientos cincuenta y siete clones de un banco de sustracción de cDNA, que contenían cDNA de una colección de dos tumores escamosos de pulmón humanos sustraídos de ocho cDNAs de tejido humano normal que incluían pulmón, PBMC, cerebro, corazón, riñón, hígado, páncreas y piel (Clontech, Palo Alto, California, EE.UU.), y se sometieron a un primer ciclo de multiplicación por PCR. Este banco fue sometido a un segundo ciclo de multiplicación por PCR siguiendo el protocolo del fabricante. Los fragmentos de cDNA resultantes fueron subclonados en el vector P7-Adv (Clontech, Palo Alto, California, EE.UU.) y usados para transformar *E. coli* DH5 α (Gibco, BRL). Se aisló DNA de clones independientes y se secuenció usando el secuenciador automatizado Modelo 373A de Perkin 10 Elmer/Applied Biosystems Division.

15

Se secuenciaron ciento sesenta y dos clones positivos. La comparación de las secuencias de DNA de estos clones con las de las bases de datos EMBL y GenBank, como se describió anteriormente, no reveló homologías significativas con 13 de estos clones, a los que aquí se hace referencia como cóntigos 13, 16, 17, 19, 22, 24, 29, 47, 49 y 56-59. 20 En las ID. SEC. números 125, 127-129, 131-133, 142, 144, 148-150 y 157, respectivamente, se proporcionan las determinadas secuencias de cDNA para estos clones. Se halló que los cóntigos 1, 3-5, 7-10, 11, 12, 15, 20, 31, 33, 38, 39, 41, 43, 44, 45, 48, 50, 53 y 54 (ID. SEC. números 115-124, 126, 130, 134-141, 143 y 145-147, respectivamente) muestran cierto grado de homología con secuencias de DNA previamente identificadas. Se halló que el cóntigo 57 (ID. SEC. nº 149) representa el clon L519S (ID. SEC. nº 94) descrito en la Solicitud de Patente de EE.UU. nº 09/123.912, 25 presentada el 27 de Julio de 1998. Que sepan los inventores, no se ha mostrado previamente que alguna de estas secuencias se sobreexprese diferencialmente en tumores de pulmón.

Se determinaron por RT-PCR, del modo anteriormente descrito, los niveles de expresión de mRNA para clones representativos en tejidos tumorales de pulmón, tejidos normales de pulmón (n = 4), PBMC en reposo, glándula salival, corazón, estómago, ganglios linfáticos, músculo esquelético, velo del paladar, intestino delgado, intestino grueso, bronquio, vejiga, amígdala, riñón, esófago, médula ósea, colon, glándula suprarrenal, páncreas y piel (todos procedentes de ser humano). A menos que se indique otra cosa, se examinaron los niveles de expresión en una muestra de cada tipo tisular utilizando la tecnología de micromatrices, como se describió anteriormente.

35 Se halló que el cóntigo 3 (ID. SEC. nº 116) estaba muy expresado en todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados (17/17) y expresado en la mayoría (8/12) de los tumores escamosos de pulmón (elevada expresión en 7/12, moderada en 2/12 y baja en 2/12), mientras que mostraba una expresión negativa en 2/4 tejidos normales de pulmón y una baja expresión en las dos muestras restantes. El cóntigo 3 presentaba una expresión moderada en piel y velo del paladar y unos niveles de expresión reducidos en PBMC en reposo, intestino grueso, glándula salival, amígdala, páncreas, esófago y colon. Se halló que el cóntigo 11 (ID. SEC. nº 124) estaba expresado en todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados (17/17): muy expresado en 14/17 y moderadamente expresado en 3/17. Además, la expresión en tumores escamosos pulmonares era elevada en 3/12 y moderada en 4/12. El cóntigo 11 fue negativo en 3/4 muestras de pulmón normal, teniendo la muestra restante sólo una baja expresión. El cóntigo 11 presentaba una reactividad de baja a moderada en glándula salival, velo del paladar, vejiga, amígdala, piel, esófago e intestino grueso. Se halló que el cóntigo 13 (ID. SEC. nº 125) estaba expresado en todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados (17/17): muy expresado en 12/17 y moderadamente expresado en 5/17. El cóntigo 13 se expresaba en 7/12 tumores escamosos de pulmón, con una elevada expresión en 4/12 y una expresión moderada en tres muestras. El análisis de las muestras de pulmón normal mostró una expresión negativa en 2/4 y una expresión de baja a moderada en las dos muestras restantes. El cóntigo 13 mostró una reactividad de baja a moderada con respecto a PBMC en reposo, glándula salival, vejiga, páncreas, amígdala, piel, esófago e intestino grueso, así como una elevada expresión en velo del paladar. Se halló que el cóntigo 16 (ID. SEC. nº 127) se expresaba moderadamente en algunos tumores de células escamosas de cabeza y cuello (6/17) y en un tumor escamoso de pulmón, mientras que no mostraba expresión alguna en las muestras de pulmón normal examinadas. El cóntigo 16 mostró una baja reactividad con respecto a PBMC en reposo, intestino grueso, piel, glándula salival y velo del paladar. Se mostró que el cóntigo 17 (ID. SEC. nº 128) se expresaba en todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados (17/17): muy expresado en 5/17 y moderadamente expresado en 12/17. Los niveles de expresión en tumores escamosos de pulmón mostraron una muestra tumoral con elevada expresión y 3/12 con niveles moderados. El cóntigo 17 fue negativo en 2/4 muestras de pulmón normal, teniendo las muestras restantes sólo una baja expresión. Además, se halló una expresión de bajo nivel en esófago y velo del paladar. Se halló que el cóntigo 19 (ID. SEC. nº 129) se expresaba en la mayoría de los tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados (11/17), teniendo dos muestras unos niveles elevados, mostrando 6/17 una expresión moderada y hallándose una baja expresión en 3/17. El examen en tumores escamosos de pulmón reveló sólo una expresión moderada en 3/12 muestras. Los niveles de expresión en 2/4 de las muestras de pulmón normal fueron negativos, teniendo las otras dos muestras sólo una expresión baja. El cóntigo 19 mostraba niveles de expresión bajos en esófago, PBMC en reposo, glándula salival, vejiga, velo del paladar y páncreas.

55

60

65

Se mostró que el cóntigo 22 (ID. SEC. nº 131) se expresaba en la mayoría de los tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados (13/17), con una expresión elevada en cuatro de estas muestras, una expresión moderada

ES 2 308 976 T3

en 6/17 y una expresión baja en 3/17. Se halló que los niveles de expresión en tumores escamosos de pulmón eran de moderados a elevados en 3/12 tejidos examinados, con una expresión negativa en dos muestras de pulmón normal y una baja expresión en otras dos muestras (n = 4). El cóntigo 22 mostraba baja expresión en piel, glándula salival y velo del paladar. Similarmente, se halló que el cóntigo 24 (ID. SEC. nº 132) se expresaba en la mayoría de los tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados (13/17), con una elevada expresión en tres de estas muestras, una expresión moderada en 6/17 y una expresión baja en 4/17. Se halló que los niveles de expresión en tumores escamosos de pulmón eran de moderados a elevados en 3/12 tejidos examinados, con expresión negativa en tres muestras de pulmón normal y expresión baja en una muestra (n = 4). El cóntigo 24 mostraba baja expresión en piel, glándula salival y velo del paladar. El cóntigo 29 (ID. SEC. nº 133) se expresaba en casi todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados (16/17): muy expresado en 4/17, moderadamente expresado en 11/17 y con baja expresión en una muestra. Además, se expresaba moderadamente en 3/12 tumores escamosos de pulmón, mientras que era negativo en 2/4 muestras de pulmón normal. El cóntigo 29 mostraba una expresión de baja a moderada en intestino grueso, piel, glándula salival, páncreas, amígdala, corazón y velo del paladar. El cóntigo 47 (ID. SEC. nº 142) se expresaba en la mayoría de los tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados (12/17): expresión moderada en 10/17 y expresión baja en dos muestras. En tumores escamosos de pulmón, se expresaba mucho en una muestra y se expresaba moderadamente en otras dos (n = 13). El cóntigo 47 era negativo en 2/4 muestras de pulmón normal, teniendo una expresión moderada en las dos muestras restantes. Además, el cóntigo 47 mostraba una expresión moderada en intestino grueso y páncreas, y una expresión baja en piel, glándula salival, velo del paladar, estómago, vejiga, PBMC en reposo y amígdala.

El cóntigo 48 (ID. SEC. nº 143) se expresaba en todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados (17/17): muy expresado en 8/17 y moderadamente expresado en 7/17, con baja expresión en dos muestras. Los niveles de expresión en tumores escamosos de pulmón eran de elevados a moderados en tres muestras (n = 13). El cóntigo 48 era negativo en una de las cuatro muestras de pulmón normal, mostrando las restantes una expresión baja o moderada. El cóntigo 48 mostraba una expresión moderada en velo del paladar, intestino grueso, páncreas y vejiga, y una expresión baja en esófago, glándula salival, PBMC en reposo y corazón. El cóntigo 49 (ID. SEC. nº 144) se expresaba con niveles de bajos a moderados en 6/17 tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados. Los niveles de expresión en tumores escamosos de pulmón eran moderados en tres muestras (n = 13). El cóntigo 49 era negativo en 2/4 muestras de pulmón normal, mostrando las muestras restantes una expresión baja. Se mostraron niveles de expresión moderados en piel, glándula salival, intestino grueso, páncreas, vejiga y PBMC en reposo, así como una expresión baja en velo del paladar, ganglios linfáticos y amígdala. El cóntigo 56 (ID. SEC. nº 148) se expresaba con niveles de bajos a moderados en 3/17 tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados, y en tumores escamosos de pulmón, mostrando unos niveles de bajos a moderados en tres de trece muestras. Notablemente, se detectaron bajos niveles de expresión en una muestra de adenocarcinoma de pulmón (n = 2). El cóntigo 56 era negativo en 3/4 muestras de pulmón normal y sólo mostraba unos niveles de expresión moderados en intestino grueso, y baja expresión en glándula salival, velo del paladar, páncreas, vejiga y PBMC en reposo. El cóntigo 58, también conocido como L769P (ID. SEC. nº 150), se expresaba con niveles moderados en 11/17 tumores de células escamosas de cabeza y cuello examinados y con baja expresión en una muestra adicional. La expresión en tumores escamosos de pulmón mostraba unos niveles de bajos a moderados en tres de trece muestras. El cóntigo 58 era negativo en 3/4 muestras de pulmón normal, teniendo una muestra una baja expresión. Se encontraron unos niveles de expresión moderados en piel, intestino grueso y PBMC en reposo, así como una baja expresión en glándula salival, velo del paladar, páncreas y vejiga. El cóntigo 59 (ID. SEC. nº 157) se expresaba en algunos tumores escamosos de cabeza, cuello y pulmón. También se detectó una expresión de bajo nivel del cóntigo 59 en glándula salival e intestino grueso.

En la ID. SEC. nº 158 se proporciona la secuencia de cDNA de longitud completa para el cóntigo 22, también referida como L763P, proporcionándose en la ID. SEC. nº 159 la prevista secuencia de aminoácidos correspondiente. Un análisis de L763P por RT-PCR en tiempo real reveló que se expresaba mucho en 3/4 tumores escamosos de pulmón así como en 4/4 tumores escamosos de cabeza y cuello, observándose una expresión de bajo nivel en cerebro, piel, velo del paladar y traquea normales. Subsiguentes búsquedas en bases de datos revelaron que la secuencia de ID. SEC. nº 158 contiene una mutación, la cual da lugar a un desplazamiento de marco en la correspondiente secuencia proteica. En la ID. SEC. nº 345 se proporciona una segunda secuencia de cDNA para L763P, proporcionándose en la ID. SEC. nº 346 la correspondiente secuencia de aminoácidos. Las secuencias de ID. SEC. números 159 y 346 son idénticas salvo los 33 aminoácidos C-terminales de la ID. SEC. nº 159.

En la ID. SEC. nº 160 se proporciona la secuencia de cDNA de longitud completa que incorpora los cóntigos 17, 19 y 24, también referida como L762P, proporcionándose en la ID. SEC. nº 161 la prevista secuencia de aminoácidos correspondiente. Un análisis ulterior de L762P ha determinado que es una proteína de membrana de tipo I, y se han secuenciado dos variantes adicionales. La variante 1 (ID. SEC. nº 167, con la correspondiente secuencia de aminoácidos en la ID. SEC. nº 169) es una forma alternativamente cortada y empalmada de la ID. SEC. nº 160 que da lugar a la delección de 503 nucleótidos, así como a la delección de un segmento corto de la proteína expresada. La variante 2 (ID. SEC. nº 168, con la correspondiente secuencia de aminoácidos en la ID. SEC. nº 170) tiene una delección de dos nucleótidos en la región de codificación 3' con respecto a la ID. SEC. nº 160, lo que da lugar a una forma secretada de la proteína expresada. Un análisis de L762P por RT-PCR en tiempo real reveló que está sobreexpresada en 3/4 tumores escamosos de pulmón y 4/4 tumores de cabeza y cuello, observándose una expresión de bajo nivel en piel, velo del paladar y traquea normales.

En la ID. SEC. nº 171 se proporciona la secuencia de cDNA de longitud completa para el cóntigo 56 (ID. SEC. nº 148), también referida como L773P, con la prevista secuencia de aminoácidos en la ID. SEC. nº 172. Se halló que

ES 2 308 976 T3

L773P era idéntica a la dihidroxilo deshidrogenasa en la porción 3' del gen, con una secuencia 5' divergente. Como resultado, los 69 aminoácidos N-terminales son únicos. La secuencia de cDNA que codifica los 69 aminoácidos N-terminales se proporciona en la ID. SEC. nº 349, proporcionándose la secuencia de aminoácidos N-terminales en la ID. SEC. nº 350. Una PCR en tiempo real reveló que L773P está muy expresada en el tumor escamoso de pulmón y el adenocarcinoma de pulmón, con una expresión indetectable en tejidos normales. Un subsiguiente análisis de L773P por transferencia Northern demostró que este transcrito se sobreexpresa diferencialmente en tumores escamosos y se detecta con aproximadamente 1,6 kb en tejido de tumor primario de pulmón y con aproximadamente 1,3 kb en tejido de tumor primario de cabeza y cuello.

Un subsiguiente análisis por micromatriz ha mostrado que el cóntigo 58, también referido como L769S (ID. SEC. nº 150), está sobreexpresado en tumores de mama además de en tumores escamosos de pulmón.

Ejemplo 4

15 Síntesis de polipéptidos

Se pueden sintetizar polipéptidos en un sintetizador peptídico Perkin Elmer/Applied Biosystems Division 430A usando la química del FMOC con activación por HPTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N',N'-tetrametiluronio). Se puede fijar una secuencia Gly-Cys-Gly al extremo amínico del péptido para obtener un método de conjugación, unión a una superficie inmovilizada, o marcación del péptido. La escisión de los péptidos del soporte sólido se puede llevar a cabo usando la siguiente mezcla de escisión: ácido trifluoroacético:etanolodiol:tioanisol:agua:fenol (40:1:2:2:3). Después de una escisión durante 2 horas, los péptidos pueden ser precipitados en metil-t-butil-éter frío. Los sedimentos peptídicos de precipitación pueden ser luego disueltos en agua que contiene ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1% y ser liofilizados antes de una purificación por HPLC en fase inversa C18. Para eluir los péptidos, se puede utilizar un gradiente de acetonitrilo al 0%-60% (que contiene TFA al 0,1%) en agua (que contiene TFA al 0,1%). Después de la liofilización de las fracciones puras, los péptidos pueden ser caracterizados utilizando espectrometría de masas por electropulverización o de otros tipos, y mediante análisis de aminoácidos.

Ejemplo 5

30 Preparación de anticuerpos contra antígenos de cáncer de pulmón

Se prepararon anticuerpos policlonales contra los antígenos L514S, L528S y L531S (ID. SEC. números 155, 225 y 112, respectivamente) de cáncer de pulmón del modo siguiente.

35 Se inmunizaron conejos con la proteína recombinante expresada en *E. coli* y purificada de *E. coli* del modo anteriormente descrito. Para la inmunización inicial, se inyectaron subcutáneamente (s.c.) 400 µg de antígeno combinados con muramil-dipeptido (MDP). Los animales se reforzaron s.c. 4 semanas más tarde con 200 µg de antígeno mezclados con adyuvante incompleto de Freund (AIF). Se inyectaron s.c. subsiguientes refuerzos de 100 µg de antígeno mezclados con AIF, según fuera necesario, para inducir respuestas con elevados títulos de anticuerpos. Se examinaron sangrías séricas de los ratones inmunizados, en cuanto a una reactividad específica de antígeno, utilizando ensayos ELISA con la proteína purificada. Se purificaron anticuerpos policlonales contra L514S, L528S y L531S, por afinidad, a partir de sueros policlonales de títulos elevados usando la proteína purificada fijada a un soporte sólido.

45 Se llevó a cabo un análisis inmunohistoquímico, utilizando anticuerpos policlonales contra L514S, sobre un conjunto de 5 muestras de tumor de pulmón, 5 muestras de tejido pulmonar normal, y colon, riñón, hígado, cerebro y médula ósea normales. Específicamente, las muestras tisulares fueron fijadas en una disolución de formol durante 24 horas y fueron embebidas en parafina antes de ser cortadas en secciones de 10 µm. Se permeabilizaron las secciones tisulares y se incubaron con el anticuerpo durante 1 hora. Para visualizar la inmunorreactividad de L514S, se usó suero anti-ratón, marcado con peroxidasa de rábano picante (HRP), lo que fue seguido de una incubación con el cromógeno diaminobencidina (DAB). Se halló que L514S está muy expresada en tejido tumoral de pulmón, observándose poca o ninguna expresión en pulmón, cerebro y médula ósea normales. Se observó tinción lumínica en colon y riñón. Se vio tinción en hígado normal pero no se ha detectado mRNA en este tejido, lo que hace sospechar de este resultado.

55 Ejemplo 6

Cebado peptídico de ratones y propagación de líneas de CTL

Se identificaron péptidos inmunogénicos del antígeno L762P de cáncer de pulmón (ID. SEC. nº 161) para células T CD8+ restringidas por HLA-A2/K^b, de la manera siguiente.

Se pronosticó la posición de péptidos ligantes de HLA-A2 en el antígeno L762P de cáncer de pulmón (ID. SEC. nº 161) usando un programa informático que pronostica secuencias de péptidos que es probable que sean para HLA-A*0201 por ajuste al conocido motivo ligante peptídico para HLA-A*0201 [Rupert *et al.* (1993), Cell 74: 929; Rammensee *et al.* (1995), Immunogenetics 41: 178-228]. Se preparó del modo anteriormente descrito una serie de 19 péptidos sintéticos que correspondían a un subgrupo seleccionado de los péptidos ligantes de HLA-A2*0201 pronosticados.

ES 2 308 976 T3

Ratones que expresan el transgén para HLA A2/K^b humano (proporcionados por el Dr. L. Sherman, The Scripps Research Institute, La Jolla, California, EE.UU.) fueron inmunizados con los péptidos sintéticos del modo descrito por Theobald *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 11.993-11.997, 1995, con las modificaciones siguientes. Se inmunizaron ratones con 50 µg de péptido L726P y 120 µg de un péptido ligante de I-A^b, derivado de proteína de virus de la hepatitis B, emulsionados en adyuvante incompleto de Freund. Tres semanas más tarde, se sacrificaron estos ratones y se prepararon suspensiones celulares individuales. Luego se resuspendieron las células hasta 7 x 10⁶ células/ml en medio completo (RPMI-1640; Gibco BRL, Gaithersburg, Maryland, EE.UU.) que contenía suero de ternera fetal (FCS) al 10%, glutamina (Gibco BRL) 2 mM, piruvato sódico (Gibco BRL), aminoácidos no esenciales (Gibco BRL), 2-mercaptoetanol 2 x 10⁻⁵ M, y 50 U/ml de penicilina y estreptomicina, y se cultivaron en presencia de blastos de LPS (células de bazos transgénicos A2 cultivadas en presencia de 7 µg/ml de sulfato de dextrano y 25 µg/ml de LPS durante 3 días) impulsados con péptido L726P (5 µg/ml) y 10 mg/ml de β₂-microglobulina (3 µg/ml) e irradiados (30 Gy). Después de seis días, las células (5 x 10⁵/ml) fueron vueltas a estimular con 2,5 x 10⁶ células EL4A2Kb/ml impulsadas con péptido e irradiadas (200 Gy) (Sherman *et al.*, Science 258: 815-818, 1992) y 5 x 10⁶ células esplénicas transgénicas A2/K^b de soporte/ml irradiadas (30 Gy). Se cultivaron las células en presencia de 10 U/ml de IL-2. Se volvieron a estimular las células sobre una base semanal del modo descrito, como preparación para clonar la línea.

Las líneas celulares específicas del péptido fueron clonadas, mediante análisis por dilución limitante, con células tumorales EL4 A2Kb (1 x 10⁴ células/pocillo) impulsadas con péptido L726P e irradiadas (200 Gy) como células estimuladoras, y con células esplénicas transgénicas A2/K^b (5 x 10⁵ células/pocillo) irradiadas (30 Gy) como células de soporte, cultivadas en presencia de 10 U/ml de IL-2. El día 7, las células fueron vueltas a estimular como antes. El día 14, los clones que estaban creciendo fueron aislados y fueron mantenidos en cultivo.

Las líneas celulares específicas para L762P-87 (ID. SEC. nº 226, que corresponde a los aminoácidos 87-95 de la ID. SEC. nº 161), L762P-145 (ID. SEC. nº 227, que corresponde a los aminoácidos 145-153 de la ID. SEC. nº 161), L762P-585 (ID. SEC. nº 228, que corresponde a los aminoácidos 585-593 de la ID. SEC. nº 161), L762P-425 (ID. SEC. nº 229, que corresponde a los aminoácidos 425-433 de la ID. SEC. nº 161), L762P(10)-424 (ID. SEC. nº 230, que corresponde a los aminoácidos 424-433 de la ID. SEC. nº 161) y L762P(10)-458 (ID. SEC. nº 231, que corresponde a los aminoácidos 458-467 de la ID. SEC. nº 161) mostraron una reactividad significativamente mayor (según se mide por el porcentaje de lisis específica) frente a las células diana tumorales EL4-A2/K^b impulsadas con péptido L762P que frente a las células diana tumorales EL4-A2/K^b impulsadas con péptido testigo.

Ejemplo 7

35 Identificación de epítopos de células T inmunogénicas CD4+, derivados del antígeno L762P de cáncer de pulmón

Se generaron líneas de células T CD4+ específicas para el antígeno L762P (ID. SEC. nº 161) de la manera siguiente. Se sintetizó una serie de 28 péptidos solapantes que abarcaban aproximadamente el 50% de la secuencia de L762P. Para el cebado, se combinaron los péptidos en grupos de 4-5 péptidos, y con ellos en concentraciones de 20 microgramos/ml se impulsaron células dendríticas durante 24 horas. Las células dendríticas fueron luego lavadas y fueron mezcladas, en placas de 96 pocillos con fondo en forma de U, con células T CD4+ positivamente seleccionadas. Se generaron 40 cultivos para cada grupo peptídico. Los cultivos fueron vueltos a estimular semanalmente con células dendríticas frescas cargadas con grupos peptídicos. Después de un total de 3 ciclos de estimulación, las células fueron dejadas en reposo durante una semana más y fueron examinadas en cuanto a la especificidad para células presentadoras de antígeno (APC) impulsadas con grupos peptídicos, utilizando ensayos ELISA para interferón gamma y de proliferación. Para estos ensayos, como APCs, se usaron monocitos adherentes cargados con el grupo peptídico relevante o con un péptido irrelevante. Para cada grupo, mediante proliferación y liberación de citocinas, se identificaron líneas de células T que parecía que reconocían específicamente grupos del péptido L762P. Se puso énfasis en identificar células T con respuestas proliferativas. Las líneas de células T que presentaban tanto proliferación como secreción de citocinas específicas de L762P, o sólo una intensa proliferación, fueron adicionalmente propagadas para ser analizadas en cuanto al reconocimiento de péptidos individuales de los grupos, así como en cuanto al reconocimiento de L762P recombinante. La fuente de L762P recombinante era *E. coli*, y el material fue parcialmente purificado y positivo para endotoxina. En estos estudios se emplearon 10 microgramos de péptidos individuales, 10 ó 2 microgramos de un péptido irrelevante, y 2 ó 0,5 microgramos de proteína L762P o de una proteína recombinante generada en *E. coli*, irrelevante e igualmente impura. Mediante un número de péptidos derivados de L762P de cada grupo, se indujeron una producción de interferón gamma y una proliferación de células T CD4+ significativas. Las secuencias de aminoácidos de estos péptidos se proporcionan en las ID. SEC. números 232-251. Estos péptidos corresponden a los aminoácidos 661-680, 676-696, 526-545, 874-893, 811-830, 871-891, 856-875, 826-845, 795-815, 736-755, 706-725, 706-725, 691-710, 601-620, 571-590, 556-575, 616-635, 646-665, 631-650, 541-560 y 586-605, respectivamente, de la ID. SEC. nº 161.

Las líneas de células T CD4+ que presentaron especificidad para péptidos individuales derivados de L762P fueron adicionalmente propagadas mediante estimulación con el péptido relevante en una concentración de 10 microgramos/ml. Dos semanas después de la estimulación, se examinaron las líneas de células T usando ensayos tanto de proliferación como ELISA para IFN-gamma, para el reconocimiento del péptido específico. Un número de células T previamente identificadas continuaba presentando actividad específica del péptido L762P. Cada una de estas líneas fue adicionalmente propagada sobre el péptido relevante y, después de dos semanas de propagación, fue examinada en

ES 2 308 976 T3

cuento al reconocimiento específico del péptido L762P en experimentos de titulación así como en cuanto al reconocimiento de la proteína L762P recombinante derivada de *E. coli*. Para estos experimentos, se impulsaron monocitos adherentes autólogos con el péptido relevante derivado de L762P, un péptido irrelevante derivado de mamaglobina, L762P recombinante derivada de *E. coli* (aproximadamente un 50% puro) o una proteína irrelevante derivada de *E. coli*. Se halló que la mayoría de las líneas de células T muestran baja afinidad por el péptido relevante ya que los índices de IFN-gamma y de proliferación específicos disminuyeron drásticamente cuando se diluyó el péptido L762P. Sin embargo, se identificaron cuatro líneas que presentaban una actividad significativa incluso con 0,1 microgramos de péptido/ml. También parecía que cada una de estas líneas (referidas como A/D5, D/F5, E/A7 y E/B6) proliferaba específicamente en respuesta a la preparación de proteína L762P derivada de *E. coli* pero no en respuesta a la preparación de proteína irrelevante. Las secuencias de aminoácidos de los péptidos derivados de L762P reconocidos por estas líneas se proporcionan en las ID. SEC. números 234, 249, 236 y 245, respectivamente. No se detectó IFN-gamma específico de proteína con ninguna de las líneas. Se clonaron las líneas A/D5, E/A7 y E/B6 en monocitos adherentes autólogos impulsados con el péptido relevante en concentración de 0,1 (A/D5 y E/A7) o 1 (D/F5) microgramos/ml. Después del crecimiento, se examinaron los clones en cuanto a la especificidad para el péptido relevante. Con las líneas AD/5 y E/A7, se identificaron numerosos clones específicos para el péptido relevante.

Ejemplo 8

Expresión proteica de antígenos específicos de tumor de pulmón

20 A) *Expresión de L514S en E. coli*

El antígeno L514S (ID. SEC. nº 89) de tumor de pulmón fue subclonado en el vector de expresión pE32b, en los sitios NcoI y NotI, y usado para transformar *E. coli* mediante técnicas estándares. La proteína era la expresión de los restos 3-153 de la ID. SEC. nº 89. En las ID. SEC. números 252 y 253, respectivamente, se proporcionan la secuencia de aminoácidos expresada y la correspondiente secuencia de DNA.

25 B) *Expresión de L762P*

Los aminoácidos 32-944 del antígeno L762P (ID. SEC. nº 161) de tumor pulmonar, con una etiqueta 6xHis, fueron subclonados en un vector de expresión pET28 modificado, usando resistencia a la kanamicina, y utilizados para transformar células BL21 CodonPlus mediante técnicas estándares. Se observaron niveles de expresión de bajos a moderados. En la ID. SEC. nº 254 se proporciona la determinada secuencia de DNA de la construcción de expresión de L762P.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método para detectar la presencia de un cáncer de pulmón en un paciente, que comprende las operaciones
5 de:

- (a) poner una muestra biológica obtenida del paciente en contacto con un anticuerpo, o un fragmento del mismo que se une a antígenos, que se une al polipéptido expuesto en la ID. SEC. nº 176;
- 10 (b) detectar en la muestra una cantidad del polipéptido que se une al agente ligante; y
- (c) comparar la cantidad del polipéptido con un valor de corte predeterminado, y determinar la presencia de cáncer de pulmón en el paciente a partir de dicha comparación.

15 2. El método de la Reivindicación 1, en que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

3. El uso de un anticuerpo, o de un fragmento del mismo que se une a antígenos, en un método *in vitro* para detectar la presencia de un cáncer de pulmón en una muestra biológica, en el que el anticuerpo puede detectar la presencia del polipéptido expuesto en la ID. SEC. nº 176 en la muestra biológica.

20 4. El uso de la Reivindicación 3, en que el anticuerpo está inmovilizado sobre un soporte sólido para que se una al polipéptido y lo separe del resto de la muestra biológica.

5. El uso de la Reivindicación 3, en que el anticuerpo está inmovilizado sobre una membrana.

25 6. El uso del polipéptido expuesto en la ID. SEC. nº 176 en un método *in vitro* para detectar la presencia de cáncer de pulmón en una muestra biológica, en el que el polipéptido se utiliza para detectar en la muestra biológica la presencia de células T que reaccionan específicamente con él.

30 7. Un método para detectar la presencia de cáncer de pulmón en un paciente, método que comprende las operaciones de:

- a) incubar una muestra biológica aislada que comprende células T CD4+ y/o CD8+ con el polipéptido expuesto en la ID. SEC. nº 176 o con un polinucleótido que codifica el mismo; y
- 35 b) detectar la presencia o ausencia de activación específica de las células T.

8. El método de la Reivindicación 7, en que el polinucleótido tiene la secuencia expuesta en la ID. SEC. nº 175.

40 9. El método de la Reivindicación 7 u 8, en el que se incuban el polipéptido y la muestra biológica durante 2-9 días, preferiblemente 4 días, a 37°C.

10. El método de la Reivindicación 7, 8 ó 9, en el que se detecta la activación de las células T CD4+ evaluando la proliferación de las células T.

45 11. El método de la Reivindicación 7, 8 ó 9, en el que se detecta la activación de las células T CD8+ evaluando la actividad citolítica.

50 12. El uso del polipéptido expuesto en la ID. SEC. nº 176, o de un polinucleótido que codifica el mismo, en el método de cualquiera de las Reivindicaciones 7 a 11.

13. El uso de la Reivindicación 12, en que el polinucleótido tiene la secuencia expuesta en la ID. SEC. nº 175.

55 14. El uso de cebadores oligonucleotídicos en un ensayo basado en la reacción en cadena de la polimerasa, que comprenden al menos 15 nucleótidos contiguos de una molécula de DNA expuesta en la ID. SEC. nº 175, para detectar la presencia de cáncer de pulmón en una muestra biológica.

60 15. Un sistema diagnóstico para el cáncer de pulmón que comprende un anticuerpo monoclonal o un fragmento del mismo que se une a antígenos, que se une específicamente al polipéptido expuesto en la ID. SEC. nº 176, y un reactivo de detección, en el que el reactivo de detección comprende un grupo informador.

16. Un sistema diagnóstico para el cáncer de pulmón que comprende al menos un oligonucleótido que comprende 15-40 nucleótidos contiguos del polinucleótido expuesto en la ID. SEC. nº 175, y un reactivo diagnóstico, para uso en una reacción en cadena de la polimerasa.

ES 2 308 976 T3

17. Un método para determinar la presencia de un cáncer de pulmón en un paciente, que comprende las operaciones de:

- 5 (a) poner una muestra biológica obtenida del paciente en contacto con un oligonucleótido que se hibrida con la secuencia expuesta en la ID. SEC. nº 175;
- 10 (b) detectar en la muestra una cantidad de un polinucleótido que se hibrida con el oligonucleótido; y
- 10 (c) comparar la cantidad del polinucleótido que se hibrida con el oligonucleótido con un valor de corte prede-terminado y determinar la presencia del cáncer de pulmón en el paciente a partir de dicha comparación.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 308 976 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Corixa Corporation *et al.*

5 <120> COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA LA TERAPIA Y EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN

<130> 210121.45501PC

10 <140> PCT

<141> 03-04-2000

15 <160> 350

<170> FastSEQ para Windows Versión 3.0

20 <210> 1

<211> 315

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(315)

30 <223> n = A,T,C o G

<400> 1

35 gcagagacag actggtggtt gaacctggag gtgcacaaaa agccagctgc gggcccagga 60
cagctgccgt gagactcccc atgtcacagg cagtctgtgt gttacagcg cccctcagtg 120
ttcatctcca gcagagacaa cggaggaggc tccaccagg acggttctca ttatttatat 180
gttaatatgt ttgtaaactc atgtacagtt tttttgggg gggaaagcaat ggaaanggt 240
naaattacaa atagaatcat ttgctgtaat cttaaatgg caaacggtca gcccacgtga 300
aaaaaaaaaaa aaaaa 315

40

<210> 2

45 <211> 380

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

50 <400> 2

55 attaggctt aagatttgt ttacccttgt tactaaggag caaattagta ttaaagtata 60
atatatataa acaaatacaa aaagtttga gtggtcagc ttttttattt tttttatgg 120
cataacttt aacaacactg ctctgtatg gtttgaactg tggtaactcag actgagataa 180
ctgaaatggatggatgtata gtgttattgc ataattatcc cactatgaag caaaggact 240
ggataaaatcc ccagtctaga ttatttagct ttgttaacca tcaagcacct agaagaagaa 300
ttattggaaa ttttgcctc tgtaactggc actttgggt gtgacttate tttgcctt 360
gtaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaa 380

60

<210> 3

<211> 346

65 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<220>

<221> característica_misc

5 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(346)

<223> n = A,T,C o G

10 <400> 3

15	ttgttaagtat acaatttttag aaaggattaa atgttattga tcattttact gaatactgca	60
	catcctcacc atacaccatc cacttccaa taacatcaa tccttctaa aattgttaagt	120
	ataacaattgt actttcttg gatttcata acaaataac catagactgt taattttatt	180
	gaagtttcct taatggaatg agtcatttt gtcttgcgt tttgaggta ctttgcctt	240
	gacttccaac aatttgcata tatagtgtt agctgtggaa atcttaagt ttattctata	300
20	gcaataattt ctatnnnag annccnggn annaannann annaaa	346

<210> 4

<211> 372

25 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

30 <221> característica_misc

<222> (1)...(372)

<223> n = A,T,C o G

35 <400> 4

40	actagtctca ttactccaga attatgctct tgtacctgtg tggctgggtt tcttagtcgt	60
	tggtttgggtt tggtttttg aactggatg taggggtgggtt cacagttcta atgttaagcac	120
	tctctctcc aagttgtgtt ttgtggggac aatcatttt tgaacattag agaggaaggc	180
	agttcaagct gttaaaaaga ctattgctta tttttgtttt taaagaccta cttgacgtca	240
	tgtggacagt gcacgtgcct tacgtacat cttgtttctt aggaagaagg ggatgcnggg	300
45	aaggantggg tgctttgtga tggataaaac gnctaaataa cacacctta cattttgaaa	360
	aaaacaaaac aa	372

<210> 5

50 <211> 698

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(698)

60 <223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 5

	actagtanga tagaaaacact gtgtcccgag agtaaggaga gaagctacta ttgatttagag	60
5	cctaaccagg tttactgcg agaagaggcg ggatacttcc agctttccat gtaactgtat	120
	gcataaaagcc aatgttagtcc agtttctaag atcatgttcc aagctaaactg aatcccactt	180
	caatacacac tcataactc ctgtatggAAC aataaacaggc ccaaggctgt ggtatgtatgt	240
10	gcacacttgc tagactcaga aaaaataacta ctctcataaa tgggtgggag tattttgggt	300
	gacaacccatc ttgtttggc tgagtgaagg aatgatattc atatnttcat ttattccatg	360
	gacattttagt tagtgcttt tatataccag gcgtatgtct gagtgacact ctttgttata	420
	tntccaaatn ttngtncngt cgctgcacat atctgaaatc ctatattaag antttcccaa	480
	natgangtcc ctgttttc caagccactt gatcngtcaa ngatctcacc tctgtntgtc	540
15	ctaaaacccnt ctntnnang gtttagacngg acctcttcc tcccttcccg aanaatnaag	600
	tgtgngaaga nancencnch cccccctnch tnccnccctng ccngctnnnc cnccntgtnng	660
	gggnngccgccc cccgcgggggg gaccccccnn tttcccc	698

20 <210> 6

<211> 740

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(740)

<223> n = A,T,C o G

<400> 6

35	actagtcaaa aatgctaaaa taatttggga gaaaatattt tttaagtagt gttatagttt catgtttatc ttttattatg tnttgtgaag ttgtgtcttt tcactaatta cctatactat gccaatattt ccttatatct atccataaca ttatatactac atttgttaaga gaatatgcac gtgaaacctt acactttata aggtaaaaat gaggtttcca agatttata atctgatcaa gttcttgta tttccaaata gaatggactt ggctgttaa ggggctaagg gagaagaaga	60 120 180 240 300
40	agataaggtt aaaagttgtt aatgaccaaa cattctaaaa gaaatgcaaa aaaaaattta tttcaagcc ttcaactat ttaaggaaaag caaaatcatt tcctanatgc atatcatttg tgagantttc tcantaatat cctgaatcat tcatttcagc tnaggtctca tgttgactcg	360 420 480
45	atatgtcata tagggaaaagt ctatttcatg gtccaaacct gttgccatag ttggtnaggc tttccttaa ntgtgaanta ttnacangaa attttcttt tnanagtct tnatagggtt aggggtgtgg gaaaagcttc taacaatctg tagtgttncg tgttatctgt ncagaaccan aatnacggat cgnangaagg actgggtcta tttacangaa cgaatnatct ngttnnntgt gtnnncaact ccngggagcc	540 600 660 720 740

50

<210> 7

<211> 670

55 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

60 <221> característica_misc

<222> (1)...(670)

<223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 7

	gctggggagc tcggcatggc ggtccccgt gcagccatgg ggccctcgcc gttgggccag	60
5	agcggccccc gtcgatggc cccgtggc tcagttagca gcggcccg tcgctacgtg	120
	cgtggatgc aggagctgtt ccggggccac agcaagaccg cgagttctg ggcacacgcg	180
	ccaagggtca ctccgtggcc tggagttgcg acgggcgtcg cttacctcg ggtttcgac	240
	aagacgcccac gtcttcttgc tgganaanga cctgtggtca aagaaaacaa ttatcgggga	300
10	catggggata gtgtggacca ctttggc atccaagtaa tcctgaccta tttgttacgg	360
	cgtctggaga taaaaccatt cgcatctggg atgtgaggac tacaaaatgc attgccactg	420
	tgaacactaa aggggagaac attaatatct gctggantcc tgatggcan accattgctg	480
	tagcnacaag gatgatgtgg tgactttatt gatgccaaga aaccccggtc caaagcaaaa	540
	aaacanttcc aanttcgaag tcaccnaaat ctccctggAAC aatgaacatn aatatnttct	600
15	tcctgacaat ggnccctggg tgtntcacat cctcagctnc cccaaaactg aancctgtnc	660
	natccacccc	670

<210> 8

<211> 689

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(689)

30 <223> n = A,T,C o G

<400> 8

35	actagtatct aggaatgaac agtaaaaagag gagcagttgg ctacttgatt acaacagagt	60
	aatgaagta ctggatttg gaaaacctgg ttttattaga acatatggaa tgaaaggccta	120
	cacctagcat tgccctactta gccccctgaa ttaacagagc ccaatttggaa caaaccctcg	180
	gcaacaggaa attcaaggaa gaaaaagtaa gcaacttggg ctaggatgag ctgactccct	240
40	tagagcaaag ganagacagc ccccatttacc aaataccatt tttgcctggg gcttgtgcag	300
	ctggcagtgt tcctgccttca gcatggcacc ttatngttt gatagcaact tcgttgaatt	360
	ttcaccaact tattacttga aattataata tagcctgtcc gtttgcgtt tccaggctgt	420
	gatatatntt ccttagtgggt tgactttttaa aataaatnag gtttattttt ctccccccnn	480
	cnntnctncc nnctnctnn cnntcccccc cnctcngtcc tccnnnnntn gggggggccn	540
45	cccccnccgn ggaccccccctt ttggccctt agtggaggtt natggccctt ggnnttaccc	600
	nggcntann ttccccctt nnaaatgnntt cccctccca ntcccnccac ctcaanccgg	660
	aaggcttaagt ttntaccctg ggggtcccc	689

50 <210> 9

<211> 674

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(674)

60 <223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(685)
 5 <223> n = A,T,C o G

 <400> 12

10	actagtccctg tgaaagtaca actgaaggca gaaagtgtt a ggattttgca tcta atgttc	60
	attatcatgg tattgatgga cctaagaaaa taaaattag acta agcccc caaataagct	120
	gcatgcattt gtaacatgat tagtagattt gaatata tag atgtatn ttgggtatct	180
	aggtgtttt tcattatgt aaggaattaa agtaaaggac tttgtatgtt ttttattaa	240
15	atatgcata agtagatgtc aaaaatata tag caaaaatana aactaaaggt agaaaagcat	300
	tttagatatg ccttaatnta nnaactgtgc caggtggccc tcggaataga tgccaggcag	360
	agaccagtgc ctgggtggtg cctcccttg tctgcccccc tgaagaactt ccctcacgt	420
	angtagtgc ctcgttaggtg tcacgtggan tantgganc aggccgnncn gtnanaagaa	480
20	ancanngtga nagtttcncc gtngangcng aactgtccct gngccnnnac gctcccanaa	540
	cntntccaat ngacaatcga gtttccnnnc tccngnaacc tngccgnnnn cnngccnnc	600
	cantntgnta accccggc cggatcgctc tcnntcggt ctcncncnaa ngggnnttcn	660
	cnncggccgt cnccnncccg cnnc	685

25 <210> 13
 <211> 694
 <212> DNA
 30 <213> *Homo sapien*

<220>
 <221> característica_misc
 35 <222> (1)...(694)
 <223> n = A,T,C o G

 <400> 13

40	cactagtcac tcattagcgt tttcaatagg gctcttaagt ccagtagatt acgggttagtc	60
	agttgacgaa gatctggttt acaagaacta attaaatgtt tcattgcatt tttgtatggaa	120
	cagaataatt ttataaaatg tttgtatgtt ataattgccg aaaataattt aaagacactt	180
45	tttctctgtg tgtgcaaatg tgtgttgtg atccatttt tttttttt taggacacct	240
	gtttactagc tagcttaca atatccaaa aaaggattt tccctgaccc catccgtgt	300
	tcacctctt ttccccccat gcttttgcc ctatgttata acaaaggaaat gatgtatgtt	360
	taaaaatgtatct tcagtatctt ggtcttccag aaccctctgg ttgggaagg	420
50	gatcatttt tactggtcat ttcccttgg agtgtactac tttaacagat gaaaagaact	480
	cattggccat gaaaaacagcc gangtgttgg gagccagcag tgcattggcac cgtccggcat	540
	ctggcntgat tggctggct gccgtcattt tcagcacagt gccatggac atggggaaana	600
	ctgactgcac ngccaatggt tttcatgaag aatacngcat ncncngtcat cacgtanacc	660
	angacgctat gggggncana gggccanttg cttc	694

55 <210> 14
 <211> 679
 <212> DNA
 60 <213> *Homo sapien*

<220>
 <221> característica_misc
 65 <222> (1)...(679)
 <223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 14

5	cagccgcctg catctgtatc cagcgccang tccccccagt cccagctgcg cgcgcccccc agtcccgnaac ccgttcggcc cangetnagt tagncctcac catnccggtc aaaggangca ccaagtgcac caaatacactg cngtnccggat ntaaaattcat cttctggctt gcccggattg ctgtccntgc cattggacta nngctccgat ncgactctca gaccanganc atcttcganc naganactaa tnatnattnt tccagcttct acacaggagt ctatattctg atccggatccg gcncctcnt gatgtctggg ggcttcctga gctgtcgcc ggctgtgcaa gagtcccant 10 gcatgtctggg actgttcttc ggcttcntct tggtgatatn cgccattgaa atacctgcgg ccatctgggg atattccact ncgatnatgt gattaaggaa ntccacggag ttttacaagg acacgtacaa cnactgaaa accnnggatg ancccccaccc ggaancnctg aangccatcc actatgcgtt gaactgcaat ggtttggctg gggnccttga acaatttaat cncatacatc 15 tggcccccann aaaggacntn ctcgannct tcnccttgna attcngttct gatnccatca cagaagtctc gaacaatcc	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 679
---	---	---

<210> 15

20 <211> 695

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(695)

30 <223> n = A,T,C o G

<400> 15

35	actagtggat aaaggccagg gatgtctgc aacctcttac catgtacagg gacgtctccc cattacaact acccaatccg aagtgtcaac tgtgtcagga ctaanaaaacc ctggtttga ttaaaaaagg gcctgaaaaa aggggagcca caaatctgtc tgcttcctca cttttantcnt tggcaaatna gcattctgtc tcnttggctg cngcctcanc ncaaaaaaanc ngaactcnat cngggcccagg aatacatctc ncaatnaacn aaattganca aggcnntggg aaatgccnga 40 tgggattatc ntccgcttgc tgancttcta agttcttc ctttcattcn accctgccag ccnagttctg tttagaaaaat gccngaattc naacnccgggt tttctnactc ngaatttaga tctncanaaa cttcctggcc acnattcnaa ttnggnca cgnacanatn ctttccatna ancncacccc acnnttgana gccangacaa tgactgcntr aantgaaggc ntgaaggaan 45 aactttgaaa ggaaaaaaaaa ctttgtttcc ggcccttcc aacncttctg tggtnancac tgcccttctng naacccttggaa agcccngnra cagtttaca tggtnancac nnaaacngac ncttnaatnt cnatcttccc nanaacgatt ncnc	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 695
----	--	---

50 <210> 16

<211> 669

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)... (669)

60 <223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 16

	cgccgaagca gcagcgcagg ttgtccccgt ttccccctccc cttcccttc tccggttgc	60
5	ttccgggcc ccttacactc cacagtccccgt gtcggccat gtcccagaaa caagaagaag	120
	agaaccctgc ggaggagacc ggcgaggaga agcaggacac gcaggagaaa gaaggtattc	180
	tgcctgagag agctgaagag gcaaagctaa aggccaaata cccaagccta ggacaaaagc	240
	ctggaggctc cgacttctc atgaagagac tccagaaagg gcaaaagtac tttgactcng	300
	gagactaca catggccaaa gccaacatga agaataagca gtcgcaagt gcangaccag	360
10	acaagaacct ggtgactggt gatcacatcc ccaccccaaca ggatctgccc agagaaagtc	420
	ctcgctcgtc accagcaagc ttgcgggtgg ccaagttgaa tgatgctgcc ggggctctgc	480
	canatctgag acgcttccct ccctggccca cccgggtct gtgctggctc ctgccttcc	540
	tgctttgca gccangggtc aggaagtggc ncnggtngtg gctggaaagc aaaaccctt	600
15	cctgttggtg tcccacccat ggagccctg gggcgagccc angaacttga nccttttgt	660
	tntcttncc	669

<210> 17

20 <211> 697

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(697)

30 <223> n = A,T,C o G

<400> 17

	gcaagatatg gacaactaag tgagaaggta atnctctact gctctagntn ctccnggenn	60
35	gacgcgctga ggagannnac gctggccan ctgcggccca cacacgggaa tcntggtnat	120
	gcctgcccnn ggganccca ncncctggan cccatntcac acccgnncn tncgcccacn	180
	ncctggctcn cnengccnng nccagetcnc gncccccctcc gcnnnctcn tnnncntctc	240
	cncncctcc ncnaclnacct cctaccnng getccctccc cagccccccc cgcnaancct	300
40	ccacnaencc ntccnnncga ancncnctc genetengcc ccngcccccct gccccccgccc	360
	cncnaclnncg cgnntcccccg cgcncngc ctencnccct cccacnacag ncncacccgc	420
	agncaegcnc tccgcccnc gacgccccnn cccgcccgc tcacccat gmcnccnacng	480
	ccccgctcnc ncncnctgenc gccgnenngg cgcggccccc nnccngtn cncnegrnnng	540
45	ccccngcngn angengtgcg nnccangncc gngccgnncn ncaccctccg ncncnccgccc	600
	cggccgctgg gggctcccgc cncgcccnc antcccccncn ctnccgccc ctnccgntc	660
	nnccnctcnc gctcngcgcnc gcccncncnc cccccccc	697

50 <210> 18

<211> 670

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(670)

60 <223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 18

	ctcgtgtgaa gggtgcagta cctaagccgg agcggggtag aggcggggcg gcacccccc	60
5	ctgacctcca gtgcgcggc cctcaagatc agacatggcc cagaacttga acgacttggc	120
	gggacggctg cccggccggc cccggggcat gggcacggcc ctgaagctgt tgctggggc	180
	cggcgccgtg gcctacggtg tgcgcgaatc tgtttcacc gtggaggcg ggcnccagagc	240
	catcttcttc aatcgatcg gtggagtgca caggacacta tcctggggcg angccttca	300
10	cttcaggatc cttgttcca gtacccanc atctatgaca ttccggccag acctcgaaaa	360
	aatctcctcc ctacaggctc caaagaccta cagatggtga atatctccct gcgagtgtg	420
	tctcgaccaa tgctcangaa ctgcctaaaca tggtccaneg cctaaggcg ggactacnaa	480
	gaacgantgt tgccgtccat tgtcacgaag tgctcaagaa tttnngtggc caagttcaat	540
	gnccctcacnn ctgatcccc agcggggcca agttancctt ggttgatccc cgggganctg	600
15	acnnaaaagg gccaaggact tcccctcatc ctggataatg tggccntcac aaagctcaac	660
	tttanccacc	670

<210> 19

<211> 606

20 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

25 <221> característica_misc

<222> (1)...(606)

<223> n = A,T,C o G

30 <400> 19

	actagtgccca acctcagctc ccaggccagt tctctgaatg tcgaggagtt ccaggatctc	60
	tggcctcagt tgtccttggt tattgtatggg ggacaaattt gggatggcca gagcccccag	120
35	tgtcgccctg gctcaactgt ggttatttg tcttgcccg gaaagtttgg catcatctgt	180
	ccaggctgtg ccctggaaag tactacagcc atccctcaac agaagtaacgg actgtcccc	240
	tcacatgtgt cctacactgt aaactctggg aagcaggaag gcccaagacc tggtgctgga	300
	tactatgtgt ctgtccactg acgactgtca aggcttatt tgcagaggcc accggagcta	360
	gggcacttagc ctgacttttta aggcagtgtg tcttcttag cactgttagac caagccctt	420
40	gagctgtgg tttagccctg cacctggggaa aaggatgtat ttatttgtat ttccatatat	480
	cagccaaaag ctgaatggaa aagttttagaa catttcttagg tggccattatt ctaataagtt	540
	tcttctgtct gttttgtttt tcaatttggaaa agttattttaa taacagattt agaatctgt	600
	gagacc	606

45 <210> 20

<211> 449

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

50 <400> 20

	actagtaaac aacagcagca gaaacatcatg tatcagcagc gtcgcccagca ggagaatatg	60
	cagcgccaga gccgaggaga acccccgtc cctgaggagg acctgtccaa actttcaaa	120
55	ccaccacagc cgccctgccag gatggactcg ctgttcattt caggccagat aaacacttac	180
	tgccagaaca tcaaggagtt cactgcccac aacttaggca agctttcat ggcggaggt	240
	cttcaagaat acaacaacta agaaaaaggaa gtttccagaa aagaagttaa catgaactct	300
	tgaagtccaca ccaggccaaac tcttggaaaga aatatatttgc catattggaaa agcacagagg	360
60	atttctttag tgcatttgc gattttgct ataacagtgt ctttcttagcc ataataaaaat	420
	aaaacaaaat ctgtactgtc tgctcaaaa	449

<210> 21

<211> 409

65 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<400> 21

5	tatcaatcaa ctggtaata attaaacaat gtgtggtgtg atcatacaaa gggtaccact caatgataaa aggaacaagg tgcctatatg tgaaacaaca tggatgcatt tcagaaacct tatgttgagt gaaaagaacaa acacggagaa catactatgt ggttctcttt atgtAACATT acagaaataa aaacagaggc aaccaccttt gaggcagtat ggagttagat agactggaaa aaggaaggaa ggaaactcta cgctgatgga aatgtctgt tcttcattgg gtggtagtta tgtggggata tacatttgc aaaattattt gaactatata ctaaagaact ctgcattta ttggatgta aataatacct caattaaaaa gacaaaaaaaaaaaaaaa	60 120 180 240 300 360 409
---	---	--

10

<210> 22

<211> 649

<212> DNA

15

<213> *Homo sapien*

<220>

20

<221> característica_misc

<222> (1)...(649)

<223> n = A,T,C o G

25 <400> 22

25	acaattttca ttatcttaag cacattgtac atttctacag aacctgtat tattctcgca tgataaggat ggtacttgca tatggtaat tactactgtt gacagttcc gcagaaatcc tatttcagtg gaccaacatt gtggcatggc agcaaatgcc aacattttgtt gaaatagcag 30 caaatctaca agagaccctg gttggggggg cgttttgtt tctttttttt ttcccccttc tcctgaatca gcaggggatgg aangaggta gggaaagttt gaattactcc ttccagtagt agctctgaag tgcacattt aatatcgtt tttttaaac atgattctag ttnaatgttag aagagagaag aaagaggaag ttttcaacttt ttttatacac tgatttagaa attttagtgc ttatatcagt agttctgagg tattgatagc ttgccttatt tctgcctta cggtgacagt 35 gttgaagcag ggtgaataac tagggcata tatatttttt tttttgtaa gctgtttcat gatgtttct ttggaaatttc cggataagtt cagaaaaaca tctgcattttt gttatctagt ctgaagttcn tattccatctc attacaacaa aaacncccaag aacggnttgc 649	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 649
----	---	--

40 <210> 23

<211> 669

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

45

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(669)

50 <223> n = A,T,C o G

<400> 23

55	actagtccg tactggctga aatccctgca ggaccaggaa gagaaccagt tcagactttg tactctcagt caccagctct ggaatttagat aaattcccttg aagatgtcag gaatgggatc tattcctctga cagccctttgg gctgcctcgg ccccagcagc cacagcagga ggaggtgaca tcacctgtcg tgcctccctc tgtcaagact ccgcacacctg aaccagctga gttggagact cgcaagggtgg tgcgtatgca tgcacacatt gagtcgggtgg aggaggagttt caaacaccac 60 cttgacacttc tgcgtatgca ggaggacaaa ctgcacccggc acctgatgtc tgacactgt ccaaatgaga atatccccca gttggggct gagctgggtgc agctgggctt cattatgttag gctgaccaga gccgggttgc ttctctgtca gaagagactt gaacaagtcc aattttgcac ggaacagttt cctcaactca gccgctgtca ccgttccttc tttagagctca ctggggccac 65 gcccctgatctt ggcgtgtggc tgcctggac gtgcgtgcacc ctctgtcctt ccccccagtc agtattaccc ttgtaaaggccct tccctccctt attattcagg anggctgggg gggctccctt nttctaaacc	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 669
----	--	---

ES 2 308 976 T3

<210> 24
 <211> 442
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapien*

 <400> 24

 10 actagtacca tcttgacaga ggatacatgc tcccaaaacg tttgttacca cactaaaaaa 60
 tcactgcat cattaagcat cagttcaaa attatagcca ttcatgattt acttttcca
 gatgactatc attattctag tccttgaat ttgttaagggg aaaaaaaaaaca aaaacaaaaaa
 cttacgatgc acttttctcc agcacatcg atttcaaatt gaaaattaaa gacatgctat
 15 ggtaatgcac ttgcttagtac tacacactt ggtacaacaa aaaacagagg caagaaacaa
 cggaaagaga aaaggcttcc tttgttggcc cttaaactga gtcaagatct gaaatgtaga
 gatgatctct gacgataacct gtatgttctt attgtgtaaa taaaattgct ggtatgaaat
 gacctaaaaaa aaaaaaaaaaaga aa 442

 20 <210> 25
 <211> 656
 <212> DNA
 25 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> característica_misc
 30 <222> (1) .. (656)
 <223> n = A,T,C o G

 <400> 25
 35

 tgcaagtacc acacactgtt tgaattttgc aaaaaaagtg actgttaggat caggtgatag 60
 ccccggaatg tacagtgtct tggtgcacca agatgccttc taaaggctga cataccttgg
 accctaatgg ggcagagagt atagccctag cccagtggtg acatgaccac tccctttggg
 40 aggcctgagg tagaggggg tagtatgtgt tttctcagtg gaagcagcac atgagtgggt
 gacaggatgt tagataaagg ctctagttag ggtgtcattt tcatttgaga gactgacaca
 ctcctagcag ctggtaaagg ggtgctggan gccatggagg anctctagaa acattagcat
 gggctgatct gattacttcc tggcatcccc ctcacttttta tggaaagtct tattagangg
 45 atgggacagt tttccatatac cttgctgtgg agctctggaa cactctctaa atttccctct
 ataaaaatc actgccctaa ctacacttcc tccttgaagg aatagaaatg gaactttctc
 tgacatantt cttggcatgg ggagccagcc acaaatgana atctgaacgt gtccaggttt
 ctcctganac tcatctacat agaattggtt aaaccctccc ttggataaag gaaaaaa 656

 50 <210> 26
 <211> 434
 <212> DNA
 55 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> característica_misc
 60 <222> (1)...(434)
 <223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 26

	actagttcag actgccacgc caacccaga aaataccccca catgccagaa aagtgaagtc	60
5	ctagggttt ccatctatgt ttcaatctgt ccatctacca ggcctcgca taaaaacaaa	120
	acaaaaaaaaac gtcGCCAGGT tttagaagca gttctggct caaaaccatc aggatcctgc	180
	caccagggtt ctTTTGAAT agtaccacat gtAAAAGGGA atttgcttt cacttcatct	240
	aataactgaa ttgtcaggct ttgattgata atttagaaaa taagtagcct tctgttgg	300
10	gaataagttta taatcagtat tcatctttt gtttttgtc actctttct ctctaattgt	360
	gtcatttgta ctgtttgaaa aatattttttt ctatnaaattt aaactaacct gccttaaaaaa	420
	aaaaaaaaaaa aaaa	434

<210> 27

<211> 654

15 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

20 <221> característica_misc

<222> (1)...(654)

<223> n = A,T,C o G

25 <400> 27

	actagtccaa cacagtcaaa aacattgttt tgaatcctct gtaaaccagg gcattaatct	60
	taataaaacca ggatccattt aggtaccact tgatataaaaa aggatatcca taatgaat	120
30	tttatactgc atcccttaca ttagccacta aatacgttat tgcttcatgtc agacctttca	180
	cagaatccta tggattgcag catttcattt ggctacttca taccatgcc ttaaagagg	240
	gcagtttctc aaaaggcagaa acatggcgcc agttctcaag tttccctctt aactccattt	300
	aatgttaagg gcagctggcc cccatgtgg ggagggtccga acattttctg aattcccatt	360
	ttcttgttcg cggctaaatg acagttctg tcattactta gattccgatc tttcccaaag	420
35	gtgttattt acaaagaggc cagctaatag cagaatcat gaccctgaaa gagagatgaa	480
	attcaagctg tgagccaggg agganctcag tatggcaaag gtcttgagaa tcngccattt	540
	ggtacaaaaaa aaattttaaa gcntttatgt tataccatgg aaccatagaa anggcaaggg	600
	aattgttaag aanaatttttta agtgtccaga cccanaanga aaaaaaaaaaaa aaaa	654

40 <210> 28

<211> 670

<212> DNA

45 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica_misc

50 <222> (1)...(670)

<223> n = A,T,C o G

<400> 28

55	cgtgtcaca tactgggagg atttccacag ctgcacggtc acagccctta cggattgcca	60
	ggaaggggcg aaagatatgt gggataaaact gagaaaaagaa nccaaaaacc tcaacatcca	120
	aggcagctt ttcgaactct gccggcagcgg caacggggcg gcggggtccc tgctcccgcc	180
60	gttcccggtg ctccctgggt ctctctggc agcttttagcg acctgnctt cttcttgagc	240
	gtggggccag ctcccccccgcc ggcgcaccacnctactt ccattctccc gaaatcgag	300
	aggaagatca ttatgttctt ggggacgttn gtgattctct gtgatgctga aaaacactca	360
	tatagggaat gtgggaaatc ctgancttt tnttatntcg tntgatctt tttgtttat	420
65	ttgccaaaat gttaccaatc agtgcaccaac cnagcacagc caaaaatcg acntcngecc	480
	tagtccgtct tcacacacag aataagaaaa cggcaaaaccc accccactt tnannttnat	540
	tattactaan tttttctgt tgggcaaaag aatctcagga acngccctgg ggcncncgtt	600
	ctanagttaa ccnagctagt tncatgaaaa atgatggcctt ccncctcaat gggaaagcca	660
	agaaaaaagnc	670

ES 2 308 976 T3

<210> 29
 <211> 551
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (1)...(551)
 <223> n = A,T,C o G

 15 <400> 29
 actagtccctc cacagcctgt gaatccccct agaccttca agcatagtga gcggagaaga 60
 agatctcagc gtttagccac cttaccatg cctgatgatt ctgtaaaaaa ggtttcttct 120
 ccctctccag ccactgatgg gaaagtatcc tccatcagtt ctcaaatca gcaagaatct 180
 tcagtgaccag aggtgcctga tggccacat ttgcccacttga agaagctggg accctgtctc 240
 cctcttgcact taagtcgtgg ttcagaagtt acagcacccgg tagcctcaga ttccctttac 300
 cgtaatgaat gtcccaggc agaaaaagag gatacncaga tgcttccaaa tccttcttcc 360
 aaagcaatag ctgatggaa gaggagctcc agcagcagca ggaatatcga aaacagaaaa 420
 aaaagtgaaa ttggaaagac aaaagctcaa cagcattgg taaggagaaaa aganaagatg 480
 aggaaggaaag agagaagaga gacnaagatc nctacggacc gnnncgaaag aagaagaagn 540
 25 aaaaaanaaa a 551

 <210> 30
 <211> 684
 30 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> característica_misc
 35 <222> (1)...(684)
 <223> n = A,T,C o G

 40 <400> 30
 actagttcta tctggaaaaaa gcccggttgc gaagaagctg tggagagtgc gtgtcaatg 60
 cgagactcat ttcttggaaag catccctggc aaaaatgcag ctgagtacaa ggttatca 120
 gtgatagaac ctggactgct ttttgagata atagagatgc tgcagttctga agagacttcc 180
 45 agcaccttc agtgaatga attaatgatg gcttctgagt caactttact ggctcaggaa 240
 ccacgagaga tgactgcaga tgtaatcgag cttaaaggga aattcctcat caacttagaa 300
 ggttgtgata ttctgtgaa gtcttccat aaagtaattt tcatgccgac tacgaaagaa 360
 50 aaatgcccccc gtttttggaa gtatacagcg ggagtcttca gatacactgt gtcctcgatg 420
 tgcagaagtt gtcagtggaa aaatagtatt aacagctcac tgcagcaaga accctcctga 480
 cagttactggg ctagaagttt ggatggatta ttacaatat agggaaagaaa gccaagaatt 540
 55 aggtnatgag tggatgagta aatggtggan gatggggaaat tcaaattcaga attatggaa 600
 aagtnttcc tggactata gaaaggaatt atgtttattt acatgcagaa aatatanatg
 tgggtgtgt accgtggatg gaan 660
 684

 <210> 31
 <211> 654
 60 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> característica_misc
 65 <222> (1)...(654)
 <223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 31

	gcgccggaaa	ggaaaccaata	tttcagaaaaac	aagcttaata	ggaacagctg	cctgtacatc	60
5	aacatcttct	cagaatgacc	cagaaggattat	catcgtggga	gctggcgtgc	ttggctctgc	120
	tttggcagct	gtgtttcca	gagatggaag	aaaggtgaca	gtcatttgaga	gagacttaaa	180
	agagcctgac	agaatagtgt	gagaattcct	gcagccgggt	ggttatcatg	ttctcaaaga	240
	ccttggtctt	ggagatacag	tggaaaggct	tgtgccag	gttgtaaatg	gttacatgat	300
10	tcatgatcag	ggaaagcaaa	tcagangttc	agattccta	ccctctgtca	gaaaacaatc	360
	aagtgcagag	tggaaagagct	ttccatcacg	gaagattcat	catgagtctc	cggaaagcag	420
	ctatggcaga	gcccaatgca	aagtttattt	aaggtgttgt	gttacagttt	ttagaggaag	480
	atgatgttgt	gatggggagtt	cagtacaagg	ataaaagagac	tgggagatat	caaggaactc	540
	catgctccac	tgactgttgt	tgcagatggg	cttttctcca	anttcaggaa	aagcctggtc	600
15	tcaataaaagt	ttctgtatca	ctcatttttgtt	tggcttctta	tgaagaatgc	nccc	654

<210> 32

<211> 673

20 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica misc

<222> (1) .. (673)

<223> n = A,T,C o G

30

<400> 32

	actagtgaag	aaaaagaaat	tctgatacgg	gacaaaaatg	ctcttcaaaa	catcattttt	60
35	tatcacctga	caccagggt	tttcatttgg	aaaggattt	aacctgggt	tactaacatt	120
	ttaaaagacca	cacaaggaag	caaaatcttt	ctgaaaagaag	taaatgatac	acttctggtg	180
	aatgaatttga	aatcaaaaaga	atctgacatc	atgacaacaa	atggtgtaat	tcatgttgtt	240
	gataaaactcc	tctatccagc	agacacacac	gttggaaaatg	atcaactgct	ggaaaatactt	300
40	aataaaatcaa	tcaaatacat	ccaaattaag	tttgggtcg	gtagcacctt	caaagaaaatc	360
	cccgtgactg	tctatnagcc	aattattaaa	aaatacacca	aaatcattga	tgggagtgcc	420
	tgtgggaaat	aactgaaaaa	gagacccgaga	agaacgaatc	attacaggtc	ctgaaaataaaa	480
	ataccttagga	tttctactgg	aggtggagaa	acagaagaac	tctgaagaaa	ttgttacaag	540
45	aagangtccc	aagtcacca	aattcattga	aggtgggtat	ggtctttatt	tgaagatgaa	600
	gaaattaaaa	gacgcttcag	ggagacnccc	catgaaggaa	ttgccagcca	caaaaaaatt	660
	cagggatttag	aaa					673

<210> 33

50 <211> 673

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(673)

60 <223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 33

	actagttatt tacttcctc cgcttcagaa ggttttcag actgagagcc taagcatact	60
5	ggatctgtt tttctttgg gtctcacctc atcagtgtgc atagtggcag aaattataaa	120
	gaagggtgaa aggagcaggg aaaagatcca gaagcatgtt agttcgacat catcatctt	180
	tcttgaagta ttagtcatat tgcattattt tatttgcaaa ctaggaattt cagtttgagg	240
	atcatttaga agggcaagtt caagaggata tgaagattt agaactttt aactattcat	300
10	tgactaaaaa tgaacattaa tggtnaagac ttaagactt aacctgctgg cagccccaaa	360
	tgaaattatg caactttgat atcatattcc ttgattaaa ttgggcttt gtgattgant	420
	gaaactttat aaagcatatg gtcagttttnattaaaaa ggcaaaacctt gaaccacctt	480
	ctgcacttaa agaagtctaa cagtacaat acctatctat cttagatgga tntattttt	540
	tntattttt aatattgtac tatttatggt nngtggggct ttcttactaa tacacaaatn	600
15	aatttatcat ttcaanggca ttcttatttttgg gttagaagt tgattccaag nantgcatat	660
	ttcgctactg tnt	673

<210> 34

20 <211> 684

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(684)

30 <223> n = A,T,C o G

<400> 34

	actagttat tcaagaaaag aacttactga ttcctctgtt cctaaagcaa gagtggcagg	60
35	tgatcagggc tggtagca tccggttcct ttatgtgcgc taactgcatt tgtcaactgat	120
	gaccaaggag gaaatcacta agacatttga gaagcagtgg tatgaacgtt cttggacaag	180
	ccacagtttgc gacccctaac cctgttagttt gcacacaaga acgagctcca cttccccttc	240
	ttcaggagga atctgtgcgg atagattggc tggacttttcaatggttctg gtttgcaagt	300
40	gggcactgtt atggctgggt atggagcggc cagccccagg aatcagagcc tcagccccgc	360
	tgcctgggtt gaaaggtagcag gtgttcagca ctttcggaaa aagggcataaa agtngtgggg	420
	gacaattctc agtccaagaa gaatgcattt accattgtgc gctatttgc tncctagtan	480
	gaattggatn cattttgac cangatnnntt ctnctatgc ttnttgcaat gaaatcaaat	540
45	cccgccattat ctacaagtgg tatgaagtcc tgcnnnnnnn agagaggctg ttcaggcnat	600
	gtcttccaag ggcagggtgg gttacaccat tttacctccc ctctcccccc agattatgna	660
	cncagaagga atttntttcc tccc	684

50 <210> 35

<211> 614

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(614)

60 <223> n = A,T,C o G

<400> 35

65	actagtc当地 cgcgttngcn aatattcccc tggtagccta cttccttacc cccgaatatt	60
----	--	----

ES 2 308 976 T3

	ggtaagatcg agcaatggct tcaggacatg gtttcttc tcctgtgatc attcaagtgc	120
	tcactgcatt aagactggct tgtctcagtg tntcaaccc accagggctg tctttggc	180
5	cacacccgc tccctgttag tgccgtatga cagccccat canatgacct tggccaagtc	240
	acggtttctc tgtggtaat gttggtnngc tgattgggtgg aaagtanggt ggaccggaaagg	300
	aagnncncgtg agcagnncanc nccagttctg caccagcagc gcctccgtcc tactngggtg	360
	ttccnngttc tcctggccct gngtggctt nggcctgatt cggaaanatg cctttgcang	420
	gaagggganga taantgggat ctaccaattt attctggcaa aacnatntct aagattntn	480
10	tgctttatgt ggganacana tctancttc atttnntgct gnanatnaca ccctacttgt	540
	gnegancnc gtcttcgatt ttccganaca cnccantnaa tactggcggtt ctgttgttaa	600
	aaaaaaaaaaa aaaa	614
	<210> 36	
15	<211> 686	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
20	<220>	
	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(686)	
	<223> n = A,T,C o G	
25	<400> 36	
	gtggctggcc cggttctccg cttctccca tcccctactt tcctccctcc ctcctttcc	60
	ctccctcgtc gactgttgc tgctgtcgc agactccctg accccctccct cacccttccc	120
30	taacctcggt gccaccggat tgcccttctt ttcctgttgc ccagcccagc cctagtgtca	180
	gggcgggggc ctggagcagc cccggggact gcagcagaag anaaaaaaa caegacnaac	240
	ctcagctcgc cagtcgggtc gctngttcc cggccatgg caatnagaca gacgcccgtc	300
	acctgtctg ggcacacgcg acccggtt gatttggct tcagtgcat cacccttatg	360
35	ggtatttctt aatcagcgct tgcaaaatgt gttaacctat gctacgcccag ggagatacag	420
	gagactggat tggAACATT ttgggtctt aaggctgtt tgggtgcaa cactgaataa	480
	ggatgccacc aaagcagcta cagcagctgc agatttcaca gcccaagtgt gggatgtgt	540
	ctcagganat naattgataa cctggctcat aacacattgt caagaatgt gatttcccc	600
	ggatattatt atttgtttac cggggganag gataactgtt tcncntattt taattgaaca	660
40	aactnaaaca aaanctaagg aaatcc	686
	<210> 37	
	<211> 681	
45	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
50	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(681)	
	<223> n = A,T,C o G	
55	<400> 37	
	gagacanach naacgtcang agaanaaaag angcatggaa cacaanccag gcncgatggc	60
	caccttccca ccagcancca gcgcccccca gcnccccca ngncggang accangactc	120
	cancctgnat caatctganc tctattcctg gcccattccct acctggagg tggangccgn	180
60	aaaggtcgca cnnncagaga agctgtgcc ancaccancc gccccnnccc tgnccggctn	240
	nataggaaac tggtgaccnn gctgeanaat tcatacagga gcacgcgang ggcacnnnct	300
	cacactgagt tnnngatgan gcctnaccan ggacctnccc cagchnattg annacnggac	360
	tgcggaggaa ggaagacccc gnacnggatc ctggccggcn tgccacccccc ccacccctag	420
65	gattatnccc cttgactgag tctctgaggg gctaccgaa cccgcctcca ttccctacca	480
	natnntgctc natcgggact gacangctgg ggatnggagg ggctatcccc cancatcccc	540

ES 2 308 976 T3

	tnanaccaac agcnaacngan natngggct cccnngggtc ggngcaacnc tcctncaccc	600
	cggcgcnngc ctccggtgnt gtcctccntc aacnaattcc naaanggcgg gccccccngt	660
	ggactcctcn ttgttccctc c	681
5	<210> 38	
	<211> 687	
	<212> DNA	
10	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
	<221> característica_misc	
15	<222> (1)...(687)	
	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 38	
20	canaaaaaaaaaa aaaacatggc cgaaaccagn aagctgcgcg atggcgccac ggcccccttt	60
	ctccccggcct gtgtccggaa ggtttccctc cgaggcgccc cggctccgc aagcggagga	120
	gagggcgggaa cntgccgggg ccggagctca naggcccctgg ggccgccttg ctctcccgcc	180
	atcgcaaggg cggcgctaac ctnaggectc cccgcaaagg tccccnangc ggnngcggcg	240
25	gggggctgtg anaacctgaa aaanaaacgct gggcgcgcnng cgaacccgtc caccccccgcg	300
	aaggananac ttccacagan gcagcgttc cacagccan agccacnntt ctaggggtat	360
	gcaccccaagt aagtccctgn cggggaaagct caccgctgtc aaaaaanctc ttgcgtccac	420
	cggcgcacna agggangan ggcangangc tgccgcggc acaggtcatc tgatcacgtc	480
30	gcccccccta ntctgtttt gtgaatctcc acttgttca accccacccg ccgttctctc	540
	ctccttgcgc cttctctna ccttaanaac cagcttctc tacccnatng tanttnctct	600
	gcncnnngtng aaattaattc ggtccnccgg aacctctnccctgctc ctgtggcaac tgctnaaaga	660
	aactgctgtt ctgnntactg cngtccc	687
	<210> 39	
35	<211> 695	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
40	<220>	
	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(695)	
45	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 39	
50	actagtctgg cctacaatag tgtgattcat gtaggacttc tttcatcaat tcaaaacccc	60
	tagaaaaacg tatacagatt atataagtag ggataagatt tctaacattt ctgggtcttc	120
	tgaccctgc gctagactgt ggaaagggag tattattata gtataacaaca ctgtgttgc	180
	cttattagtt ataacatgtt aggtgctgaa ttgtgattca caattaaaa acactgtaat	240
	ccaaactttt ttttttaact gtagatcatg catgtgaatg ttaatgttaa ttgttcaan	300
55	gttgttatgg gtagaaaaaaa ccacatgcct taaaattta aaaagcaggg cccaaactta	360
	ttagttaaa attagggta tggccatgt ttgttattaa ntggttatag ctctgttttag	420
	aanaaaatcna ngaacangat ttnngaaantt aagntgacat tatttnccag tgacttggta	480
	atttgaaatc anacacggca cttccgttt tggtnctatt ggnntttgaa tccaanncgg	540
60	ntccaaatct tnttggaaac ngtccntta actttttac nanatcttat ttttttattt	600
	tggaatggcc ctatttaang taaaaagggg ggggnncac naccattcnt gaataaaaact	660
	naatatatatat ctttggtccc ccaaaaattta aggng	695
	<210> 40	
65	<211> 674	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	

ES 2 308 976 T3

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (1) ... (674)
 5 <223> n = A,T,C o G

 <400> 40

10	actagtagtc agttgggagt gggtgctata ccttgacttc atttatatga atttccactt	60
	tattaaataa tagaaaaagaa aatcccggtg cttgcagtag agttatagga cattctatgc	120
	ttacagaaaa tatagccatg attgaaatca aatagtaaag gctgtctgg ctttttatct	180
	tcttagctca tcttaaataa gtagtacact tgggatgcag tgcgtctgaa gtgctaatac	240
15	gttgtaacaat tagcacaaaat cgaacctagg atgtgtttct tctcttctgt gtttcgatt	300
	tgtatcaattc tttaattttg ggaacctata atacagttt cctattcttg gagataaaaa	360
	ttaaatggat cactgatatt taagtcattc tgcttctcat cttaatattc catattctgt	420
	attagganaa antacccccc agcacagccc cctctcaaac cccacccaaa accaaggcatt	480
20	tggaatgagt ctcccttatt tccgaantgt ggatggtata acccatatcn ctccaatttc	540
	tgnttgggtt ggttattaaat ttgaactgtg catgaaaagn ggnatctt nctttgggtc	600
	aaanttncc ggttaatttg nctngncaa tccaatttnc tttaagggtg tctttataaa	660
	atttgctatt cnng	674

25 <210> 41
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*
 30

	<220>
	<221> característica_misc
35	<222> (1)...(657)
	<223> n = A,T,C o G

<400> 41

40	gaaacatgca agtaccacac actgtttgaa ttttgcacaa aaagtgactg tagggatcag	60
	gtgatagccc cgaaatgtac agtgtttgg tgcaccaaga tgcctctaa aggctgacat	120
	accttgggac cctaattgggg cagagagtat agccctagcc cagtgggtgac atgaccactc	180
	cctttgggag gctgaagtta aaggaaatgg tatgtgtttt ctcatggaaag cagcacatga	240
45	atnggtnaca ngatgttaaa ntaaggntct antttgggtg tcttgcatt tgaaaaantg	300
	acacactcct ancanctggt aaagggtgc tggaaagccat ggaagaactc taaaaacatt	360
	agcatgggct gatctgatta cttccggca tccccgtcac ttttatggga agtcttatta	420
	naaggatggg anantttcc atatcctgc tggaaact ctggAACACT ctctaaattt	480
50	ccctcttatta aaaatcactg nccttactac accttccctc tgangaaata gaaatggacc	540
	tttctctgac ttagtttttgc gcatgganc cagccaaat taaaatctga cttntccgg	600
	tttccengaa ctcacccact tgaattggta aaacccctt tggaaattagn aaaaacc	657

55 <210> 42
 <211> 389
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*
 60

	<220>
	<221> característica_misc
65	<222> (1)...(389)
	<223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 42

	actagtgcg aggaatgtaa acaagttgc tggccttgc gagacttcac caggttgtt	60
5	cgtatagctca cactcctgca ctgtgcctgt caccaggaa tgtctttttt aattagaaga	120
	caggaagaaa acaaaaaacca gactgtgtcc cacaatcaga aacctccgtt gtggcagang	180
	ggccttcacc gccaccaggg tgtcccggca gacagggaga gactccagcc ttctgaggcc	240
	atcctgaaga attctgttt gggggttgtg aagggaaaatc acccggttt aaaaagatgc	300
10	tgtgcctgc ccgcgtngtn gggaaaggac tggttcctg gtgaatttct taaaagaaaaa	360
	atatttaag ttaagaaaaa aaaaaaaaaa	389

<210> 43

<211> 279

<212> DNA

15 <213> *Homo sapien*

<400> 43

20	actagtgaca agctcctggc cttgagatgt cttctcgta aggagatggg cctttggag	60
	gtaaaaggata aaatgaatga gttctgtcat gattcaat tctagaacctt gcatgacatt	120
	tactgtgtta gctcttgaa tgttcttgaa atttttagact ttctttgtaa acaaataata	180
	tgtccttatac attgtataaa agctgttatg tgcaacagtg tggagatcct tgcgttgc	240
	aataaaatac ttaaacactg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	279

25 <210> 44

<211> 449

<212> DNA

30 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica_misc

35 <222> (1)...(449)

<223> n = A,T,C o G

<400> 44

40	acttagtagca tcttttctac aacgttaaaa ttgcagaagt agcttatcat taaaaaaca	60
	caacaacaac aataacaata aatcctaagt gtaaatcagt tattctaccc cctaccaagg	120
	atatcagcct gtttttcccc ttttttctcc tgggataat tgggggttc ttcccaattt	180
	tctacagcct ctttctctt ctcatgcttg agctccctg tttgcacgca tgcgttgc	240
45	aagantgggc tggtnngctt ggantncggt ccnagtggaa ncatgcttc ccttgttact	300
	gttggaaagaa actcaaacct tcnanccta ggtgttncca ttttgcataag tcatcaactgt	360
	attttgcac tggcattaac aaaaaaagaa atnaaatatt gttccatcaa actttaataa	420
	aactttaaaa gggaaaaaaa aaaaaaaaaa	449

50 <210> 45

<211> 559

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(559)

60 <223> n = A,T,C o G

<400> 45

65	actagtgtgg gggaaatcacg gacacttaaa gtcaatctgc gaaataattc ttttattaca	60
	cactcactga agtttttgcg tcccagagag ccattctatg tcaaacattc caagtactct	120
	ttgagagccc agcattacat caacatgcc gtgcgttca aaccgaagtc cgccaggcaaa	180
	tttgaagctt tgcttgcata tcaaacagat gaaggcaaga gtattgctat tcgactaatt	240

ES 2 308 976 T3

	ggtaagctc ttggaaaaaa ttnactagaa tacttttgcgtttaagttaa ttacataagt	300
	tgtatTTgt taactttatc ttctcacact acaattatgc tttgttatat atatTTgtat	360
5	tgtatggatat ctataattgt agatTTgtt ttacaagct aatactgaag actcgactga	420
	aatattatgt atctagccca tagtattgtt cttactttt acagggtgaa aaaaaaattc	480
	tgtttgcata ttgattatga tattctgaat aaatatggaa atatTTta atgtggtaa	540
	aaaaaaaaaaa aaaaaggaa	559
10	<210> 46	
	<211> 731	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
15	<220>	
	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(731)	
20	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 46	
25	actagttcta gtaccatggc tgcatacat gcaaccatta tattccattt agtttcttcc	60
	tcaggtccc taacaattgt ttgaaactga atatataatgt ttatgtatgt gtgtgtgttc	120
	actgtcatgt atatgggtgtat tatggatgt gtgcagttt cagttatata tatattcata	180
	tatacatatg catatataatg tataatatac atatatacat gcatacacat gtataatata	240
	catatataatac cacatataatg cacatataatn atcaactgagt tccaaagtga gtctttattt	300
30	ggggcaattt tattctctcc ctctgtctgc tcactgggcc tttgcaagac atagcaattt	360
	cttgatttcc ttggataag agtcttatct tcggcactct tgactcttagc cttacttta	420
	gatttttattt ccagaataacc ttcataatct atctaaaac ctaaganggg taaagangtc	480
	ataagattgt agtatgaaag anttgctta gttaaattat atctcaggaa actcattcat	540
35	ctacaatataa aattgtaaaa tgcatttttgc ttgtatctga aaaaatgttt agaacaagaa	600
	atgtaactgg gtacctgtta tatcaaagaa cctcnattt ttaagtctcc tcataccan	660
	atccttataat ngccctctct gacctgantt aatanaact tgaataatga atagttattt	720
	taggnttggg c	731
40	<210> 47	
	<211> 640	
	<212> DNA	
45	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
	<221> característica_misc	
50	<222> (1)...(640)	
	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 47	
55	tgcgngccgg tttggccctt ctttgtanga cactttcattc cgccctgaaa tcttccccat	60
	cgttaataac tcctcagggtc cctgcctgca cagggttttt tcttattttt tgccttaaca	120
	gtacaccaaa tgcacatcc ttccaccaat atngattnt tcataccaca tcntcnatgg	180
	anacgactnc aacaatTTttt tgcatttttccn aaanactggg ggctnnaana agtacantct	240
60	ggagcagcat ggacctgtcn gcnactaang gaacaanagt nntgaacatt tacacaacct	300
	ttggtatgtc ttactgaaag anagaaacat gcttctnncc ctagaccacg aggncaaccc	360
	caganattgc caatgccaag tccgagcggt tagatcaggat aatacattcc atggatgcat	420
	tacatacattt gttcccccggaa nanaagatgc cctaaanggt tcttcanact ggtccngaaa	480
65	acanctacac ctggtgcttg ganaacanac tctttggaaatcatctggc acaagttccc	540
	cccagtggtt tttcccttgg cacctanattt accanatcna ttggaaanc attctttggc	600
	ntggcnnntt ntgggacca ntcttctcac aactgnaccc	640

ES 2 308 976 T3

<210> 48
 <211> 257
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapien*
 <400> 48
 10 actagtatat gaaaatgtaa atatcacttg tgcgttcaaa caaaaggttgg tcttaagctt
 ccaccttgag caggcttgaa aacctaacct gccttttta gcataatcac attttctaaa
 tgatttctt tgcgttctgaa aaagtgttgc ttatttttt tacatttgc ttggaaaga
 ttatatttgt atatgtatca tcataaaaata tttaaataaa aagtatctt agagtgaaaa
 aaaaaaaaaaaa
 15 <210> 49
 <211> 652
 <212> DNA
 20 <213> *Homo sapien*
 <220>
 <221> característica_misc
 25 <222> (1)...(652)
 <223> n = A,T,C o G
 <400> 49
 30 actagttcag atgagtggct gctgaagggg cccccttgc atttcatta taacccaatt
 tccacttatt tgaactctta agtcataaaat gtataatgac ttatgaatta gcacagttaa
 gttgcacta gaaactgccc atttctgtat tacactatca aataggaaac attggaaaga
 tggggaaaaaa aatcttattt taaaatggct tagaaagttt tcagattact ttgaaaattc
 35 taaacttctt tctgtttcca aaacttgaaa atatgttagat ggactcatgc attaagactg
 ttttcaaagc tttcctcaca tttttaaagt gtgatttcc ttttaatata catatttatt
 ttttttaaag cagctatate ccaacccatg actttggaga tataccatn aaaccaatat
 aacagcangg ttattgaagc agctttctca aatgttgctt cagatgtgca agttgcaaat
 40 tttattgtat ttgtanaata caattttgtt tttaaactgt atttcaatct atttctccaa
 gtgcttttc atatagagtg aaatatccca ngataactgc ttctgtgtcg tcgcatttga
 cgccataactg cacaatgaa cagtgtatac ctcttggttg tgcattnacc cc
 45 <210> 50
 <211> 650
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*
 50 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1) ... (650)
 55 <223> n = A,T,C o G
 <400> 50
 60 ttgcgtttg attttttag ggcttgcctt ctgtttcaact tataagggtct agaatgctt
 tggtgatgaa aaaggagatg cccaatattc aaagctgta aatgttctt ttgcataaaa
 gactccgtgt aactgtgtga acacttggga tttttcttctt ctgtcccgag gtcgtcgct
 gttttctttt ttgggttctt tctagaagat tgagaaatgc atatgacagg ctgagancac
 ctccccaaac acacaagctc tcagccacan gcaacttctc cacagcccc gcttcgcaca
 ggctcttggaa nggctgcctg ggggaggcag acatgggagt gccaagggtgg ccagatggtt
 65 ccaggactac aatgttcttta ttttaactg tttgccactg ctgcctcac ccctgcccgg
 ctctggagta ccgtctgccc canacaagtg ggantgaaat ggggggtgggg gggAACACTG
 atccccccattt aggggggtggcc taactgaaca gttagggat aaggtgtgaa cctgngaant

ES 2 308 976 T3

	gctttataa attatnttcc ttgttanatt tatttttaa tttaatctct gtttaactgc	600
	ccngggaaaa ggggaaaaaaaaat tctntttaaa cacatgaaca	650
5	<210> 51	
	<211> 545	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
10		
	<220>	
	<221> característica_misc	
15	<222> (1)...(545)	
	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 51	
20	tggcgtgcaa ccagggtagc tgaagtttg gtctggact ggagattggc cattaggcct	60
	cctganattc cagctccctt ccaccaagcc cagtcttgc acgtggcaca gggcaaacct	120
	gactccctttt ggcctcagt ttccccccc cttcatgana tgaaaagaat actactttt	180
	cttggggc taaacnttgc ggacncaaag tgnngtattt attgttgtat tgggtgatgt	240
	gtncaaaact gcagaagctc actgcctatg agaggaanta agagagatag tggatganag	300
25	ggacanaagg agtcattatt tggtatacat ccacccntcc caaccccttct ctcctcagtc	360
	cctgcncctc atgtntctgg tntggtgagt cctttgtgcc accanccatc atgctttgca	420
	ttgctgccccat cctggaaagg gggtnatcg tctcacaact tggatgtatc gtttganatg	480
	catgcttctt tnatnaaaca aanaaannaa tggatgtatc gtttganatg ngtttaaaat aaaaanaaa	540
	aaaaa	545
30		
	<210> 52	
	<211> 678	
	<212> DNA	
35	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
40	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(678)	
	<223> n = A,T,C o G	
45	<400> 52	
	actagtagaa gaactttgcc gctttgtgc ctctcacagg cgccctaaagt cattgccatg	60
	ggaggaagac gattttgggg gggagggggg gggggcangg tccgtggggc tttccctant	120
50	ntatctccat ntccantgnm cnntgtgcc tcttccctcg tcncatnga anttantccc	180
	tggccccnn nccctctccn ncctncneet ccccccteeg ncncctccnn ctttttntan	240
	netcccccattt ctccttcccc cctnnngtc ccaacnccgn cagcaatnnnc ncacttnctc	300
	netcccnccc tccnnccgtt cttctttctt cnacntntnc ncnnntncnn tgecnntnaa	360
	annctctccc cnctgcaanc gattctctcc ctccncnnan ctntccactc ntctttctc	420
	ncncgtctt ntctntcnnc ccacctctn cttctgcccc cantacnctc ncnccttn	480
55	cgnntcnttn nnntctcmn accnccnccc tcccttccc cctcttctcc cccgtntntc	540
	tctctccccn nnccnccctt cncccttccc nncccttccc tcccttccc ccccttccc	600
	ccttcttccc cantccatcn ntctntccat ncncctncc ntcaenccc gctnccccc	660
	ntctcttca cacngtcc	678
60	<210> 53	
	<211> 502	
	<212> DNA	
65	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	

ES 2 308 976 T3

<221> característica_misc

<222> (1)...(502)

<223> n = A,T,C o G

5

<400> 53

tgaagatcct ggtgtcgcca	tgggcccgcg ccccgccccgt	tgttaccgggt attgtaa	60
caagccgtac ccaaagtctc	gcttctgccc aggtgtccct	gatgccaaaa ttgcatttt	120
tgacacctggg cggaaaaaang	caaaaantgga tgagtctccg	cttgtggcc acatgggtc	180
agatcaatat gagtagctgt	cctctgaage cctgnangt	gccccgaattt gtgccaataa	240
gtacatggta aaaagtntgt	gcnaagatgc ttccatatcc	gggtgcggnt ccaccccttc	300
cacgtcatcc gcatcaacaa	gatgttgc tgcgtctgggg	ctgacagggct cccaacacaggc	360
atgcgaagtg ccttggaaa	acccanggca ctgtggccag	ggttcacattt gggccaattn	420
atcatgttca tccgcaccaa	ctgcagaaca angaacntgt	naattnaagc cctgcccagg	480
gncaanttca aatttcccg	cc		502

<210> 54

20 <211> 494

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(494)

30 <223> n = A,T,C o G

<400> 54

actagtccaa gaaaaatatg cttaatgtat attacaaaagg ctttgtatat gttaacctgt	60
ttaaatgccaa aaagtttgc tttgtccacaa ttcccttaag acctcttcag aaagggattt	120
gtttgcctta atgaatactg ttggggaaaa acacagtata atgagtggaa agggcagaag	180
caagaaaattt ctacatctt gggactccaa gaagaatgag tatccacatt tagatggcac	240
attatgagga ctttaatctt tccttaaaca caataatgtt ttctttttc ttttattcac	300
atgatttcta agtatatttt tcatgcagga cagttttca accttgatgt acagtgactg	360
tgttaaattt ttctttcagt ggcaacctct ataatcttta aaatatggtg agcatcttgt	420
ctgtttgaa ngggatatga cnatnaatct atcagatggg aaatcctgtt tccaagtttag	480
aaaaaaaaaaa aaaa	494

<210> 55

45 <211> 606

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

50

<220>

<221> caracteristica_misc

<222> (1)...(606)

55 <225> II = A, I, C 0 0

<400> 55

actagaaaaa	agcagccatg	ccaaataacc	cccaattttt	caccaaaaaat	aatatgtaaa	600
gatgttaagc	ttttgaaaaa	gttaggtt	aacctactgt	tgttagatta	atgtatttgt	1200
tgcttcctt	tatctggaat	gtggcattag	cttttttatt	ttaaccctct	ttaattctta	1800
ttcaattcca	tgacttaagg	ttggagagct	aaacactggg	attttggat	aacagactga	2400
cagtttgca	taattataat	cggcatgt	catagaaagg	atatggctac	ctttgttaa	3000
atctgcactt	tctaaatatc	aaaaaaaggga	aatgaagtat	aatcaattt	ttgtataatc	3600
tgtttgaaac	atgantttt	tttgcttaat	attanggctt	tgccttttc	tgttagtctc	4200
ttgggatcct	gtgtaaaact	gttctcatta	aacaccaaac	agttaaagtcc	attctctgg	4800

ES 2 308 976 T3

	actagctaca aattccgttt catattctac ntaacaattt aaattaactg aaatatttct	540
	anatggctca ctctgtcnt ataaaaacna aacttgantt nccaaaaaaaaaaaaaaaaaa	600
	aaaaaaaa	606
5	<210> 56	
	<211> 183	
	<212> DNA	
10	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<400> 56	
	actagtatac taaaacttac aggcttattt gtaatgtaaa ccaccatttt aatgtactgt	60
15	aattaacatg gttataatac gtacaatcct tccctcatcc catcacacaa ctttttttgt	120
	gtgtgataaa ctgatTTTgg tttgcaataa aaccttgaaa aataaaaaaaaaaaaaaaaaaa	180
	aaa	183
	<210> 57	
20	<211> 622	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
25	<220>	
	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(622)	
30	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 57	
	actagtcaact actgtttctt cctttagtct aatcaatcaa tattttccc ttgcctgtgg	60
35	gcagtggaga gtgtcgctgg gtgtacgctg cacctgcccc ctgagttggg gaaagaggat	120
	aatcagttag cactgttctg ctcagagctc ctgtatctacc ccaccccta ggatccagga	180
	ctgggtcaaa gctgcataa accagggccct ggcagcaacc tggaatggc tggaggtggg	240
	agagaacctg acttctctt ccctctccct cctccaacat tactggaact ctatcctgtt	300
	agggatctc tgagcttgtt tccctgtgg gtgggacaga agacaaagga gaagggangg	360
40	tctacaanaa gcagcccttc ttgtctctt ggggttaatg agcttgaccc ananttcatg	420
	gaganaccan aagcctctga ttttaatcc cnntnaaatg ttgagttnt atatntacat	480
	atatatattt cttnaatnt ttgagtttt gatatgtctt aaaatccant ccctctgccn	540
	gaaacctgaa tttaaaaccat gaanaaaaat gttncctt aagatgttan taattatgg	600
45	aaacttggaaa aaaaaaaaaaa aa	622
	<210> 58	
	<211> 433	
50	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<400> 58	
55	gaacaaattc tgattggta tgtaccgtca aaagacttga agaaatttca tgatTTGCA	60
	gtgtggaaagc gttgaaaattt gaaagttact gctttccac ttgctcatat agtaaaaggaa	120
	tccttcagc tgccagtgtt gaataatgtt tcattccagag tgatgttattc tgcacatgc	180
	accagcttta agctgaacca ttttatgaat accaaataaa tagacctttt gtactgaaaaa	240
60	catatTTGT acTTTAATCG tgctgtttgg atagaaatattttactgtt tcttctgtat	300
	tgacagtaaa cctgtccattt atgaatggcc tactgttctt ttatTTGTT tgacttgaat	360
	ttatccacca aagacttcat ttgtgtatca tcaataaagt tgcgtttc aactgaaaaaa	420
	aaaaaaaaaaa aaa	433
65	<210> 59	
	<211> 649	
	<212> DNA	

ES 2 308 976 T3

<213> *Homo sapien*

<220>

5 <221> característica_misc

<222> (1) ... (649)

<223> n = A,T,C o G

10 <400> 59

actagttatt atctgacttt cnggttataa tcattctaatt gagggtgaag tagcctctgg	60
tgtcatttgg atttgcattt ctctgatgag ttagtgcata aagcaccttt gctgggtgtg	120
ttggccatata gtgtatgttc cctggagaag tggctgtgt gaggccttggc ccactttta	180
15 attaggcgtt tggcttttttta ttactgagtt gtaaganttc ttatataatt ctggattcta	240
gacccttatac agatacatgg tttgcaaaata ttttctccca ttctgtgggt tgggtttca	300
ctttatcgat aatgtcctta gacatataat aaatttgtat ttaaaagtg acttgatttg	360
ggctgtgcaaa ggtgggctca cgcttgcata cccagcactt tgggagactg aggtgggtgg	420
20 atcatatgan gangcttagga gttcgagggtc agcctggcca gcatacgcaa aacttgtctc	480
tacaaaaaat acaaaaatta gtcaggcatg gtggtgcacg tctgtataac cagcttctca	540
ggangctgan gcacaaggat cacttgaacc ccagaangaa gangttgcag tganctgaag	600
atcatgccag ggcaacaaaaa atgagaacctt gttaaaaaaaaaaaaaaaaa	649

25 <210> 60

<211> 423

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

30 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(423)

35 <223> n = A,T,C o G

<400> 60

actagttcag gcctccagt tcactgacaa acatggggaa gtgtgccag ctggctggaa	60
acctggcagt gataccatca agcctgatgt ccaaaagagc aaagaatatt tctccaagca	120
gaagtgagcg ctggcgtgtt ttagtgcacag gctgcgggtgg gcagccatga gaacaaaacc	180
tcttctgtat tttttttttc cattagtana acacaagact cngattcagc cgaattgtgg	240
45 tggcttacaa ggcagggtt tcctacaggg ggtgganaaa acagccttc ttcccttggt	300
aggaatggcc tgagttggcg ttgtggcag gctactgggt tggatgtatgtt atttagtagag	360
caaccattta atctttgtt gttgtatna aacttganct gagaccttaa aaaaaaaaaaaa	420
aaa	423

50 <210> 61

<211> 423

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(423)

60 <223> n = A,T,C o G

<400> 61

cgggactgga atgtaaagtg aagttcgag ctctgagcac gggctcttcc cgccgggtcc	60
65 tccctccccca gaccccagag ggagaggccc acccccggccca gccccggccc agccccctgt	120
caggtctgag tatggctggg agtcggggc cacaggcctc tagctgtgt gtcagaag	180

ES 2 308 976 T3

	actggatcag ggtanctaca agtggccggg cttgcctt gggattctac cctgttccta	240
	atttgggtt ggggtgcggg gtccctggcc ccctttcca cactnccctcc ctccngacag	300
5	caacctccct tggggcaatt gggcctggnt ctccncccgnt tgttgcnaacc ctttgttggt	360
	ttaaggncct taaaaatgtt anntttccc ntgcncnggt taaaaaagga aaaaactnaa	420
	aaa	423
	<210> 62	
10	<211> 683	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
15	<220>	
	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(683)	
	<223> n = A,T,C o G	
20	<400> 62	
	gctggagagg ggtacggact ttcttgagt tgtcccagggt tggaatgaga ctgaactcaa	60
	gaagagaccc taagagactg gggaaatgggt cctgccttca ggaaagtgaa agacgcttag	120
25	gctgtcaaca cttaaaggaa gtcccccttga agcccagagt ggacagacta gacccattga	180
	tggggccact ggccatggtc cgtggacaag acatccengt gggccatggc acaccgggg	240
	ggatcaaaat gtgtacttgt ggggtctcgc cccttgcCAA aaccaaaacca ntcccactcc	300
	tgtcnnttgg a ctttcttccc attccctctt ccccaaatgc acttcccctc ctcctctgc	360
30	ccctccctgtg tttttggaaat tctgtttccc tcaaaattgt taattttta nttttngacc	420
	atgaacttat gtttggggtc nangttcccc ttnccaatgc atactaatat attaatgggt	480
	atttattttt gaaaatatttt ttaatgaact tggaaaaaat tnntggaaatt tccttncttc	540
	cnnnnnnnnn ggggggggtg gggggntggg taaaatttt tttggaaanc cnatnggaaa	600
	ttnttacttg gggcccccct naaaaaanntn anttccaatt cttnnatngc ccctnttccn	660
35	ctaaaaaaaaa ananannnaaa aan	683
	<210> 63	
	<211> 731	
40	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
45	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(731)	
	<223> n = A,T,C o G	
50	<400> 63	
	actagtcat aagggtgtgc gcgtttcga cgtggccgtc ttggcccac tgctgcgaga	60
	cccgccctg gacctcaagg tcatccactt ggtgcgtgat ccccgccgg tggcgagttc	120
	acggatccgc tcgcgccacg gctcatccg tgagagccta caggtgggtgc gcagccgaga	180
55	ccgcgagctc accgcatttgc cttcttggag gcccggggcc acaagcttgg cgccccanaaa	240
	gaaggcgtng gggggccgcA aantaccacg ctctggggcgc tatggaaatgt cctcttgcAA	300
	taatatttgg taaaaanctg canaanagcc cctgcanccc cctgaactgg gntgcagggc	360
	cncttacctn gtttggntgc gtttacaaag aacctgtttt ggaaaacccct nccnaaaacc	420
60	ttccggaaa attntnccaa ttttttttgg ggaatttttgg ggttttttttgg ccnaaaatgg	480
	gaaaacccctt tgccctnnnaa antaaaccat tnggttccgg gggccccccc nccnaaaaccct	540
	ttttttttttt ttnttgcctt cantnccccc ccggggcccccc ttttttttgg ggaaaanc	600
	ccccctncc nanantttta aaagggnnggg anaattttttn nttncccccc gggnc	660
	ggnngntaaaa nggttccncc ccccccgggg gnggggnnnnc cttnnaaacc	720
65	ccncntttttn n	731
	<210> 64	

ES 2 308 976 T3

<211> 313
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*
 5
 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(313)
 10 <223> n = A,T,C o G

 <400> 64

15	actagttgtg caaacacga ctgaagaaag acgaaaagtg ggaaataact tgcaacgtct	60
	gttagagatg gttgtcacac atgttgggtc tgttagagaaa catcttgagg agcagattgc	120
	taaagttgtat agagaatatg aagaatgcat gtcagaagat ctctcgaaaa atataaaga	180
	gatttagagat aagtatgaga agaaagctac tctaattaag tcttctgaag aatgaagatn	240
20	aatgttgtat catgtatata tatccatagt gaataaaaatt gtctcagtaa agttgtaaaaa	300
	aaaaaaaaaaa aaa	313

<210> 65
 <211> 420
 25 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

30	<220>	
	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(420)	
	<223> n = A,T,C o G	

35 <400> 65

40	actagttccc tggcaggcaa gggcttccaa ctgaggcagt gcatgtgtgg cagagagagg	60
	caggaagctg gcagtggcag cttctgtgtc tagggagggg tggctccc tcctccctg	120
	tctgggaggt tggagggaaag aatcttaggcc ttatcttgccttcctgcac ccttccctt	180
	gtagatactg ccttaacact ccctcctctc tcagctgtgg ctgccaccca agccaggttt	240
	ctccgtgtc actaatttat ttccagggaaa ggtgtgtgaa agacatgagc cgtgtataat	300
	atttggttta acatttcat tgcaagtatt gaccatcate cttgggtgtg ttcgttgc	360
	acacaaatata atgatattaa aaagcatcca aacaaagccn annnnnnaana nnanngaaa	420

45 <210> 66
 <211> 676
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*
 50

55	<220>	
	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(676)	
	<223> n = A,T,C o G	

<400> 66

60	actagttcc tatgtatcatt aaactcattc tcagggtaa gaaaggaatg taaattctg	60
	cctcaatttgc tacttcatca ataagttttt gaagagtgc gatttttgtt caggtttttaa	120
	aaataaaactc acaaattctgg atgcattttt aaattctgc aatgttttctt ggggtgactt	180
	aacaaggaat aatcccacaa tataccttagc tacctaatac atggagctgg ggctcaaccc	240
65	actgttttta aggatttgcg cttaacttgcg gctgaggaaa aataagttagt tccgaggaa	300
	gtatgtttta aatgtgagct tatagatnng aaacagaata tcaacttaat tatggaaatt	360
	gttagaaacc tggctcttgc ttatctgaat ctgttgcattt tactggatag	420

ES 2 308 976 T3

	actccagccc attgcaaagt ctcagatatac ttanctgtgt agttgaattc cttggaaatt	480
	cttttaaga aaaaatttgg a gtttnaaaga aataaacc ctttgttaat gaagcttggc	540
5	tttttgtga aaaanaatca tcccccaggg cttattgttt aaaaanggaa tttaagcct	600
	ccctggaaaa anttgttaat taaatgggaa aaatgntggg naaaaattat ccgttagggt	660
	ttaaaggaa aactta	676
	<210> 67	
10	<211> 620	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
15	<220>	
	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(620)	
	<223> n = A,T,C o G	
20	<400> 67	
	caccattaaa gctgcttacc aagaacttcc ccagcatttt gacttccttg tttgatagct	60
	gaatttgttag cagggtatag aagacccctt ctagttgaac atacagataa ttgcgtaat	120
25	acattccatt taatgaaggg gttacatctg ttacgaagct actaagaagg agcaagagca	180
	tagggaaaa aaatctgatc agaacgcac aactcacat gtgccttc tactacaac	240
	agatttgttagt gctgtgggg tttatccgt tgcagaac ttgcagctg agtcaactaa	300
	cccaaagaga ggaaattata ggttagttaa acattgtat cccaggaact aagtttatt	360
30	cactttgaa gtgtttgtt ttttatcccc ggtttgtctg atttactttt gggaaaaang	420
	ctaaaaaaaaa agggatatca atctctaatt cagtgccac taaaagttgt ccctaaaaag	480
	tctttactgg aanttatggg acttttaag ctccaggtnt ttggcttc caaattaacc	540
	ttgcatggc cccttaaaat ttttgaangg cattcctgcc tctaagttt gggaaaaattc	600
	ccccnntttn aaaaatttgg	620
35	<210> 68	
	<211> 551	
	<212> DNA	
40	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
	<221> característica_misc	
45	<222> (1)...(551)	
	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 68	
50	acttagtagct ggtacataat cactgaggag ctatccctta acatgtttt atagaccatg	60
	ctaatgctag accagtattt aaggctaat ctcacaccc tcgtatgtt agagtctggc	120
	ttagaacaga cctctctgtg caataacttg tggccactgg aaatccctgg gcccgcattt	180
	gtatgggggt tgcaatgact cccaaaggccc aaaagagttt aaggcaacgac tgggatttt	240
55	tctgagactg tggtaaaact cttccaagg ctgagggggt cagtttgc tctggggagg	300
	actcgccacc actttgatata tcaacaagcc acttgaagcc caattataaa attgttattt	360
	tacagctgat ggaactcaat ttgaacccctt aaaaactttt tagtttatcc tattatattt	420
	ttaaacctaa ttacattgtt ctagcattgg atttggttcc tgcataat gttttttcn	480
60	cctatgtct cccctccccc nnatcttaat taaaccnca atttgcnat tcncnnnnnn	540
	nannnnnnna a	551
	<210> 69	
	<211> 396	
65	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	

ES 2 308 976 T3

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(396)

5 <223> n = A,T,C o G

<400> 69

10	cagaaatgga aagcagagtt ttcatttctg tttataaacg tctccaaaca aaaatggaaa gcagagttt cattaaatcc ttttacctt ttttttctt gtaatcccc tcaaataaca gtatgtggga tattaatgt taaaggata ttttttcta ttatTTtat aattgtacaa aattaagcaa atgtaaaag ttttatatgc ttttataatg ttttcaaaag gtatnataca tgtgatacat ttttaagct tcagttgctt gtcttctggt actttctgtt atgggcttt 15 ggggagccan aaaccaatct acnatctctt tttgttgcc aggacatgca ataaaattta aaaaataaat aaaaactatt nagaaattga aaaaaa	60 120 180 240 300 360 396
----	--	--

<210> 70

<211> 536

20 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(536)

<223> n = A,T,C o G

30 <400> 70

35	actagtgcaa aagcaaatat aaacatcgaa aaggcgttcc tcacgttagc tgaagatatc cttcgaaaga cccctgtaaa agagcccaac agtggaaaatg tagatatcag cagtgagga ggcgtgacag gctgaaagag caaatgctgc tgagcattct cctgtccat cagttgccat ccactacccc gtttctctt cttgctgcaa aataaaccac tctgtccatt tttaactcta aacagatatt tttgtttctc atcttaacta tccaagccac ctatTTatt tgTTTTca tctgtgactg cttgctgact ttatcataat tttttcaaa caaaaaaatg tatagaaaaa 40 tcatgtctgt gacttcattt taaaatgnta cttgctcagc tcaactgcac ttcaagtgtt ttatagtcca gttcttatca acattnaaac ctatngcaat catttcaaat ctattctgca aattgtataaa gaataaaaatg tagaatttaa caataaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa	60 120 180 240 300 360 420 480 536
----	--	--

<210> 71

<211> 865

45 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

50 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(865)

<223> n = A,T,C o G

55 <400> 71

60	gacaaagcgt taggagaaga anagaggcag ggaanactnc ccaggcacga tggccncctt cccaccagca accagcgccc cccaccagcc cccaggcccc gacgacgaaag actccatcct ggattaatct nacctctntc gcctgnccca ttcctacctc ggaggtggag gccggaaagg tcncaccaag aganaanctg ctgccaacac caacccccc agccctggcg ggcacaganag gaaactggtg accaatctgc agaattctna gaggaanaag cnagggcccc cgcgctnaga 65 cagagctgga tatgangcca gaccatggac nctacncccn ncaatncana cgggactgcg gaagatggan gaccnncgac nngatcagge cngctnncca nccccccacc cctatgaatt attcccgctg aangaatctc tgannggctt ccannaaagc gcctccccnc cnaacgnaan	60 120 180 240 300 360 420 480
----	--	---

ES 2 308 976 T3

	tncaacatng ggattanang ctgggaactg naaggggcaa ancctnnaat atccccaga	540
	acaanctc ccnaanaaaac tggggcncc catnggtgn accaactatt aactaaaccg	600
	cacgccaagn aantataaaa ggggggcccc tccncggnn acccccctt gtcccttaat	660
5	ganggttatac cncccttgct accatggtncc cnnttctgt ntgnatgtt ccnctccct	720
	ccnccatnt cnagccgaac tcnnattnc cgggggtgc natcnantng tncnccttn	780
	ttngttgncc cngcccttc cgneggaacn cgtttccccg ttantaacgg cacccgggn	840
	aagggtgnntt ggccccctcc ctccc	865
10	<210> 72	
	<211> 560	
	<212> DNA	
15	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
	<221> característica_misc	
20	<222> (1)...(560)	
	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 72	
25	cctggacttg tcttggttcc agaacctgac gaccggcga cggcgacgac tcttttgact	60
	aaaagacagt gtccagtgtcc cnngcttagg agtctacggg gaccgcctcc cgccgcgc	120
	ccatgccaa cttctctggc aactgaaaaa tcatccgatc ggaaaaacttc gangaattgc	180
	tcnaantgtt ggggtgaat gtgatgtna ngaanattgc tggatgtca gcgtccaa	240
30	cagcagtggaa gatcnaacag gagggagaca ctttctacat caaaacctcc accaccgtgc	300
	gcaccacaaa gattaacttc nnngtgggg agganttgaa ggancaaaact gtggatngga	360
	ngcctgttnaa aacctggta aatggggaaa tganaataaaa atggctgtg ancanaaaact	420
	cctgaaagga gaaggcccc anaactcctg gacngaaaa actgaccncn cnatngggaa	480
	actgatnctt gaaccctgaa cggcggtt gancctttt tnttgcencc naangggttc	540
35	tttccnttcc cccaaaaaaaaa	560
	<210> 73	
	<211> 379	
40	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
45	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(379)	
	<223> n = A,T,C o G	
50	<400> 73	
	ctggggancc ggcggttngc nccatntcnn gncgcgaagg tggcaataaaa aancnctga	60
	aaccgcncaa naaacatgcc naagatatgg acgaggaaga tngngtttc nngnacaanc	120
55	gnanngagga acanaacaaa ctcnangagc tctcaagcta atgcccggg gaagggggccc	180
	ttggccacnn gtggattaa gaaatctggc aaanngtann tggatgttgc ccnctnangag	240
	ataagngacc ctttatttca tctgtatcca aacctctctn tccctgnca taacttctt	300
	tnccacgtan agntggaant anttggatgttgc ttggactgtt gtncaatataa gannaaactt	360
	ttgttcaaaa aaaaaataaa	379
60	<210> 74	
	<211> 437	
	<212> DNA	
65	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	

ES 2 308 976 T3

<221> característica_misc
 <222> (1)...(437)
 <223> n = A,T,C o G
 5
 <400> 74

	actagtttag actgccacgc caacccaga aaataccca catgccagaa aagtgaagtc	60
10	cttaggttt ccatctatgt ttcaatctgt ccacatcca ggcctcgca taaaaacaaa acaaaaaaaaaac gctgccaggt tttnanaagca gttctggctc caaaaccatc aggatcctgc caccagggtt cttttgaat agtaccacat gtaaaaggga atttggctt cacttcatt aatcaactgaa ttgtcaggct ttgattgata atttagaaaa taagtagcct tctgttgtgg gaataagtta taatcagttat tcatctctt gtttttgtc actctttct ctctnattgt 15	120 180 240 300 360 420 437
	gtcatttgta ctgttggaa aatatttctt ctataaaatt aaactaacct gcctaaaaaa aaaaaaaaaaa aaaaaaaaa	

<210> 75
 <211> 579
 20 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

<220>
 25 <221> característica_misc
 <222> (1) ... (579)
 <223> n = A,T,C o G

30 <400> 75

	ctccgtcgcc gccaagatga tgcggggc gcccctggcc acgcagccgg ccaccgcccga gaccaggcac atcgccgacc aggtgaggte ccagcttcaa gagaaagaaaa acaagaagtt	60 120
35	ccctgtgtt aaggccgtgt cattcaagag ccaggtggc gccccggacaa actacttcat caagggtcac gtcggcgacg aggacttcgt acacctgcga gtgttccaaat ctctccctca tggaaaacaag cccttgaccc tatctaacta ccagaccaac aaagccaagc atgatgagct gacctatttc tgatcctgac ttggacaag gcccottcage cagaagactg acaaagtcat 40	180 240 300 360 420
	cctccgtcta ccagagcgtg cacttgcgtat cctaaaataa gcttcatctc cgggctgtgc ccttggggtg gaaggggcan gatctgcact gctttgcat ttctttctt aaatttcatt gtgttgatcc ttcccttcca ataggtgatc tttnattactt tcagaatatt ttccaaatna 50	480 540 579

<210> 76
 45 <211> 666
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

50 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(666)
 55 <223> n = A,T,C o G

<400> 76

	gtttatccca tcttccaaac cagattgtca gtcctttag ggcaagagcc acagtatatt	60
60	tccctgtttc ttccacagtg cctaataata ctgtggact aggttttaat aatttttaa ttgatgttgt tatgggcagg atggcaacca gaccattgtc tcagagcagg tgctggctc tccctggcta ctccatgttg gctagcctc ggtaacctc tacttattat ctccaggaca 65	120 180 240 300
	ctcaactacag ggaccaggaa tgatgcaaca tccttgcctt ttatgacag gatgttgct cagcttctcc aacaataaaa agcacgtgg aaaacacttg cgatatatct ggactgtttt taaaaaatat acagtttacc gaaaatcata ttatctaca atgaaaagga ntttatagat cagccagtga acaacctttt cccaccatac aaaaattcct tttcccgaaan gaaaanggct	360 420 480

ES 2 308 976 T3

	ttctcaataa ncctcaactt ctaanatct tacaagatag cccganatc ttatcgaaac	540
	tcattttagg caaatatgan tttattgtt cgtaacttgt ttcaaaattt ggtattgtga	600
	atatcaatta ccacccccat ctcccatgaa anaaanggga aangtgaaan tcntaancg	660
5	cttaaaa	666
	<210> 77	
	<211> 396	
10	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
15	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(396)	
	<223> n = A,T,C o G	
20	<400> 77	
	ctgcagcccc gggatccac taatctacca nggttatttg gcagctaatt ctanatttg	60
	atcattgccc aaagttgcac ttgctggctt cttgggattt ggcctggaa aggtatcata	120
25	catanganta tgccanaata aattccattt tttgaaaat canctccntg gggctggtt	180
	tggcacag cataacangc actgcctct tacctgttag gaatgcaaaa taaagcatgg	240
	attaagttag aagggagact ctcagccctc agcttcctaa attctgtgtc tgtgactttc	300
	gaagttttt aaacctctga attttagtac ac attttaaaatt tcaagtgtac tttaaaaataa	360
	aatacttcta atgggaacaa aaaaaaaaaa aaaaaaa	396
30	<210> 78	
	<211> 793	
	<212> DNA	
35	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
	<221> característica_misc	
40	<222> (1)...(793)	
	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 78	
45	gcatccttagc cgccgactca cacaaggcag gtgggtgagg aaatccagag ttgccatgga	60
	gaaaattcca gtgtcagcat tcttgcctt tggcccttc tcctacactc tggccagaga	120
	taccacagtc aaacctggag caaaaaagga cacaaggac tctcgaccca aactgcccc	180
50	gaccctctcc agaggttggg gtgaccaact catctggact cagacatatg aagaagctct	240
	atataaaatcc aagacaagca acaaaccctt gatgatttattt catcaattgg atgagtgc	300
	acacagtcna gctttaaaga aagtgtttgc taaaaataaa gaaatccaga aattggcaga	360
	gcagtttgc ctccctcaatc tggtttatga aacaactgac aaacacccctt ctccctgatgg	420
55	ccagtatgtc ccaggattat gtttggac ccattctctga cagttgaagc cgatatcctg	480
	ggaagatatt cnaaccgtct ctatgcttac aaactgcaga tacgctctgt tgcttgacac	540
	atgaaaaagc tctcaagttt ctnaaatga attgttaagaa aaaaaatctc cagccttctg	600
	tctgtcggt taaaaatttga aaccagaaaa atgtgaaaaa tggctattgt ggaacanatn	660
60	gacacctgtat taggtttgg ttatgttac cactatttt aaaaaaan anaaaaan nttttaaaat	720
	ttgggtcaat tntcttttn aaacaatntg ttctacntt gnganctgtat ttctaaaaaa	780
	aataatntt ggc	793
	<210> 79	
65	<211> 456	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	

ES 2 308 976 T3

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(456)

5 <223> n = A,T,C o G

<400> 79

10	actagtatgg ggtgggaggc cccacccttc tccccttaggc gctgttcttg ctccaaaggg ctccgtggag agggactggc agagctgang ccacctgggg ctggggatcc cactttctt gcagctgtg agcgacacta accactggc atgccccac ccctgtctc cgccccgct tcctcccgac cccangacca ggctacttct cccctctct tgccctccctc ctgeccctgc tgccctctgat cgtangaatt gangantgtc ccgccttgtg gctganaatg gacagtggca 15 ggggctggaa atgggtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gcnccccccc tgcaagaccc agattgaggg aaancatgtc tgctgggtgt gaccatgtt cctctccata aanntccctt gtgacnctcaaaaaaaaaaaaa	60 120 180 240 300 360 420 456
----	---	---

<210> 80

20 <211> 284

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(284)

30 <223> n = A,T,C o G

<400> 80

35	cttgtacctt ctagaaaaga taggtattgt gtcatgaaac ttgagtttaa attttatata taaaaactaaa agtaatgctc actttagcaa cacatactaa aatttggaaacc atactgagaa gaatagcatg acctccgtgc aaacaggaca agcaaatttg tgatgtgttg attaaaaaaa aataaaataaa tgtgtatatg tgtaacttgtt atgtttatgtt ggaatacaga ttggaaata aatgtatattt cttactgtga aaaaaaaaaaaaaaaa aana	60 120 180 240 284
----	---	--------------------------------

40 <210> 81

<211> 671

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

45 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(671)

50 <223> n = A,T,C o G

<400> 81

55	gccaccaaca ttccaagcta ccctgggtac ctttgtcag tagaagctag tgagcatgtg agcaaggcgt gtgcacacgg agactcatcg ttataattta ctatctgcca agagtagaaa gaaaggctgg ggtatattgg gttggcttgg ttttggattt ttgtttttt gtttttttg tactaaaaca gtattatctt ttgaatatcg tagggacata agtatataca tgttatccaa tcaagatggc tagaatggtg ccttctgag tttctaaac ttgacacccc tggtttatct 60 ttcaacacac ttccactgcc tgcgtaatga agttttgatt catttttaac cactggaaatt tttcaatgcc gtcattttca gtttagatnat tttgcacttt gagattaaaa tgccatgtct atttgatttag ttttattttt ttatattttc aggcttatca gtctcaactgt tggctgtcat tggacaaaag tcaaataaac ccccnaggac aacacacagt atgggatcac atattgtttg 65 acattaagct ttggccaaaa aatgttgcattt gtttttacc tcgacttgct aaatcaatan canaaaggtt ggttataat gttgggtggg aaataattaa tnantaacca aaaaaaaaaan aaaaaaaaaaa a	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 671
----	--	---

ES 2 308 976 T3

<210> 82
 <211> 217
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapien*

<220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (1)...(217)
 <223> n = A,T,C o G

<400> 82
 15 ctgcagatgt ttcttgaatg ctttgtcaaa ttaanaaaagt taaagtgc当地 taatgtttga 60
 agacaataag tgggtgtta tcttgttct aataagataa actttttgt ctttgcttta 120
 tcttatttagg gagttgtatg tcagtgtata aaacataactg tgggtataa caggcttaat 180
 aaattctta aaaggaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 217

20 <210> 83
 <211> 460
 <212> DNA
 25 <213> *Homo sapien*

<220>
 <221> característica_misc
 30 <222> (1)...(460)
 <223> n = A,T,C o G

<400> 83
 35 cgcgagtgcc agcaccagga tctcggttc ggaacgagac tgcacggatt gtttaagaa 60
 aatggcagac aaaccagaca tggggaaat cgccagcttc gatnaggcca agctgaanaa 120
 aacggagacg caggagaaga acaccctgcc gaccaaagag accattgagc angagaagcg 180
 gagtggaaatt tcctaagatc ctggaggatt tcctaccccc gtcctttcg agaccccagt 240
 40 cgtgatgtgg aggaagagcc acctgcaaga tggacacgag ccacaagctg cactgtgaac 300
 ctgggcactc cgcgcgcgtt ccacccgcgt gtgggtctct gaagggaccc ccccaatcg 360
 gactgcaaaa ttctccgggt tgccccggta tattatacaa nattattgt atgaataatg 420
 annataaaac acacctcgta gcancaaana aaaaaaaaaa 460

45 <210> 84
 <211> 323
 <212> DNA
 50 <213> *Homo sapien*

<220>
 <221> característica_misc
 55 <222> (1)...(323)
 <223> n = A,T,C o G

<400> 84
 60 tggtgatct tggtctgtg gagctgtgg gacggatct aaaagactat tctggaaagct 60
 gtggtccaaan gcattttgtt ggcttaacgg gtcccgaaac aaaggacacc agctctctaa 120
 aattgaagtt tacccganat aacaatctt tggcagaga tgcctattt aacaaacncc 180
 gtccctgcgc aacaacnaac aatctgtgg aaataccggc catgaacntg ctgtctcaat 240
 65 cnancatctc tctagctgac cgatcatatc gtcccagatt actacanatc ataataattg 300
 attcctgttaaaaaaaaaaaa 323

ES 2 308 976 T3

<210> 85
 <211> 771
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (1)...(771)
 <223> n = A,T,C o G

 <400> 85
 15 aaactgggta ctcaacactg agcagatctg ttctttgagc taaaaaccat gtgctgtacc 60
 aanagttgc tcctggctgc tttgatgtca gtgctgtcac tccacacctg cggcgaatca 120
 gaagcaagca actttgactg ctgtcttggc tacacagacc gtattcttca tcctaaattt 180
 attgtgggct tcacacggca gctggccaat gaaggctgtg acatcaatgc tatacatctt 240
 20 cacacaaaaga aaaagttgtc tgtgtgcgca aatccaaaac agacttggtt gaaatataatt 300
 gtgcgtctcc tcagtaaaaa agtcaagaac atgtaaaaac tttggctttt ctggaatgga 360
 attggacata gcccagaac agaaagaact tgctggggtt ggagggttca cttgcacatc 420
 atgganggtt tagtgcattt ctatattgtg cttctggac ttgtccaatt natgaagtta 480
 25 atcatattgc atcatatttt gctttgtta acatcacatt naaattaaac ttttatattt 540
 gttattttata gctnttaggtt ttctgtgtt aactttttat acnaanttc ctaaactatt 600
 tttgtntant gcaanttaaa aattatattt ggggggggaa taaatattgg antttctgca 660
 gccacaagct tttttaaaaa aaccantaca ncncngttaa atggtnngtc ccnaatggtt 720
 tttgcttttta antagaaaaat ttnttagaac nattgaaaa aaaaaaaaaaa a 771
 30 <210> 86
 <211> 628
 <212> DNA
 35 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> característica_misc
 40 <222> (1)...(628)
 <223> n = A,T,C o G

 <400> 86
 45 actagttgc tttacatttt tgaaaagtat tattttgtc caagtgccta tcaactaaac 60
 cttgcgttag gtaagaatgg aatttattaa gtgaatcagt gtgcacccccc ttgtcataag 120
 attatcttaa agetgaagcc aaaatatgtc tcaaaagaaa angactttat tgttcattgt 180
 agttcataca ttcaaaagcat ctgaactgtc gtttctatag caagccaaatt acatccataa 240
 50 gtggagaang aaatagatta atgtcnaagt atgattggtg gagggagcaa gggttaagat 300
 aatctggggt tgaaattttc tagtttcat tctgtacatt ttttagttngt catcagattt 360
 gaaatattaa tgtttaccc tcaatgtgtc gtatcagctg gactcataa cacccttcc 420
 ttccctnggg gatggggaat ggattattgg aaaatggaaa gaaaaaaagta cttaaagcct 480
 55 tccttcnca gtttctggct cttaccctac tgatttancc agaataagaa aacattttat 540
 catcntctgc ttatccccca ttaatnaant tttgatgaat aaatctgcct ttatgcnnac 600
 ccaaggaatt nagtggnttc ntcnttgc 628

 <210> 87
 60 <211> 518
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

 65 <220>
 <221> característica_misc

ES 2 308 976 T3

<222> (1)...(518)

<223> n = A,T,C o G

5 <400> 87

	tttttttattt ttttagaga gtagttcagc ttttatttat aaatttattg cctgttttat	60
10	tataacaaca ttatactgtt tatggtttaa tacatatggt tcaaaatgta taatacatca	120
	agttagtacag tttaaaattt ttatgcttaa aacaagttt gtgtaaaaaa tgcatgataca	180
	ttttacatgg caaatcaatt ttaagtcatt cctaaaaattt gatTTTTTT tgaaatttaa	240
	aaacacatTTT aatttcaatt tctcttttat atAACCTTA ttactatAGC atggTTTCCA	300
	ctacagTTA acaatgcagc AAAATTCCCA tttcacGGTA aattgggttt taagcggcaa	360
15	ggTTAAAATG CTTTGAGGAT CCTNAATACC CTTGAACTT CAAATGAAGG TTATGGTTGT	420
	naatttaacc ctcatGCCAT aagcagaAGC acaagTTAG CTGCATTTG CTCTAAACTG	480
	taaaancgag cccccccgttg aaaaAGCAAA agggacCC	518

<210> 88

20 <211> 1844

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <400> 88

	gagacagtga atcctagtat caaaggattt ttggcctcag aaaaagttgt tgattatttt	60
30	tattttattt tattttcga gactccgtct caaaaaaaaaaaaaaaa agaatcacaa ggtatttgct aaagcattt gagctgctt gaaaaaggga agtagttca gtagagtttc ttccatcttc ttggtgctgg gaagccatat atgtgtctt tactcaagct aagggttata agcttatgtg ttgaatttgc tacatctata tttcacatat tctcacaata agagaatttt gaaatagaaa tatcatagaa catttaagaa agtttagtat aaataatatt ttgtgtgttt taatccctt gaagggatct atccaaagaa aatattttac actgagctc ttcc tacacg	120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560 1620 1680 1740 1800 1844
35	tctcagaac agatcctgtg ttagtctttg aaaatagctc attttttaaa tgcagttag tagatgttagc atacatatga tgtataatga cgtgttattat gttaacaatg tctgcagatt ttgttagaat acaaaaacatg gccttttta taagcaaaac gggccaatga ctagaataaac acataggcga atctgtgaat atgtattata agcagcattc cagaaaagta gttgggtaaa taatttcaa gtcaaaaagg gatatggaaa ggaattatg agtaacctt attttttaag ccttgctttt aaattaaacg ctacagccat ttaagcctt aggataataa agcttgagag taataatgtt agtttagcaa agtttagat gtatcactt atgcattgtc ccatgatagt aatgcagctc ttcgagtcat ttctggtcat tcaagatatt caccctttt cccatagaaa	
40	gcacccttacc tcacctgtt actgacattt tcttagctga tcacaagatc attatcagcc tccattattt cttactgtat ataaaataca gagttttata tttcccttcc ttctgttttcc accatattca aaacctaaat ttgttttgc agatggatg caaagtaatc aagtgttgc gtttcacct agaagggtgt ggtcctgaag gaaagaggc cctaaatatc ccccaccctg ggtgtccctc ctccctgtt accctgacta ccagaagtca ggtgcttagag cagctggaga agtgcagcag cctgtgttcc cacagatggg ggtgctgtg caacaaggct tcaatgtgc ccatctttagg gggagaagct agatcctgtg cagcagcctg gtaagtcctg aggaggttcc attgtcttcc ctgctgtgt cctttgttc tcaacggggc tgcgttaca gtctagagca catgcagcta acttgtgcct ctgcttatgc atgagggta aattaacaac cataaccttc atttgaagtt caaagggtgtt caaaggatcc tcaaagcatt ttaaccttgc cgcttaaaac	
45	ccaaatttacc gtgaaatggg aattttgtg cattgttaaa ctgtgttggaa aaccatgctt tagtaataaa ggttatataa gagagaatt gaaattaaat gtgttttaa attcaaaaa aaaatcaatc tttaggtatga cttaaaaaatt gatttgcatt gtaaaatgtt tctgcatttt ttacacaaaa ctgttttaa gcataaaaatt taaaactgt actactgtat gtattataca ttttgaacca tatgttattaa accataaaca gtataatgtt gttataataa aacaggcaat	
50	aaatttataa ataaaagctg aaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaaa	
55		
60		

<210> 89

<211> 523

65 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(523)
 5 <223> n = A,T,C o G

<400> 89

10	tttttttttt ttttttagt caatccacat ttattgatca cttatttatgt accaggcact gggataaaaga tgactgttag tcactcacag taaggaagaa aactagcaaa taagacgatt acaatatgat gtagaaaaatg ctaagccaga gatataaaaa ggtccttattg ggtccttctg tcaccttgc tttccacatc cctacccttc acaggccttc cctccagctt cctgcccccg ctccccactg cagatcccct gggattttgc ctagagctaa acgagganat gggccccctg 15 gccctggcat gacttgaacc caaccacaga ctgggaaaagg gagccttgc anagtggatc actttgatna gaaaacacat agggaaattga agagaaaantc cccaaatggc caccctgtct ggtgctcaag aaaagttgc agaatggata aatgaaggat caagggaaatt aatanatgaa taattgaatg gtggctcaat aagaatgact ncnttgaatg acc	60 120 180 240 300 360 420 480 523
----	--	--

20 <210> 90
 <211> 604
 <212> DNA
 25 <213> *Homo sapien*

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(604)
 30 <223> n = A,T,C o G

<400> 90

35	ccagtgtgg ggaatgcaaa gattaccccg gaagctttcg agaagctggg attccctgca gcaaaggaaa tagccaatat gtgtcggttc tatgaaatga agccagaccg agatgtcaat ctcacccacc aactaaatcc caaagtcaaa agcttcagcc agtttatctc agagaaccag gggagccttc aaggcatgt agaaaatcag ctgttcagat aggccctctgc accacacagc ctcttcctc tctgatcctt ttcctctta cggcacaaca ttcatgtttg acagaacatg 40 ctggaatgca attgttgca acaccgaagg atttcctgcg gtcgcctctt cagtaggaag cactgcattg gtgataggac acggttaattt gattcacatt taacttgcta gtttagtgata aggggtggta cacctgttg gtaaaatgag aagcctcgga aacttgggag cttctctcct accactaatg gggagggcag attattactg ggatttctcc tggggtgaat taatttcaag 45 ccctaattgc taaaattccc ctnggcaggc tccagtttc tcaactgcatt tgcaaaattc cccc	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 604
----	---	--

<210> 91
 <211> 858
 50 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(858)
 55 <223> n = A,T,C o G

<400> 91

60	tttttttttt tttttttta tgattattat ttttttatt gatcttaca tcctcagtgt tggcagagtt tctgatgctt aataaaacatt tggctgtatc agataagtgg aaaaaattgt 65 catttcctta ttcaagccat gctttctgt gatattctga tccttagttga acatacagaa	60 120 180
----	--	------------------

ES 2 308 976 T3

ES 2 308 976 T3

<210> 94
 <211> 620
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (1)...(620)
 <223> n = A,T,C o G

 <400> 94
 15 actagtcaaa aatgctaaaa taatttggga gaaaatatcc tttaagtagt gttatagttt 60
 catgtttatc ttttattatg ttttgtgaag ttgtgtctt tcactaatta cctatactat 120
 gccaatatcc ccttatatct atccataaca ttatactac atttgtaana naatatgcac 180
 gtgaaactta acactttata aggtaaaaat gaggttcca anatttaata atctgatcaa 240
 20 gttcttgta ttccaaata gaatggacct ggtctgttaa gggctaagga gaagaggaag 300
 ataaggtaa aagttgttaa tgaccaaaca ttctaaaaga aatgcaaaaa aaaagtttat 360
 tttcaagcct tcgaactatt taaggaaagc aaaatcattt cctaaatgca ttcattttgt 420
 gagaatttct cattaatatac ctgaatcatt catttcacta aggctcatgt tnactccgat 480
 25 atgtctctaa gaaagtacta tttcatggtc caaacctggt tgccatantt gggtaaaggc 540
 tttcccttaa gtgtgaaant atttaaaatg aaattttcct cttttaaaaa attcttana 600
 agggttaagg gtgttggga 620

 <210> 95
 30 <211> 470
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

 35 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(470)
 40 <223> n = A,T,C o G

 <400> 95

 45 ctcgaccttc tctgcacagc ggatgaaccc tgagcagctg aagaccagaa aagccactat 60
 nactttntgc ttaattcang agcttacang attcttcaaa gagtgngtcc agcatcctt 120
 gaaacatgag ttcttaccag cagaagcaga ccttacccc accacccctcag cttcaacagc 180
 agcaggtgaa acaacccatc cagcctccac ctnaggaaat atttggcccc acaaccaagg 240
 agccatgcca ctcaaagggtt ccacaacctg naaacacaaa nattccagag ccaggctgtt 300
 50 ccaaggtccc tgagccaggg ctgtaccaan gtcctgagc caggttgtaa caangtccct 360
 gagccaggat gtaccaaggt ccctgancca gggtgtccaa ggccctgag ccaggctaca 420
 ccaaggccct gngccaggca gcatcaangt ccctgaccaa ggcttatcaa 470

 <210> 96
 55 <211> 660
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

 60 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(660)
 <223> n = A,T,C o G
 65

ES 2 308 976 T3

<400> 96

tttttttttt	tttttttttt	ggaattaaaa	gcaatataat	gagggcagag	caggaaacat	60
gcatttcctt	tcattcgaaat	cttcagatga	accctgagca	gccgaagacc	agaaaagcca	120
tgaagacttt	ctgtttaatt	caggggctta	caggattctt	cagagtgtgt	gtgaacaaaa	180
gctttatagt	acgtatTTT	aggatacaaa	taagagagag	actatggctt	ggggtgagaa	240
tgtactgatt	acaaggctta	cagacaattt	agacacagaa	acagatggga	agagggtgnc	300
cagcatctgg	nggttggctt	ctcaagggt	tgtctgtgca	ccaaattact	tctgcttggm	360
cttctgtga	gctgggctg	gagtgaccgt	tgaaggacat	ggctctggta	cctttgtgt	420
gcctgncaca	ggaactttgg	tgtatccctg	ctcaggaact	ttgatggcac	ctggctcagg	480
aaaccttgatg	aaggcttggt	caagggacct	tgtatgttgc	tggctcaggg	accttgggn	540
ancctgggct	canggacett	tgnncncaacc	ttggcttcaa	gggacccttg	gnacatctg	600
gcnnagggac	ccttgggncc	aaccctggc	ttnagggacc	cttggntnc	nanccttggc	660

<210> 97

<211> 441

<Z1Z> DNA

-220-

<221> característica misc

25 <222> (1) (411)

<223> $n = \Lambda T C \circ G$

<400> 97

30

gggaccatac anagtattcc tctttcaca ccaggaccag ccactgtgc agcatgagtt	60
cccagcagca gaageagccc tgcatcccac ccctcagct tcagcagcag caggtgaaac	120
agccttgcca gctccaccc ttaggaaccat gcatccccaa aaccaaggag ccctgccacc	180
ccaaggtgcc tgagccctgc caccggaaag tgccctgagcc ctgccagccc aaggttccag	240
agccatgcca ccccaagggtg cctgaggccct gcccttcaat agtcactcca gcaccagccc	300
agcagaanac caagcagaag taatgtggtc cacagccatg cccttgagga gcccggccacc	360
agatgctgaa tcccttatcc cattctgtgt atgagtccta ttgccttgc aattagcatt	420
ctgtctcccc caaaaaaaaaa a	441

40 <210> 98

<211> 600

<212> DNA

45 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica_misc

50 <222> (1) ... (600)

<223> n = A,T,C o G

<400> 98

55

gtatttcctc	cttcacacca	ggaccagcca	ctgttgcagc	atgagttccc	agcagcagaa	60
gcagccctgc	atcccccccc	ctcagttca	gcagcagcag	gtgaaaacagc	cttgccagcc	120
tccaccttag	gaaccatgca	tccccaaac	caaggagccc	tgccacccc	aggtgcctga	180
gccctgcccac	ccccaaagtgc	ctgagccctg	ccagcccaag	gttccagagc	catgccaccc	240
caaggtgcct	gagccctgcc	cttcaatagt	cactccagca	ccagccccagc	agaanaccaa	300
gcagaagtaa	tgtggtccac	agccatccc	ttgaggagcc	ggccaccana	tgtctgaatcc	360
cctatcccat	tctgtgtatg	agtcccat	gccttgcaat	tagcattctg	tctcccccaa	420
aaaagaatgt	gctatgaagc	tttctttct	acacactctg	agtctctgaa	tgaagctgaa	480
ggtcttaant	acaganctag	ttttcagctg	ctcagaattc	tctgaagaaa	agatttaaga	540
tqaaaqqcaa	atqattcaqc	tccttattac	cccattaaat	tcncttcaa	ttccaaaaaaaa	600

ES 2 308 976 T3

<210> 99
 <211> 667
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (1)...(667)
 <223> n = A,T,C o G

 <400> 99
 15 actagtgact gagttcctgg caaagaaaatt tgacctggac cagttgataa ctcatgtttt 60
 accatttaaa aaaatcagtg aaggatttga gctgctcaat tcaggacaaa gcattcgaac 120
 ggtcctgacg tttttagatc caaagtggca ggaggtctgt gttgtcatgg tgaactggag 180
 tttcttctgt gagagttccc tcatctgaaa tcatgtatct gtctcacaaa tacaagcata 240
 20 agtagaagat ttgttgaaga catagaaccc ttataaagaa ttattaacct ttataaacat 300
 ttaaagtctt gtgagcacct gggatttagt ataataacaa tttttnatatt tttgatttac 360
 atttttaag gctataattt gatcttttaa gaaaacatac cttggatttc tatgttggaa 420
 tggagatttt taagagtttt aaccagctgc tgcaagatata ttactcaaaa cagatatagc 480
 25 gtataaagat atagtaaatg catctcctag agtaataattc acttaacaca ttggaaacta 540
 ttatTTTTta gatttgaata tnaatgttat tttttaaaca cttgttatga gttacttggg 600
 attacatttt gaaatcagtt cattccatga tgcanattac tgggattaga ttaagaaaga 660
 cgaaaaa 667

 30 <210> 100
 <211> 583
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*
 35 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(583)
 40 <223> n = A,T,C o G

 <400> 100
 45 gttttggttt taagatgate acagtcatgt tacactgate taaaggacat atatataacc 60
 ctttaaaaaa aaaatcactg cctcattttt atttcaagat gaatttctat acagactaga 120
 tgttttctg aagatcaatt agacattttg aaaatgattt aaagtgtttt ccttaatgtt 180
 ctctgaaaac aagtttcttt tttttttata accaaaaaaag tgccctttt gtcactggat 240
 tctcctagca ttcatgattt ttttttata caatgaaatt aaaattgcta aaatcatgga 300
 50 ctggctttt ggttggattt caggttaagat gtgtttaagg ccagagctt tctcagtatt 360
 tgatTTTTTt ccccaatatt tgatTTTTta aaaatataca catnggtgct gcatttat 420
 ctgctggttt aaaattctgt catatTCAC ttctagcctt tttagttatgg caaatcatat 480
 tttactttta cttaaagcat ttggtnattt ggantatctg gttctannct aaaaaaanta 540
 attctatnaa ttgaantttt ggtactcnnc catatttgga tcc 583
 55
 <210> 101
 <211> 592
 <212> DNA
 60 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> característica_misc
 65 <222> (1)...(592)
 <223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 101

	gtggagacgt acaaagagca gccgctcaag acacctggga agaaaaagaa aggcaagccc	60
	ggaaaacgca aggagcagga aaagaaaaaa cggcgaactc gctctgcctg gtagactct	120
5	ggagtgactg ggagtgggcct agaaggggac cacctgtctg acacccac aacgtcgctg	180
	gagctcgatt cacggaggca ttgaaattt cagcaganac cttccaagga catattgcag	240
	gattctgtaa tagtgaacat atggaaagta ttagaaatat ttattgtctg taaatactgt	300
	aatgcattt gaataaaaact gtctccccca ttgctctatg aaactgcaca ttggcatcg	360
10	tgaatattt ttttttgc aaggctaattt caattattat tatcacattt accataattt	420
	attttgtcca ttgatgtatt tattttgtaa atgtatctt gtcgtctga atttctat	480
	tttttgtaca taatgcntt anatatacet atcaagttt tgataaaatg acncaatgaa	540
	tgncncnan ttggnggtt aatttaatga atgcctaattt ttattatccc aa	592

15 <210> 102

<211> 587

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

20

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(587)

25 <223> n = A,T,C o G

<400> 102

30	cgtcctaagc acttagacta catcagggaa gaacacagac cacatccctg tcctcatg	60
	gcttatgttt tctgaaagaa agtggagacc nagtccttgg cttagggct cccggctgg	120
	gggctgtca ntccggcgtca ggcgggaagg gaaatgcacc gtcgtatgtg aacttacagc	180
	ccaggcggat gccccttccc ttagcaacta ctggcctcct gcattccctc gcctcatgtt	240
	cctcccacct tcaaanaatg aanaacccca tggggccage cccttgcctt ggggaaccaa	300
35	ggcagccttc caaaaactca gggctgaagc anactattag ggcaggggct gactttgggt	360
	gacactgccc attccctctc agggcagctc angtcacccn ggntcttga acccagcctg	420
	ttcccttggaa aaaggcgtttt actgaaaagg gcttttctta naaaaagaaa aaccaggaa	480
	cttgccttggaa gcttcnnntt taccaaaacn ncttctcnng gatttttaat tccccatnng	540
	gcctccactt accngggcn atgccccaaa attaanaatt tcccatc	587

40

<210> 103

<211> 496

<212> DNA

45 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica_misc

50

<222> (1)...(496)

<223> n = A,T,C o G

55 <400> 103

	anaggactgg ccctacntgc tctctctcgat cttacctatc aatgcaccaac atggcagaac	60
	ctgcancct tggncactgc anatgaaac ctctcgtgt ctgcacatca ccctaccct	120
	gccccgggtc tccaccacaa ccacttgcac tctgtggtcc ctgnanggtg gnttctctg	180
60	actggcagga tggaccttan ccnacatatac cctctgttcc ctctgtctnag anaaagaatt	240
	cccttaacat gatataatcc acccatgcaa ntngctactg gcccagctac catttacca	300
	ttgcctacag aatttcatcc agtctacact ttggcattct ctctggcgat agagtgtggc	360
	tgggctgacc gcaaaaagggtt ctttacacac tggccccac cctcaaccgt tgacncatca	420
	gangcttgc tccctcttctt gattnncccc catgttggat atcagggtgc tcnaggatt	480
65	ggaaaagaaa caaaaac	496

ES 2 308 976 T3

<210> 104
 <211> 575
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapien*

<220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (1)...(575)
 <223> n = A,T,C o G

<400> 104
 15 gcacctgctc tcaatccnnnc tctcaccatg atcctccggcc tgcanaaaact cctctgccaa 60
 ctatggangt ggttcnggg gtggctctg ccaactggga agaagccgtg gtgtctctac 120
 ctgttcaact cngtttgtt ctgggggatc aactnggggc tatggaagcg gctnaactgt 180
 tggtttgggt gaagggtctgg taattggctt tgggaagtnng cttatngaag ttggcctngg 240
 20 gaagttgcta ttgaaaagtng ccntggaagt ngntttggtg gggggttttg ctgggtggcct 300
 ttgttnaatt tgggtgttt gttaatggcg gcccctcnc ctggcaatg aaaaaaatca 360
 ccnatgengn aaacctcnac nnaacagcct gggcttccct cacctcgaaa aaagttgctc 420
 cccccccaaa aaagncaan cccctcaann tggaangttg aaaaaatctt cgaatgggga 480
 25 ncccnaaaac aaaaancccc ccnttcccn gnaanggggg aaataccncc cccccactta 540
 cnaaaaccct nttaaaaaac cccccgggaa aaaaa 575

<210> 105
 <211> 619
 30 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(619)
 <223> n = A,T,C o G

<400> 105
 40 cactagtagg atagaaaacac tgtgtcccgaa gagtaaggag agaagctact attgattaga 60
 gccttaaccca ggttaactgc aagaagaggc gggatacttt cagctttcca tgtaactgt 120
 tgcataaaagc caatgttagtc cagttctaa gatcatgttc caagctaact gaatcccact 180
 tcaatacacaca ctcatgaact octgatggaa caataacagg cccaaagcctg tggtatgtat 240
 tgcacacttg cttagactcan aaaaaataact acttcataa atgggtggga gtatTTgggt 300
 gacaacctac tttgttttgc tgagtgaagg aatgatattc atatattcat ttattccatg 360
 gacatTTtagt tagtgcTTTT tatataccag gcatgatgct gagtgcacact cttgtgtata 420
 45 tttccaaatt tttgtacagt cgctgcacat attgaaatc atatattaag acttccaaaa 480
 aatgaagtcc ctggTTTTC atggcaaccc gatcagtaaa ggattcnct ctgtttggta 540
 cttaaaaacat ctactatatn gttnanatga aattcctttt ccccnccctcc cgaaaaaana 600
 aagtgggtggg gaaaaaaaaaaaa 619

55 <210> 106
 <211> 506
 <212> DNA
 60 <213> *Homo sapien*

<220>
 <221> característica_misc
 65 <222> (1)...(506)
 <223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 106

	cattggtnct ttcatttgct ntggaagtgt nnatctctaa cagtggacaa agtcccngt	60
	gccttaaact ctgtacact tttgggaant gaaaantnng tantatgata gtttattctg	120
5	angtanagat gttctggata ccattanatn tgccccngt gtcagaggct catattgtgt	180
	tatgtaaaatg gtatntcatt cgctactatn antcaatnng aaatanggtc tttgggttat	240
	gaatantnng cagcncancnct nanangctgt ctgtngtatt cattgtggtc atagcacctc	300
	acancattgt aacctcnatc nagtgagaca nactagnaan ttccctagtga tggctcanga	360
10	ttccaaatgg nctcatntcn aatgttaaa agttantaa gtgtaaagaaa tacagactgg	420
	atgttccacc aactagtacc tgtaatgacn ggctgtccc aacacatctc cctttccat	480
	gactgtggta ncccgcatcg gaaaaa	506

<210> 107

15 <211> 452

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

20 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(452)

25 <223> n = A,T,C o G

<400> 107

	gttgagtcgt tactaaacag taagatatct caatgaacca taaaattcaac tttgtaaaaaa	60
30	tcttttgaag catagataat attgttttgtt aaatgtttct tttgttttgtt aaatgtttct	120
	ttttaaagacc ctccctattct ataaaactct gcattgttagag gcttgtttac ctttctctct	180
	ctaagggtta caataggagt ggtgatttga aaaatataaa attatgagat tggttttct	240
	gtggcataaaa ttgcattcaact gtatcatttt ctttttaac cggttaagant ttcagtttgt	300
	tggaaagtaa ctgtganaac ccagtttccc gtccatctcc ctttagggact acccatagaa	360
35	catgaaaagg tccccacnga agcaagaaga taagtcttc atggctgctg gttgcttaaa	420
	ccactttaaa accaaaaaaat tcccccttggaa aa	452

<210> 108

40 <211> 502

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

45 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(502)

<223> n = A,T,C o G

50

<400> 108

	atcttcttcc cttaatttagt ntattttat ntattaaatt ttattgcattg tcctggcaaa	60
	caaaaagaga ttgttagattt gcttctggct ccccaaagc ccataacaga aagtaccaca	120
55	agaccncaac tgaagcttaa aaaatctatc acatgtataa taccttngaa agaacattaa	180
	tanagcatat aaaactttta acatntgctt aatgttgtnc aattataaaa ntaatngaaa	240
	aaaatgtccc tttaacatnc aatatcccac atagtttat ttnagggat taccnngnaa	300
	naaaaaaaaagg gtagaaggga tttaatgaaa actctgctt ccattttgtt ttaaaaacgt	360
60	ctccagaaca aaaacttntc aanttttca gctaaccgca tttgagctna gcccaactcaa	420
	aaactccatt agncccaatt tctaanggtc tetanagctt actaancctt ttgaccctt	480
	accctggnta ctccctggccct ca	502

<210> 109

65 <211> 1308

<212> DNA

ES 2 308 976 T3

<213> *Homo sapien*

<400> 109

5	acccgaggtc tcgctaaaat catcatggat tcacttggcg ccgtcagcac tcgacttggg	60
	tttgatctt tcaaagagct gaagaaaaca aatgatggca acatcttctt ttcccctgtg	120
	ggcatcttga ctgcaattgg catggctctc ctggggaccc gaggagccac cgcttccag	180
10	ttggaggagg tgttcactc tgaaaaagag acgaagagct caagaataaa ggctgaagaa	240
	aaagagggtga ttgagaacac agaaggagta catcaacaat tccaaaagtt tttgactgaa	300
	ataagcaaac tcactaatga ttatgaactg aacataacca acaggctgtt tggagaaaaa	360
	acataacctt tccttcaaaa atacttagat tatgtgaaa aatattatca tgcacatctcg	420
	gaacctgttg attttgtaaa tgcagccat gaaagtgcga agaagattaa ttccctgggtt	480
15	gaaagcaaaa caaatgaaaa aatcaaggac ttgttccag atggctctat tagtagctct	540
	accaagctgg tgctgggtgaa catggtttat tttaaagggc aatgggacag ggagttaag	600
	aaagaaaata ctaaggaaga gaaatttgg atgaataaga gcacaagtaa atctgtacag	660
	atgatgacac agagccattc ctttagctc actttcctgg aggacttgcg ggccaaaatt	720
20	ctagggatc catataaaaa caacgaccta agcatgttg tgctctgcc caacgacatc	780
	gatggccctgg agaagataat agataaaata agtcctgaga aattggtaga gtggactagt	840
	ccagggcata tggaaagaaag aaaggtgaat ctgcacttgc cccgggttga ggtggaggac	900
	agttacgatc tagaggcggt cctggctgcc atggggatgg gcgatgcctt cagtgagcac	960
	aaagccgact actcgggaat gtcgtcagge tccgggttgc acgcccagaa gttccctgcac	1020
25	agttcccttg tggcagtaac tgaggaaggc accegaggctg cagctgccac tggcataggc	1080
	tttactgtca catccgcccc aggtcatgaa aatgttcaact gcaatcatcc cttectgttc	1140
	ttcattcaggc acaatgaatc caacagcatc ctcttctcg gcagattttc ttctccttaa	1200
	gatgatcggtt gccatggcat tgctgcttt agaaaaaaac aactaccagt gttactcata	1260
	tgattatgaa aatcgccat tcttttaat ggtggctcac ttgcattt	1308

30

<210> 110

<211> 391

35 <212> PRT

<213> *Homo sapien*

<400> 110

40	Met Asp Ser Leu Gly Ala Val Ser Thr Arg Leu Gly Phe Asp Leu Phe	
	1 5 10 15	
	Lys Glu Leu Lys Lys Thr Asn Asp Gly Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val	
45	20 25 30	
	Gly Ile Leu Thr Ala Ile Gly Met Val Leu Leu Gly Thr Arg Gly Ala	
	35 40 45	
	Thr Ala Ser Gln Leu Glu Glu Val Phe His Ser Glu Lys Glu Thr Lys	
50	50 55 60	
	Ser Ser Arg Ile Lys Ala Glu Glu Lys Glu Val Ile Glu Asn Thr Glu	
	65 70 75 80	
	Ala Val His Gln Gln Phe Gln Lys Phe Leu Thr Glu Ile Ser Lys Leu	
	85 90 95	
55	Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Asn Ile Thr Asn Arg Leu Phe Gly Glu Lys	
	100 105 110	
	Thr Tyr Leu Phe Leu Gln Lys Tyr Leu Asp Tyr Val Glu Lys Tyr Tyr	
	115 120 125	
60	His Ala Ser Leu Glu Pro Val Asp Phe Val Asn Ala Ala Asp Glu Ser	
	130 135 140	
	Arg Lys Lys Ile Asn Ser Trp Val Glu Ser Lys Thr Asn Glu Lys Ile	
	145 150 155 160	
65	Lys Asp Leu Phe Pro Asp Gly Ser Ile Ser Ser Ser Thr Lys Leu Val	
	165 170 175	

ES 2 308 976 T3

	Leu Val Asn Met Val Tyr Phe Lys Gly Gln Trp Asp Arg Glu Phe Lys		
	180	185	190
5	Lys Glu Asn Thr Lys Glu Glu Lys Phe Trp Met Asn Lys Ser Thr Ser		
	195	200	205
	Lys Ser Val Gln Met Met Thr Gln Ser His Ser Phe Ser Phe Thr Phe		
	210	215	220
10	Leu Glu Asp Leu Gln Ala Lys Ile Leu Gly Ile Pro Tyr Lys Asn Asn		
	225	230	235
	Asp Leu Ser Met Phe Val Leu Leu Pro Asn Asp Ile Asp Gly Leu Glu		
	245	250	255
	Lys Ile Ile Asp Lys Ile Ser Pro Glu Lys Leu Val Glu Trp Thr Ser		
	260	265	270
15	Pro Gly His Met Glu Glu Arg Lys Val Asn Leu His Leu Pro Arg Phe		
	275	280	285
	Glu Val Glu Asp Ser Tyr Asp Leu Glu Ala Val Leu Ala Ala Met Gly		
	290	295	300
20	Met Gly Asp Ala Phe Ser Glu His Lys Ala Asp Tyr Ser Gly Met Ser		
	305	310	315
	Ser Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Gln Lys Phe Leu His Ser Ser Phe Val		
	325	330	335
25	Ala Val Thr Glu Gly Thr Glu Ala Ala Ala Ala Thr Gly Ile Gly		
	340	345	350
	Phe Thr Val Thr Ser Ala Pro Gly His Glu Asn Val His Cys Asn His		
	355	360	365
30	Pro Phe Leu Phe Phe Ile Arg His Asn Glu Ser Asn Ser Ile Leu Phe		
	370	375	380
	Phe Gly Arg Phe Ser Ser Pro		
	385	390	
35	<210> 111		
	<211> 1419		
	<212> DNA		
40	<213> <i>Homo sapien</i>		
	<400> 111		

45	ggagaactat aaattaagga tcccagctac ttaattgact tatgcttcct agttcggtgc	60
	ccagccacca ccgtctctcc aaaaacccga ggtctcgcta aaatcatcat ggattcactt	120
	ggcgccgtca gcactcgact tgggttgat ctttcaaag agctgaagaa aacaaatgat	180
50	ggcaacatct tctttcccc tggggcattc ttgactgcaa ttggcatggt cctcctgggg	240
	acccgaggag ccaccgcttc ccagttggag gaggtgtttc actctgaaaa agagacgaag	300
	agctcaagaa taaaaggctga agaaaaagag gtggtaagaa taaaggctga aggaaaagag	360
	attgagaaca cagaagcagt acatcaacaa ttccaaaagt tttgactga ataagcaaa	420
	ctcactaatg attatgaact gaacataacc aacaggctgt ttggagaaaa aacatacaccc	480
55	ttccttcaaa aatacttaga ttatgtgaa aaatattatc atgcacatctt ggaacctgtt	540
	gattttgtaa atgcagccga tgaaagtcga aagaagatta attccctgggt tgaaagcaaa	600
	acaaatgaaa aatcaaggg cttgtccca gatggctcta ttagtagctc tccaagctg	660
	gtgctggtga acatggtttta ttttaaaggg caatggaca gggagttaa gaaagaaaaat	720
	actaaggaag agaaaatttg gatgaataag agcacaagta aatctgtaca gatgatgaca	780
60	cagagccatt ccttagctt cacttccgt gaggacttgc aggccaaaat tctagggatt	840
	ccatataaaa acaacgaccc aagcatgttt gtgcttctgc ccaacgacat cgatggcctg	900
	gagaagataa tagataaaaat aagtccgtgaa aaattggtag agtggacttag tccagggcat	960
	atgaaagaaa gaaaagggtgaa tctgcacttg cccccggttt aggtggagga cagttacgat	1020
	ctagaggcgg tcctggctgc catggggatg ggcatgcct tcagtgagca caaagccgac	1080
65	tactcgggaa tgcgtcagg ctccgggttg taaccccaga agttcctgca cagttccctt	1140
	gtggcagtaa ctgaggaagg caccgaggct gcagctgcca ctggcatagg ctttactgtc	1200

ES 2 308 976 T3

acatccgccc caggcatga aaatgttac tgcaatcatc ctttcctgtt cttcatcagg 1260
 cacaatgaat ccaacagcat cctcttcttc ggcagattt ctttcctta agatgatcg 1320
 tgccatggca ttgctgctt tagaaaaaa caactaccag ttttactcat atgattatga 1380
 5 aaatcgcca ttctttaaa tggggctca cttgcattt 1419

<210> 112

<211> 400

10 <212> PRT

10 <213> *Homo sapien*

<400> 112

15	Met	Asp	Ser	Leu	Gly	Ala	Val	Ser	Thr	Arg	Leu	Gly	Phe	Asp	Leu	Phe
	1			5					10					15		
	Lys	Glu	Leu	Lys	Lys	Thr	Asn	Asp	Gly	Asn	Ile	Phe	Phe	Ser	Pro	Val
					20					25					30	
20	Gly	Ile	Leu	Thr	Ala	Ile	Gly	Met	Val	Leu	Leu	Gly	Thr	Arg	Gly	Ala
					35			40					45			
	Thr	Ala	Ser	Gln	Leu	Glu	Glu	Val	Phe	His	Ser	Glu	Lys	Glu	Thr	Lys
					50			55				60				
25	Ser	Ser	Arg	Ile	Lys	Ala	Glu	Glu	Lys	Glu	Val	Val	Arg	Ile	Lys	Ala
					65			70			75		80			
	Glu	Gly	Lys	Glu	Ile	Glu	Asn	Thr	Glu	Ala	Val	His	Gln	Gln	Phe	Gln
							85			90			95			
30	Lys	Phe	Leu	Thr	Glu	Ile	Ser	Lys	Leu	Thr	Asn	Asp	Tyr	Glu	Leu	Asn
							100			105			110			
	Ile	Thr	Asn	Arg	Leu	Phe	Gly	Glu	Lys	Thr	Tyr	Leu	Phe	Leu	Gln	Lys
							115			120			125			
35	Tyr	Leu	Asp	Tyr	Val	Glu	Lys	Tyr	Tyr	His	Ala	Ser	Leu	Glu	Pro	Val
							130			135			140			
	Asp	Phe	Val	Asn	Ala	Ala	Asp	Glu	Ser	Arg	Lys	Lys	Ile	Asn	Ser	Trp
							145			150			155			160
40	Val	Glu	Ser	Lys	Thr	Asn	Glu	Lys	Ile	Lys	Asp	Leu	Phe	Pro	Asp	Gly
							165			170			175			
	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Leu	Val	Leu	Val	Asn	Met	Val	Tyr	Phe
							180			185			190			
45	Lys	Gly	Gln	Trp	Asp	Arg	Glu	Phe	Lys	Lys	Glu	Asn	Thr	Lys	Glu	Glu
							195			200			205			
	Lys	Phe	Trp	Met	Asn	Lys	Ser	Thr	Ser	Lys	Ser	Val	Gln	Met	Met	Thr
							210			215			220			
50	Gln	Ser	His	Ser	Phe	Ser	Phe	Thr	Phe	Leu	Glu	Asp	Leu	Gln	Ala	Lys
							225			230			235			240
	Ile	Leu	Gly	Ile	Pro	Tyr	Lys	Asn	Asn	Asp	Leu	Ser	Met	Phe	Val	Leu
							245			250			255			
55	Leu	Pro	Asn	Asp	Ile	Asp	Gly	Leu	Glu	Lys	Ile	Ile	Asp	Lys	Ile	Ser
							260			265			270			
	Pro	Glu	Lys	Leu	Val	Glu	Trp	Thr	Ser	Pro	Gly	His	Met	Glu	Glu	Arg
							275			280			285			
60	Lys	Val	Asn	Leu	His	Leu	Pro	Arg	Phe	Glu	Val	Glu	Asp	Ser	Tyr	Asp
							290			295			300			
	Leu	Glu	Ala	Val	Leu	Ala	Ala	Met	Gly	Met	Gly	Asp	Ala	Phe	Ser	Glu
							305			310			315			320
65	His	Lys	Ala	Asp	Tyr	Ser	Gly	Met	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ala
							325			330			335			
	Gln	Lys	Phe	Leu	His	Ser	Ser	Phe	Val	Ala	Val	Thr	Glu	Glu	Gly	Thr
							340			345			350			

ES 2 308 976 T3

Glu Ala Ala Ala Ala Thr Gly Ile Gly Phe Thr Val Thr Ser Ala Pro			
355	360	365	
Gly His Glu Asn Val His Cys Asn His Pro Phe Leu Phe Phe Ile Arg			
370	375	380	
5 His Asn Glu Ser Asn Ser Ile Leu Phe Phe Gly Arg Phe Ser Ser Pro			
385	390	395	400

15 <210> 113

10 <211> 957

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

15 <400> 113

ctcgaccttc tetgcacagg ggatgaaccc tgagcagctg aagaccagaa aagccactat	60
gactttctgc ttaattcagg agcttacagg attcttcaaa gagtgtgtcc agcatacctt	120
gaaacatgag ttcttaccag cagaagcaga ctttacccc accaccttag cttcaacagc	180
20 agcagggtgaa acaaccacgc cagcctccac ctcaggaaat atttggccc acaaccaagg	240
agccatgccca ctcaaagggt ccacaacctg gaaacacaaa gattccagag ccaggctgt	300
ccaagggtccc tgagccaggc tgtaccaagg tccctgagcc aggttgtacc aaggtccctg	360
agccaggatg tbeccaaggc cctgagccag gttgtaccaa ggtccctgag ccaggctaca	420
ccaagggtccc tgagccaggc agcatcaagg tccctgacca aggcttcate aagttccctg	480
25 agccagggtgc catcaaagggt cctgagcaag gatacaccaa agttctgtg ccaggctaca	540
caaagggtacc agagccatgt cttcaacgg tcactccagg cccagctcag cagaagacca	600
agcagaagta atttggtgca cagacaagcc cttgagaagc caaccaccag atgctggaca	660
ccctttcccc atctgtttt gtgtttaat tgtctgtaga ctttgcatac agtacattt	720
30 caccacaagg catagtctct ctcttattt gatacataaa atacgtact ataaagctt	780
tgttcacaca cactctgaag aatcctgtaa gcccctgaat taagcagaaa gtcttcatgg	840
ctttctgtt cttcggctgc tcagggttca tctgaagatt cgaatgaaaa gaaatgcatt	900
tttcctgttc tgccttcatt aaattgcttt taattccaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	957

35 <210> 114

<211> 161

<212> PRT

40 <213> *Homo sapien*

<400> 114

Met Ser Ser Tyr Gln Gln Lys Gln Thr Phe Thr Pro Pro Pro Gln Leu			
45 1 5 10 15			
Gln Gln Gln Gln Val Lys Gln Pro Ser Gln Pro Pro Pro Gln Glu Ile			
20 25 30			
Phe Val Pro Thr Thr Lys Glu Pro Cys His Ser Lys Val Pro Gln Pro			
35 40 45			
50 Gly Asn Thr Lys Ile Pro Glu Pro Gly Cys Thr Lys Val Pro Glu Pro			
55 55 60			
Gly Cys Thr Lys Val Pro Glu Pro Gly Cys Thr Lys Val Pro Glu Pro			
65 70 75 80			
55 Gly Cys Thr Lys Val Pro Glu Pro Gly Cys Thr Lys Val Pro Glu Pro			
85 90 95			
Gly Tyr Thr Lys Val Pro Glu Pro Gly Ser Ile Lys Val Pro Asp Gln			
100 105 110			
60 Gly Phe Ile Lys Phe Pro Glu Pro Gly Ala Ile Lys Val Pro Glu Gln			
115 120 125			
Gly Tyr Thr Lys Val Pro Val Pro Gly Tyr Thr Lys Val Pro Glu Pro			
130 135 140			
65 Cys Pro Ser Thr Val Thr Pro Gly Pro Ala Gln Gln Lys Thr Lys Gln			
145 150 155			
Lys			160

ES 2 308 976 T3

<210> 115
 <211> 506
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> característica_misc
 10 <222> (1)...(506)
 <223> n = A,T,C o G

 15 <400> 115

 cattggtnct ttcatttgct ntggaagtgt nnatctctaa cagtggacaa agttcccngt 60
 gccttaaact ctgtacact tttggaaant gaaaanttng tantatgata ggattattctg 120
 angtanagat gttctggata ccattanatn tgcccccnngt gtcagaggct catattgtgt 180
 20 tatgtaaaatg gtatntcatt cgctactatn antcaattna aaatanggtc tttgggttat 240
 gaatantnng cagcncancnct nanangctgt ctgttgtatt cattgtggtc atagcacctc 300
 acancattgt aacctcnatc nagtgagaca nactagnaan ttcccttagtga tggctcanga 360
 ttccaaatgg nctcatntcn aatgtttaaa agttanttaa gtgtaaagaaa tacagactgg 420
 25 atgttccacc aactagtacc tgtaatgacn ggcctgtccc aacacatctc cctttccat 480
 gactgtggta ncccgcatcg gaaaaaa 506

<210> 116
 30 <211> 3079
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

 35 <400> 116

 ggatccccgg gtttctaaa ccccccacag agtcctgccc aggccaaaga gcaaggaaaa 60
 ggtcaaaggg cagaaaaaat gctgagttag gaggagctat ggaaggataa acctggcctt 120
 40 aaagagggtca aagtggtttta tagggggcgc tgaggggcttc ccacattctc tggctaaac 180
 cttgcaggca gatctgcccgttgggtctg ggatactgtgt gccttcccta acaaaaaat 240
 tgtgcacaaa aggtgaaac tctatttcc ctctagcaca taaccaagaa tataaggcta 300
 cagattgcct ttcccgagg gaaaacctg cagcaacctg ctgcctggaa aagtgtaa 360
 45 gcagatcaact gggaaatcggttggccctgtgtggaca gcttccccaa gctccaagg 420
 caggtgctca gcatgtaccg tactggatg gttgtcaata ctctggcc tgtaagagtc 480
 ccaggacact gccatgccaa tgccccctca gttcctggca tcctttttgg gctgctcaca 540
 gccccagcct ctatggtaa gacatacttg ctgcgcgtt caccacttg ttgccaagag 600
 atcagtgcgc 50 ataggcaagg ttatttctaa ctgagcagag cctgccagga agaaagcg 660
 tgcacccac accactgtgc aggtgtgacc ggtgagctca cagctgcccc ccaggcatgc 720
 55 ccagccact taatcatcac agctcgacag ctctctcgcc cagcccagt ctggagg 780
 taaaaagggg catcaccgtt cctggtaac agagccacct tctgcgtct gctgagctct 840
 gttctctcca gcacctccca acccactagt gcctggttct ctgcctccac caggaaca 900
 ccaccatgtc 60 tgcaggctca agtgtgtctt ccggagcggg gggcagtcgt agttcagca 960
 cccgcctctgc catcaccctcg tctgtctccc gcaccagctt cacctccgtg tcccggtccg 1020
 ggggtggccgg tgggtggccg ttcggcaggg tcagccttcg ggggtgttgg ggggtgggtg 1080
 gctatggcag 65 cccggcctc tacaacctgg ggggtccaa gaggatatcc atcagcacta 1140
 gtgggtggcag cttcaggaac cggtttgggtg ctgggtctgg aggcggctat ggcttggag 1200
 gtgggtggccgg tagtgattt ggtttcgccg gtggagctgg tgggtggctt gggctcggtg 1260
 70 gcccggcgtt ctttggaggt ggcttcgggtg gcccggctt tccctgtctgc cctccctggag 1320
 gtatccaaga ggtcaactgtc aaccagagtc tccctgactcc cctcaacctg caaatcgacc 1380
 ccagcatcca gagggtgagg accgaggagc gcgagcagat caagaccctc aacaataagt 1440

ES 2 308 976 T3

	ttgcctcctt	catcgacaag	gtgcggttcc	ttaggcagca	gaacaagggtt	ctggaaacaa	1500
5	agtggaccct	gctgcaggag	cagggcacca	agactgttag	gcagaacctg	gagccgttgt	1560
	tcgagcagta	catcaacaac	ctcaggagc	agctggacag	catcgaaaa	gaacggggcc	1620
	gcctggactc	agagctgaga	aacatgcagg	acctgggtgg	agacttcaag	aacaagtatg	1680
	aggataaaat	caacaagcgt	accactgctg	agaatgagtt	tgtgtatctg	aagaaggatg	1740
10	tagatgtgc	ctacatgaac	aagggtggagc	tggaggccaa	ggttcatgca	ctgtatggatg	1800
	agattaactt	catgaagatg	ttctttatgt	cgagactgtc	ccagatgcag	acgcatgtct	1860
	ctgacaccc	agtggccctc	tccatggaca	acaacccgaa	cctggacctg	gatagcatca	1920
	tcgctgaggt	caaggccccag	tatgaggaga	ttgccaaccc	cagccggaca	gaagcccgagt	1980
	cctggtatca	gaccaagtat	gaggagctgc	acgacacagc	tggccggcat	ggcgatgacc	2040
15	tccgcaacac	caagcatgag	atctctgaga	tgaaccggat	gatccagagg	ctgagagccg	2100
	agattgacaa	tgtcaagaaa	cagtgcgca	atctgcagaa	cgccatttgcg	gatgccgagc	2160
	agcgtgggaa	gctggccctc	aaggatgcca	ggaacaagct	ggccgagctg	gaggaggccc	2220
	tgcagaaggc	caagcaggac	atggcccgcc	tgctgcgtga	gtaccaggag	ctcatgaaca	2280
	ccaagctggc	cctggacgtg	gagatgcaca	cttaccgcaa	gctgctggag	ggcgaggaat	2340
	gcagactcag	tggagaagga	gttggaccag	tcaacatctc	tgttgtcaca	agcagtgttt	2400
20	cctctggata	tggcagtggc	agtggctatg	gccccctgg	cggtggaggt	cttggccggcg	2460
	gcctcggtgg	aggcttgc	ggaggttagc	gttggagct	ctactccagc	agcagtgggg	2520
	gtgtcgccct	agggtgggg	ctcagttgtgg	ggggctctgg	tttcagtgca	agcagttagcc	2580
	gagggctggg	ggggggcttt	ggcagttggcg	ggggtagcag	ctccagcgtc	aaatttgc	2640
	ccaccaccc	ctccctccgg	aagagcttca	agagctaaga	acctgcgtca	agtcaactgccc	2700
25	ttccaagtgc	agcaacccag	cccatggaga	ttgcctcttc	taggcgttg	ctcaagccat	2760
	gttttatact	tttttggaga	gtagtcgtt	ccaagccaa	tgcagaacca	cattttttgg	2820
	ttcccaggag	agccccatc	ccagccctg	gtctccctg	ccgcaggatct	atattctgt	2880
	tcaaatcagc	cttcagggtt	cccacagcat	ggccctctgt	gacacgagaa	cccaaagttt	2940
30	tcccaaatact	aaatcatcaa	aacagaatcc	ccaccccaat	cccaaatttt	gttttgggttc	3000
	taactaccc	cagaatgtgt	tcaataaaat	gttttataat	ataagctgg	gtgcagaatt	3060
	gttttttttt	tctacccaa					3079

35 <210> 117
<211> 6921
<212> DNA
<213> *Homo sapiens*

40	<400> 117	
	gaattctgac tgcactca aaacttctat tccgatcaaa gctatctgtg actacagaca	60
	aattgagata accatttaca aagacgatga atgttttg gcgaataact ctcatcgac	120
45	taaatggaaag gtcatttagtc ctactggaa tgaggctatg gtcccatctg tgcgttcac	180
	cgttcctcca ccaaacaag aagcggtgga cttgcacaa agaattgagc aacagtatca	240
	gaatgtcctg actctttggc atgagttctca cataaaacatg aagagtgttag tatcctggca	300
	ttatctcatc aatgaaattt atagaattcg agctagcaat gtggcttcaa taaaagacaat	360
	gctacctggt gaacatcgc aagttctaag taatctacaa tctcggtttg aagattttct	420
50	ggaagatagc caggaatccc aagtctttc aggctcagat ataacacaac tggaaaagga	480
	ggtaatgtt tggaaatcgat attatcaaga acttcttaaa tctgcagaaaa gagaggagca	540
	agaggaatca gtttataatc tctacatctc tgaagttcga aacatttagac ttccggttttaga	600
	gaactgtgaa gateggctga ttagacagat tgcactccc ctggaaagag atgattttgc	660
55	tgaaaagtgtg ttccagaatca cagaacagga gaaactaaag aaagagctgg aacgactttaa	720
	agatgatttggaaacaatca caaataagt tgaggagttt ttcaagtcaag cagcagccctc	780
	ttccatcgatc cctaccctac gatcagagct taatgtggtc cttcagaaca tgaaccaagt	840
	ctattctatg tcttccactt acatagataa gtggaaaact gttaaacttgg tggaaaat	900
60	cactcaagct gcaaaagccc tcgtaaaact ctatggaaact aaactgtgtg aagaagaagc	960
	agttatacgat gacaagaata atattgagaa tctaataagt actttaaagc aatggagatc	1020
	tgaagttatcgat gaaaagagac aggtatccaa tgccttagag gatgagggtgc agaaagctaa	1080
	agccatcgat gatggaaatgt taaaacgtt aaaaacgtt gaccttgatt ttgactggca	1140
	caaagaaaaa gcaatcgatcaat tagttgaaaq gtggcaaaat gttcatgtgc aqattqacaa	1200

ES 2 308 976 T3

	caggttacgg gacttagagg gcattggcaa atcaactgaag tactacagag acacttacca	1260
	tccttttagat gattggatcc agcaggttga aactactcg agaaaagattc aggaaaatca	1320
	gcctgaaaat agtaaaaccc tagccacaca gttgaatcaa cagaagatgc tggtgtccga	1380
5	aatagaaaat aaacagagca aaatggacga gtgtcaaaaa tatgcagaac agtactcgc	1440
	tacagtgaag gactatgaat tacaacaat gacctaccgg gccatggtag attcacaaca	1500
	aaaatctcca gtgaaacgcc gaagaatgca gagttcagca gatctcatta ttcaagagtt	1560
	catggaccta aggactcgat atactgcct ggtcactctc atgacacaat atattaaatt	1620
	tgctggtgat tcattgaaga ggctggaaga ggaggagatt aaaaggtgt aaggagacttc	1680
10	tgaacatggg gcatattcg atctgcttc gegtccagaag gcaacagtgc ttgagaatag	1740
	caaacttaca gaaaaagataa gtgagttgga aagaatggt agtgaactaa agaaacaaaa	1800
	gtcccggatc gaggagaac ttccgaaaggc caggaggct gcagaaaatg aattgagaaa	1860
	gcagcagaga aatgtagaag atatctctc gcagaagata agggctgaaa gtgaagccaa	1920
15	gcagtaccgc agggaaacttg aaaccattgt gagagagaag gaagccctg aaagagaact	1980
	ggagcgggtg aggcagetca ccatagaggc cgaggctaa agagctgccg tggagagaa	2040
	cctcctgaat ttgcataatc agttggagga aaacacctt accagaccaa cactgaaaga	2100
	tcatcttaaa agaaaaagatt taagtctcaa tgatttggag caacaaaaaa ataaattaat	2160
	ggaagaatta agaagaaaga gagacaatga ggaagaactc ttgaagctga taaagcagat	2220
20	ggaaaaagac ctgcatttc agaaaacaggc agcagagaaaa cagttgaaag aaaagcagaa	2280
	aattgaattt gaagcaagaa gaaaaataac tgaatttcg tatacatgt aaaaaatgc	2340
	attgccagtg tgtccgatca cacaggctac atcatgcagg gcagtaacgg gtctccagca	2400
	agaacatgac aagcagaaag cagaagaact caaacagcag gtagatgaac taacagctgc	2460
	caatagaaaag gctgaaacaag acatgagaga gctgacatat gaacttaatg ccctccagct	2520
25	tgaaaaaaacg tcatctgagg aaaaggctcg tttgctaaaa gataaactag ataaaaacaaa	2580
	taatacactc agatgcctt agttggagct gggaaaggaag gatcaggccg agaaagggtt	2640
	ttctcaacaa ctcagagagc ttggtaggca attgaatcaa accacaggtt aagctgaaag	2700
	agccatgcaaa gaagcttagt atctcaagaa aataaaagcgc aattatcgt tagaattttaga	2760
30	atctcttaat catgaaaaag gggaaactaca aagagaagta gacagaatca caagggcaca	2820
	tgctgttagt gagaagaata ttgcattt aaattcacaa attcattttt ttgcagatga	2880
	gaaagaatta gaaagactac aaatctgcca gagaaaatca gatcatctaa aagaacaatt	2940
	tgagaaaaagc catgagcgt tgcttcaaaa tatcaaagct gaaaaagaaa ataatgataa	3000
35	aatccaaagg ctcaatgaag aattggagaa aagtaatgag tgcgcagaga tgctaaaaca	3060
	aaaagtagag gagctacta ggcagaataa tgaacccaaa ttaatgtgc agagaattca	3120
	ggcagaatca gagaatatac tttagagaa acaaactatc cagcaaatgat gtgaagcact	3180
	gaaaatttcg gcagatgggtt taaaagatca gctacgcagc acaaataatgac acttgcataa	3240
	acagacaaaa acagagcagg attttcaaa aaaaattttaa tgccatagaag aagacctggc	3300
40	gaaaagtcaa aatttggtaa gtgaattttaa gcaaaaatgtt gaccaacaga acattatcat	3360
	ccagaatacc aagaaaagaag tttagaaatct gaatgcggaa ctgaatgtt ccaaagaaga	3420
	gaagcgcacgc ggggagcaga aagttcagct acaacaagct caggtgcacag agttaaaataa	3480
	caggttggaa aaagtacaag acgaattaca cttaaagacc atagaggagc agatgacccca	3540
	cagaaagatg gttctgtttc aggaagaatc tggttaattc aaacaatcag cagaggagtt	3600
45	tcggaagaag atggaaaaat taatggagtc caaagtcatc actgaaaatg atatttcagg	3660
	cattaggctt gactttgtgt ctctcaaca agaaaactct agagcccaag aaaatgctaa	3720
	gctttgtgaa acaaacatta aagaacttga aagacagctt caacagtatc gtgacaaaat	3780
	gcagcaaggg cagcacatgg aagcaaatca ttacaaaaaa tgtcagaaac ttgaggatga	3840
	gctgatagcc cagaagcgtg aggtgaaaaa cctgaagccaa aaaatggacc aacagatcaa	3900
50	agagcatgaa catcaattag ttttgcctca gtgtgaaatt caaaaaaaga gcacagccaa	3960
	agactgtacc ttcaaccatc atttttagat gacagtgcag gagtgcacgc actctggaga	4020
	gctgtcctct agaaaactcg gacaccttc cccaaacaccc agatccccctc ttttgcgtt	4080
	gactcaagaa ccacagccat tggaagagaa gtggcagcat cgggttgcgtt aacagatacc	4140
55	caaagaagtc caatccacgc caccaggggc tccactcgag aaagagaaaaa gccagcagt	4200
	ttactctgag tactttctc agacaagcgc cggatcagc ataaacttttgcgtt atgagacaaa	4260
	ccccattaca agactgtctg aaatttggagaa gataagagac caagccctga acaattctcg	4320
	accacctgtt aggtatcaag ataacgcgt tgaaatggaa ctggcgttgcgtt atttgcaccc	4380
	cttagagata gctaaagaaca agcagtatgc tatgcataca gaagtcacaa cattaaaaca	4440
60	agaaaagaac ccagttccca gtgcgttgcgtt atggatgttgcgtt gaagggtgcgtt gagcatctgg	4500

ES 2 308 976 T3

	tggactcaag aaaggggatt tccttaagaa gggcttagaa ccagagacct tccagaactt	4560
	tcatggat catcatgtt cagtcaggga tgatgaatt aaattccaag ggcttaggca	4620
	cactgtact gccaggcagt tggtaagc taagttctg gacatgagaa caattgagca	4680
5	gctgcactc ggtcttaaga ctgttgaaa agttcagaaa actcttaaca agtttctgac	4740
	gaaaggccacc tcaattgcag ggcttacct agaatctaca aaagaaaaa tttcatttgc	4800
	ctcagcggcc gagagaatca taatagacaa aatggtggct ttggcatttt tagaagctca	4860
	ggctgcaaca ggtttataaa ttgatccc ttcaggttag acatattctg ttgaagatgc	4920
10	agttcttaaa ggagttgttg accccgaatt cagaattagg ttcttgagg cagagaaggc	4980
	agctgtggga tattcttatt ttcttaagac attgtcagtg ttcaagcta tggaaaatag	5040
	aatgcttgac agacaaaaa gttaacatat ttggaagcc cagattgcca gtgggggtgt	5100
	cattgaccct gtgagaggca ttctgttcc tccagaaatt gctctcagc aggggttgtt	5160
	gaataatgcc atcttacagt tttaatcga gccatccagc aacacaagag tttccctaa	5220
15	tcccaataac aagcaagctc ttttactc agaattactg cgaatgtgt tatgtatgt	5280
	agagccccaa tgcttctgt ttccatttgg ggagagggaa atttccaatc tcaatgtcaa	5340
	gaaaacacat agaatttctg tagtagatac taaaacagga tcagaattga cctgttatga	5400
	ggcttccag agaaacctga ttgaaaaag tatatatctt gaacttccag ggcagcaata	5460
20	tcagtggaa gaagctatgt tttaatcgtt ctatggcat ttcttcata tgctgactga	5520
	tactaaaaca ggattacact tcaatattaa tgaggctata gagcaggaa caattgacaa	5580
	agcctggc aaaaagtatc aggaaggct catcacactt acagaactt ctgattctt	5640
	gctgagccgg tttagccccca agaaagattt gcacagtctt gttcagggtt attggctgac	5700
	tgcttagtgg gaaaggatct ctgtactaa agcctcccg agaaatttgg ttgatcggt	5760
25	tactgcccctc cgatgcctt aagcccaagt cagtagcagg ggcataattt atccttttac	5820
	tggaaaaag taccgggtgg ccgaagctt gcatagaggg ctgggtgatg aggggtttgc	5880
	ccagcagctg cgacagtgtg aatttagatac cacaggattt ggcattccca tcaatcacaa	5940
	aatgtatgtca gtgggtggaa ctgtaatgc aaatattata aataaggaaa tgggaatccg	6000
	atgtttggaa ttctcgtact tgacaggagg gttgatagaa ccacagggtt actctcggtt	6060
30	atcaatagaa gaggctctcc aagttagtat tataatgtc ctcattgcca caaaactcaa	6120
	agatcaaaag tcatatgtca gaaatataat atgcccctc aaaaaagaa agttgacata	6180
	taaagaagcc ttagaaaaag ctgatttta ttccacaca ggacttaaac tgtagaaatgt	6240
	atctgagccc ctgtatgacaa gatttcttag cctctactat tcttcataat gggacatgtt	6300
	taaataactg tgcaaggggt gatgcaggct ggttcatgccc acttttccag agttagatgt	6360
35	tatcgctac atatgcagtc tttgtat gtaacatact ctatttttgc agggctgcaa	6420
	attgctaagt gctcaaaaata gagtaagtt taaattgaaa attacataag attaatgtcc	6480
	cttcaatgg ttctcatttgc ctttgagaat ggttttttgc aacttggccca cactaaaatg	6540
	ttttttttt tttagtgc atgtggata aacttgcatttgc actccaaatg cacagtgtca	6600
40	tttcttcaga actcccccttc attgaatagt gatcatttgc taaatgataa attgcactcg	6660
	ctgaaagagc acgtcatgaa gcaccatggaa atcaaaagaga aagatataaa ttcttttttgc	6720
	cagccttcaa gctgcaggct tttagattgc ttcaaaaaat gaaaaagttt tgccttttgc	6780
	gatatagtgc ctttttttgc atattaaaat gtttaccaca atgtccatt tcttagttaa	6840
	tcttcgact taaaagctaa cattatgaat attatgtgtt ggaggagggg aaggattttgc	6900
45	tttcatctgt gtattttccg g	6921

<210> 118

50 <211> 946

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55 <400> 118

	cttctgactg ggctcaggct gacaggtaga gtcaccatg gttttttgtg tccttgc	60
	ctccccatca cagctgtggt gcagtcacc gcctccaggc gctatggcgg tggcagggt	120
60	gtcggcaggct gtttaggcct ggggggggg agcagctact cctatggcag tggctttgc	180
	gttggagggt gttcagttc cagcagtggc agagccattt ggggtggccct cagctctttt	240
	ggaggcggca gttccaccat caagtagacacc accacccctt cttccagcag gaagagctat	300
	aagactaaa gtgcgtctgc tagcttcgg tcccacagtc ctcaggcccc tctctggctg	360
65	cagagccctc tcctcagggtt gcctgtccctc tcctggccctc cagtcctcccc tgctgtccca	420

ES 2 308 976 T3

	ggtagagctg gggatgaatg cttagtgcgg tcacttcttc tctctctctc tataccatct	480
	gagcacccat tgctcaccat cagatcaacc tctgattta catcatgatg taatcaccac	540
	tggagcttca ctgttactaa attattaatt tcttgcctcc agtgttctat ctctgaggct	600
5	gagcattata agaaaatgac ctctgcctt ttcattgca gaaaattgcc aggggcttat	660
	ttcagaacaa cttccactt cttccactg gctctcaaac tctctaactt ataagtgttg	720
	tgaaccccca cccaggcagt atccatgaaa gcacaagtga ctgccttat gatgtacaaa	780
	gcctgtatct ctgtatgtat ttctgtgc ttcactgttt gcaattgcta aataaagcag	840
10	atttataata catatatctt ttactttgc ttgccttgg ggccaaagtt ttgggcttaa	900
	acttttttat ctgataagtg aatagttgtt ttaaaagat aatcta	946
	<210> 119	
15	<211> 8948	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
20	<400> 119	
	tcaacagccc ctgctccttg ggccccctcca tgccatgcgg taatctctcc caccgcacca	60
	acaccaacac ccagctccga cgcagcctt ctgcgcctt gcccgcctcc gagccacacg	120
	tttccctcccg ctccctggccc cggccccgtcg cctgttccgc gctcgcagcg gcctcgggag	180
25	ggcccaggta gcgagcagcg acctcgcgag cttccgcac tcccgcccg ttcggccggc	240
	gtccgcctat ctttggccccc ctccgccttc tccgcgcgg cccgcctcg ttatgcctcg	300
	gctgtgagcc gctctcccgat ttgcccggc acatgagctg caacggaggc tcccacccgc	360
	ggatcaacac tctggccgc atgatccgc cegagtcgtt cccggacctg cgctacgagg	420
30	tgaccagcgg cggcgggggc accagcgaga tttactattc tccgcgcggc gtgatcacccg	480
	accagaactc ggacggctac tgcaccccg gcacgatgtc caggcaccag aaccagaaca	540
	ccatccagga gctgctgcag aactgcctt actgcttgc gctgacccgc ctatcggtgc	600
	agcctgaatt gaagttatggaa gatggaaatac aactgactcg gagtcgagaa ttggatgagt	660
35	gttttgcaca ggccttgcac caaatggaaa tcctcgacag cttgatcaga gagatgcggc	720
	agatggggca gcoctgtgtat gcttaccaga aaaggcttct tcagctccaa gagaaatgc	780
	gagcccttta taaagccatc agtgccttc gagtccgcag ggccagctcc aagggtgggt	840
	gaggctacac ttgtcagagt ggctctggct gggatgagtt caccacat gtccaccgtg	900
	aatgttttggg gtggatgagg cagcaaaaggc cggagatgaa catggtgcc tgggtgtgg	960
40	acctggccctc agtggagcag cacattaaca gccaccgggg catccacac tccatcgccg	1020
	actatcgctg gcagctggac aaaatcaaag ccgacctgcg cgagaaatct gcatctacc	1080
	agttggagga ggagttatggaa aacctgtga aagcgtcctt tgagaggatg gatcacctgc	1140
	gacagctgca gaacatcatt caggccacgt ccagggagat catgtggatc aatgactgc	1200
	aggaggagga gctgctgtac gactggagcg acaagaacac caacatcgct cagaacacagg	1260
45	aggccttctc catacgcatg agtcaactgg aagttaaaga aaaagagctc aataagctga	1320
	aacaagaaag tgaccaactt gtcctcaatc agcatccagc ttccagacaaa attgaggcct	1380
	atatggacac tctgcagacg cagtggagtt ggattttca gatccaccaag tgcattgtat	1440
	ttcatctgaa agaaaatgtt gcctactttc agtttttga agaggcgccag tctactgaag	1500
50	catactgaa ggggtccag gactccatca ggaagaagta cccctgcgc aagaacatgc	1560
	ccctgcagca cctgctggaa cagatcaagg agctggagaa agaacgagag aaaatccttg	1620
	aataacaagcg tcaggtgcag aacttggtaa acaagtctaa gaagattgtt cagtcgttgc	1680
	ctcgtaaccc agactacaga agcaataaac ccattattct cagagctctc tgtactaca	1740
	aacaagatca gaaaatcgta catabgggg atgagtgtat cctgaaggac aacaacgagc	1800
55	gcagcaagtg gtacgtgacg ggcccgagg gcttgcacat gcttgcctt tctgtgggc	1860
	tgatcatccc tcctccgaaac ccactggccg tggacctctc ttgcacgatt gagcagact	1920
	acgaaggccat cttggctctg tggacccgc tctacatcaa catgaaggac ctgggtcct	1980
	ggcactactg catgattgac atagagaaga tcagggccat gacaatgc aagctaaaa	2040
60	caatgcggca ggaagattac atgaagacga tagccgaccc tgagttacat taccatggat	2100
	tcatcagaaa tagccaaggc tcagagatgt ttggagatga tgacaagcgg aaaatacagt	2160
	ctcagttcac cgatgcccag aagcattacc agacccctgtt cattcagctc cctggctatc	2220
	cccagcacca gacagtgacc acaactgaaa tcactcatca tggaaacctgc caagatgtca	2280
	accataataa agtaattgaa accaacagag aaaatgacaa gcaagaaaca tggatgtca	2340

65

ES 2 308 976 T3

	tggagctgca gaagattcgc aggcagatag agcactgcga gggcaggatg actctaaaa	2400
	acctccctct agcagaccag gggtttctc accacatcac agtggaaatt aacgagctta	2460
	agagtgtgca gaatgattca caagcaattt ctgagggttc caaccagctt aaagatatgc	2520
5	ttgccaacctt cagagggttc gaaaagtact gctatttaca gaatgaagta tttggactat	2580
	ttcagaaaact ggaaaatatac aatgggttca cagatggcta cttaaatagc ttatgcacag	2640
	taagggcact gctccaggctt attctccaaa cagaagacat gttaaagggtt tatgaagcca	2700
	ggctcaactga ggaggaaact gtctgcctgg acctggataa agtggaaagct taccgtgtg	2760
	gactgaagaa aataaaaaat gacttgaact tgaagaagtc gttgtggcc actatgaaga	2820
10	cagaactaca gaaagcccag cagatccact ctcagacttc acagcagttt ccactttatg	2880
	atctgactt gggcaagttc ggtggaaaag tcacacagct gacagaccgc tggcaaaggaa	2940
	tagataaaaca gatcgacttt agattatggg acctggagaa acaaatacaag caattgagga	3000
	attatcgta taactatca gctttctgca agtggctcta tgatcgtaaa cgccgccagg	3060
15	attccctaga atccatgaaa tttggagatt ccaacacagt catgcggttt ttgaatgagc	3120
	agaagaacct gcacagtgaa atatctggca aacgagacaa atcagaggaa gtacaaaaaa	3180
	ttgctgaact ttgcgcaat tcaattaagg attatgagct ccagctggcc tcatacacct	3240
	caggactgga aactctgctg aacataccta tcaagaggac catgattcag tcccccttctg	3300
	gggtgattct gcaagaggct gcagatgttc atgctcggtt cattgaacta cttacaagat	3360
20	ctggagacta ttacaggttc ttaagtgaga tgctgaagag tttggaaagat ctgaagctga	3420
	aaaataccaa gatcgaaat ttggaaagagg agctcagact ggcccggagat gccaaactcg	3480
	aaaactgtaa taagaacaaa ttccctggatc agaacatgc aaaaataccag gcagagtgtt	3540
	cccaggtaaa agcgaagctt gcgagctgg aggagctgaa gagacaggct gagctggatg	3600
	ggaagtcggc taagcaaaaat ctagacaagt gctacggcca aataaaaagaa ctcataatgaga	3660
25	agatcaccccg actgactttat gagattgaag atgaaaagag aagaagaaaaa tctgtggaaag	3720
	acagatttga ccaacagaag aatgactatg accaactgc aaaaatccatg caatgtgaaa	3780
	aggagaacct tggttqgcag aaatttagagt ctgagaaagc catcaaggag aaggagtacg	3840
	agattgaaag gttgagggtt ctactgcagg aagaaggcac ccggaaagaga gaatatgaaa	3900
30	atgagctggc aaaggtaaaa aaccactata atgaggagat gagtaattta aggaacaagt	3960
	atgaaacaga gattaacatt acgaagacca ccatcaagga gatattccatg caaaaagagg	4020
	atgatccaa aaatcttaga aaccagcttg atagactttc aaggaaaaat cgagatctga	4080
	aggatgaaaat tgcaggctc aatgacagca tcttgcaggc cactgagcag cgaaggcag	4140
	ctgaagaaaaa cggcccttca gaaaaggcct gtggcttgc gataatgc aagaagcagc	4200
35	atctggagat agaactgaag caggcatgc agcagcgctc tgaggacaat gccccggcaca	4260
	agcagttccctt ggaggaggct gccaagacca ttcaggacaa aaataaggag atcgagagac	4320
	tcaaagctga gtttcaggag gaggccaage gccgctgggaa atatgaaaat gaactgagta	4380
	aggttaagaaa caattatgtt gaggagatca ttagctaaa aaatcagttt gagaccgaga	4440
40	tcaacatcac caagaccacc atccaccagc tcaccatgc gaaggaagag gataccatgt	4500
	gctacccggc ttagatagac aatctcaccc gaaaaacacag gagtttatct gaagaaataa	4560
	agaggctgaa gaacactcta acccacacca cagagaatct caggagggtg gaagaagaca	4620
	tccaaacagca aaaggccact ggctctgagg tgcgtcgatc gaaacacgcg ctggagggtt	4680
	agctgagaca agtcaactcgat atgcgaaacag aggagagctt aagatataag caatctctg	4740
45	atgatgctgc caaaaaccatc caggataaaa acaaggagat agaaaggatc aacaactga	4800
	tcgacaaaaga aacaaatgac cggaaatgcc tggaaatgtt aaacgcgaga ttacaaagg	4860
	tccagttatgtt cctgcagaaa gcaacacgtt gtgcgacggc gacaataaaac aactgtgaaa	4920
	ttcaggagca agaactgaca cgcctgagga tgcactatgtt aagggttcc caggagagga	4980
	ctgtgaagga ccaggatate acgcgggttcc agaactctt gaaagagctg cagctgcaga	5040
50	agcagaaggat ggaagaggag ctgaatcgcc tgaagaggac cgcgtcagaa gactcctgca	5100
	agaggaagaa gctggaggaa gagctggaaag gcatgaggag gtcgtcaag gagcaagcca	5160
	tcaaaaatcac caacctgacc cagcagctgg agcaggcatc cattgttaag aagaggatgt	5220
	aggatgaccc tccggcagcag agggcgtgc tggatggcca cctgaggaa aagcagagga	5280
55	cccaggaaga gctggaggagg ctctttctg aggtcgaggc cctgaggcgg cagttactcc	5340
	aggaacacgaa aagtgtcaaa caagtcact tgaggaaatgc gcatttccatg aaggcgatag	5400
	aagataaaaag cagaagctt aatgaaagca aatagaaaat tgagaggctg cagtcctctca	5460
	cagagaaccc gaccaaggag cacttgatgt tagaagaaga actgcggaaac ctggaggctgg	5520
	agtacgatgtt cctgaggaga ggacgaagcg aacgcggacac tgataaaaat gcaaccatct	5580
60	tggaactaag gagccagctg cagatcagca acaaccggac cctgaaactg caggggctga	5640

ES 2 308 976 T3

	ttaatgattt acagagagag agggaaaatt tgagacagga aattgagaaa ttccaaaagc	5700
	aggctttaga ggcatcta at aggattcagg aatcaaagaa tcagtgtact caggtggtag	5760
	aggaaagaga gaggcttcgt gtaaaatca aagtccctgaa gcaagacaag gcaaggctgc	5820
5	agaggctgga ggtatcgatg aatcgatgaa aatcaactct agaggcagaa accagggtga	5880
	aacagcgct ggatgtgag aaacagcaaa ttcagaatga cctgaatcg tggaaagactc	5940
	aatattcccgg caaggaggag gctatttaga agatagaatc ggaaagagaa aagagtgaga	6000
	gagagaagaa cagtcttagg agtgagatcg aaagactcca agcagagatc aagagaattt	6060
10	aagagaggtg caggcgtaag ctggaggatt ctaccaggga gacacagtc cagttagaaa	6120
	cagaacgcgc cccatatacg agggagattt ataaactcg acagcgccca tatgggtccc	6180
	atcgagagac ccagactcgatg tttgatgttgc ccttgcacac ctccaaatgt gtgtttgtat	6240
	ggctgaggaa gaagggtgaca gcaatgcac tctatgatgt tcagctgatc gacaaaacaa	6300
	ccttggacaa actattgaag gggaaagaaatc cagtggaaatg agttgttctt gaaatccagc	6360
15	cattccctcg ggggtgcagga tctatcgctg gagcatctgc ttcttcaatg gaaaaataact	6420
	ctttggtaga ggccaagaga aagaaaattaa tcagcccaga atccacatgc atgtttctgg	6480
	aggcccaggc agctacagggt ggtataattt atccccatcg gaatgagaag ctgactgtcg	6540
	acagtgcctt agctcggtac ctcattgtact tcgtatgaccg tcagcagata tatgcagcag	6600
	aaaaagctat cactggttt gatgtatccat tttcaggcaaa gacagtatct gtttcagaag	6660
20	ccatcaagaa aaatttgatt gatagagaaaa ccggaatgcg cctgctggaa gcccagattt	6720
	cttcagggggg tttgtatgtac cctgtgaaca gtgttctttt gccaaaagat gtgccttgg	6780
	cccgggggct gattgtatgtatc gatccctgaa tgatccccaa gatagtcaaa	6840
	aaaactttgtt ggatccagtc accaaaaaaga aggtcgttca cgtgcagctg aaggaacgg	6900
25	gcagaatcga accacatact ggtctgtct tgctttcagt acagaagaga agcatgtctt	6960
	tccaaggaaat cagacaacctt gtgaccgtca ctgagctgtt agattctgtt atattgagac	7020
	cgtccactgt caatgaactg gaatctggtc agatttcttta tgacgagttt ggtgagagaa	7080
	ttaaggactt cttccagggt tcaagctgca tagcaggcat atacaatgtt accacaaaaac	7140
	agaagcttgg catttatgtatc gccatgaaaa ttggcttagt ccgacctgtt actgtcttgg	7200
30	agttgttggaa agccaaagca gctactggct ttatagttggaa ttctgtttagc aacttggat	7260
	taccagtgtt ggaagcttac aagagaggc tgggggcat tgagttcaaa gagaagctcc	7320
	tgtctgcaga acgagctgtc actgggtata atgttctgtt aacaggaaac atcatcttt	7380
	tgttccaagc catgtatgtt gaaactcatcg aaaaggccca cggatttcgc ttatttataag	7440
	cacagatcg aaccgggggg atcattgtacc caaaggagag ccatcgatc ccagttgaca	7500
35	tagcatataa gaggggctat ttcaatgttgg aacttgcgtt gattctctca gatccaatgt	7560
	atgataccatc aggatttttt gaccccaaca ctgttggaaa ttcttacatc tgcacttacaa	7620
	aagaaaatgtt cattaaggat gaggaaacag ggctctgtct tctgcctctg aaagaaaaga	7680
	agaaaacaggat gcagacatca caaaagaata ccctcaggaa gcgttagatgt gtcatagtt	7740
40	acccagaaac caataaaagaa atgtctgtt aggaggccta caagaaggc ctaattgtt	7800
	atgaaacacctt caaagaactg tttgttgcagg aatgtatgtt ggaagaaaata accatcacgg	7860
	gatcagatgg ctccaccagg gttgttctgg tagatagaaa gacaggcagt cagttatgtt	7920
	ttcaagatgc tattgtatgtt ggccttggat acaggttctt tttgtatc taccatccg	7980
	gcagccctcg ctttacttca ttgttgcata tgatcttctt gaaaaatgtt gtcggccacca	8040
45	gcagcagcat gggcgttggt gtcagegtat atgtttttt cagctcccaatgatgtatcg	8100
	taagtaagat ttccaccata tccagcgatca ggaattttaac cataaggagc agctttttt	8160
	cagacaccctt ggaagaaatcg agccccattt cagccatctt tgacacagaa aacctggaga	8220
	aaatctccat tacagaaggt atagacgggg gcatcgatca cagcatcag ggtcagagac	8280
	ttctggggcc tcaggcttc acaggtggca tcatccaccc aaccacgggc cagaagctgt	8340
50	cacttcaggaa cgcatctcc cagggtgttga ttgaccaaga catggccacc agcgttgcac	8400
	ctgttcgatca agccttcata ggcttcgagg gtgttgcagg aaagaagaag atgtcgttgc	8460
	cagaggcagt gaaagaaaaa tggctccctt atgaggctgg ccagcgcttc ctggagttcc	8520
	atgtacatccat gggaggctt gttgttgcagg aatgtatgtt gaggataagc accgaagaag	8580
55	ccatccggaa ggggttata gatggcccgcc ccgcacagag gctgcaagac accagcagct	8640
	atgccaatc cctgtatgtt cccaaaaatca aattaaaaat atcctataatgatgttgcataa	8700
	atcgctccat ggtatgtatgtt atcactgggg tgcgttctt ggaagccccc tccgtgtcg	8760
	ccaaagggtt acccagccct tacaatgtt ctgcgttcc ggggtccccc tccgttccccc	8820
	gtcgggatc tgcgttccgtt ttcgttccgtt ggttcccccag tgggtccccc agaggttgc	8880
60	ttgacccac agggattt ttcgttccgtt attcgttccgtt attttgttgcgtt agtttcttattt	8940
	ggcacttag	8948

<210> 120

65 <211> 587

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(587)

5 <223> n = A,T,C o G

<400> 120

10	cgtcctaagc acttagacta catcaggaa gaacacagac cacatccctg tcctcatgcg	60
	gcttatgttt tctggaagaa agtggagacc nagtccttg ctttagggct ccccggttgg	120
	gggctgtca ntccggtaag ggccggaaagg gaaatgcacc gctgcattgt aacttacagc	180
	ccaggcgat gccccttccc ttagcaactac ctggcctcct gcattccctc gcctcatgtt	240
15	cetcccacct tcaaanaatg aanaacccca tggggcccage cccttgcctt ggggaaccaa	300
	ggcagccctc caaaactcaag gggctgaagc anactattag ggcaggggct gactttgggt	360
	gacactgccc atccctctc agggcagctc angtcaccnn gnctcttga acccagccctg	420
	ttectttgaa aaagggcaaa actgaaaagg gctttccta naaaaagaaa aaccaggaa	480
20	cttgcagg gctcnntnt tacaaaacn ncttcnng gattttaat tccccatng	540
	gcctccactt accnngggcn atgccccaaa attaanaatt tcccatc	587

<210> 121

25 <211> 619

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

30 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(619)

35 <223> n = A,T,C o G

<400> 121

40	caacttagg atagaaaacac tgggtcccga gagtaaggag agaagctact attgattaga	60
	gcctaaccca ggttaactgc aagaagaggc gggatacttt cagtttcca tgtaactgtt	120
	tgcataaagc caatgttagtc cagttctaa gatcatgttc caagctaact gaatcccact	180
	tcaatacaca ctcatgaact cctgtatggaa caataacagg cccaaagcctg tggatgtat	240
	tgcacacttg cttagactcan aaaaaataact actctcttataa atgggtggga gtatttgtt	300
45	gacaacctac ttgttttgc tgagtgaagg aatgatattc atatattcat ttattccatg	360
	gacatttagt tagtgccttt tatataccag gcatgtatgtt gagtgacact cttgtgtata	420
	tttccaaatt ttgttacagt cgctgcacat atttgaatc atatattaag acttccaaaa	480
	aatgaagtcc ctggtttttc atggcaactt gatcgtaaa ggattcnctt ctgtttggta	540
50	cttaaaacat ctactatattt gttttttt ccccnctcc cgaaaaaana	600
	aagtgggtggg gaaaaaaaaaaa	619

<210> 122

55 <211> 1475

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

60 <400> 122

60	tccacctgtc cccgcagcgc cggctcgccgc cctcctgccc cagccaccga gccgcgcgtct	60
	agcgccccga cctcgccacc atgagagccc tgctggcgcg cctgcattctc tgcttcctgg	120

ES 2 308 976 T3

	tcgtgagcga ctccaaaggc agcaatgaac ttcatcaagt tccatcaac ttgtactgtc	180
	ttaatggagg aacatgtgtg tccaacaagt acttctccaa cattcactgg tgcaactgcc	240
5	caaagaaaatt cgaggaggcag cactgtaaaa tagataagtc aaaaacctgc tatgagggga	300
	atggtcactt ttaccgagga aaggccagca ctgacaccat gggccggccc tgcctgcct	360
	ggaactctgc cactgtcctt cagcaaacgt accatgccc cagatctgt gctttcage	420
	tgggcctggg gaaacataat tactgcagga acccagacaa ccggaggcga ccctgggtct	480
10	atgtcaggt gggctaaag ccgcttgcc aagagtgcatt ggtgcatac tgegcagatg	540
	gaaaaaaaaa ctccttcctt ccagaagaat taaaattca gtgtggccaa aagactctga	600
	ggccccgctt taagattatt gggggagaat tcaccaccat cgagaaccag ccctggttt	660
	cggccatcta caggaggcac cgggggggct ctgtcaccta cgtgtgttga ggcagcctca	720
15	tcageccctt ctgggtgatc agcgcacac actgcttcat tgattacca aagaaggagg	780
	actacatcg tctactgggt cgctcaaggc ttaactccaa cacgcaaggg gagatgaagt	840
	ttgaggtgga aaacctcatc ctacacaagg actacagcgc tgacacgctt gtcaccaca	900
	acgacattgc cttgtgaag atccgttca aggaggcag gtgtgcgcag ccatcccgg	960
20	ctatacagac catctgcctg ccctcgatgt ataacgatcc ccagtttgc acaagctgtg	1020
	agatcactgg ctggaaaaa gagaattcta ccgactatct ctatccggag cagtcagaaga	1080
	tgactgttgt gaagctgatt tcccacccgg agtgcagca gccccactac tacggctctg	1140
25	aagtaccac caaaatgctg tggctgctg acccacatgt gaaaacagat tccgtccagg	1200
	gagactcagg gggacccctc gtctgttccc tccaaaggccg catgactttg actggaattt	1260
	tgagctgggg ccgtggatgt gcccgttcaagg acaagccagg cgtctacacg agagtctcac	1320
	acttcttacc ctggatccgc agtcacacca aggaagagaa tggcctgccc ctctgagggt	1380
	ccccagggag gaaacgggca ccaccgcatt tcttgcgtt tgcattttt gcagtagagt	1440
	catctccatc agctgtaaga agagactggg aagat	1475

30 <210> 123

<211> 2294

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

35 <400> 123

	cagcgccggc tcggccctc ctggcgccgc caccgagccg ccgtctatcg ccccgacctc	60
	gccaccatga gagccctgtt ggccgcctg cttctctgcg tccctggctgt gagcactcc	120
40	aaaggcagca atgaacttca tcaagttcca tcaactgtg actgtctaaa tggaggaaca	180
	tgtgtgttcca acaagacttctt ctccaaacatt cactgtgca actgccccaaa gaaattcgga	240
	gggcagact gtgaaataga taagtcaaaa acctgtatg agggaaatgg tcactttac	300
	cgaggaaagg ccagactga caccatgggc cggccctgccc tggccctggaa ctctgcact	360
45	gtccttcagc aaacgtacca tggccacaga tctgtatgtc ttcagctggg cctggggaaa	420
	cataattact gcaggAACCC agacaacccgg aggccacctt ggtgtatgt gcaggtggc	480
	ctaaagccgc ttgttcaaga gtgcattgtt catgactgcg cagatggaaa aaagccctcc	540
	tctctccag aagaattttt atttcgtgtt ggccaaaaga ctctgaggcc cgcctttaag	600
50	attattgggg gagaattcac caccatcgag aaccagccctt ggttgcggc catctacagg	660
	aggcaccggg ggggtctgtt cacctacgtg tggaggca gcctcatcag ccctgtctgg	720
	gtgatcagcg ccacacactg cttcattgtt taccggaaa aggaggacta catgtctac	780
	ctgggtcgctt caaggcttac ctccaaacacg caaggggaga tgaagtttga ggtggaaaac	840
55	ctaattcctac acaaggacta cagcgctgac acgcttgcctc accacaacga cattgcctt	900
	ctgaagatcc gttccaagga gggcagggtt ggcagccat cccggactat acagaccate	960
	tgccctgcctt cgatgtataa cgatccccaa ttggcacaat gctgtgagat cactggctt	1020
	gaaaaagaga attctaccga ctatcttat ccggagcagc tggaaatgtac tgggtgttgaag	1080
60	ctgattttccc accgggagtg tcagcagccccc cactactacg gctctgttgcattt caccaccaaa	1140
	atgctgtgtt ctgtgttgcac acagtggaaa acagatccctt gccaggggaga ctcagggggg	1200
	cccccctgtt gttcccttca aggccgcattt acgttgcattt gattgttgcattt ctggggccgt	1260
	ggatgtgttcc tgaaggacaa gccaggcgtt tacacgagag tctcacactt cttaccctgg	1320
	atccgcgttcc acaccaagga agagaatggc ctggccctt gagggtcccc agggaggaaa	1380
	cgggcaccac ccgctttctt gctgggttgcattt tttgcgtt aggtcatctt ccatcagctg	1440
65	taagaagagc tggaaatataa ggctctgcac agatggattt gcctgtgcac ccaccaggc	1500

ES 2 308 976 T3

	gaacgacaat agctttaccc tcagggcatag gcctgggtgc tggctgccc gaccctctg	1560
	gccaggatgg aggggtggtc ctgactcaac atgttactga ccagaacct gtcttttct	1620
	ggactgaagc ctgcaggagt taaaaaggc agggcatctc ctgtgcatgg gctcgaaagg	1680
5	agagccagct cccccgaccg gtggcattt gtgaggccc tggttgagaa atgaataatt	1740
	tcccaattag gaagtgtaa cagctgaggt ctcttgagg agcttagcca atgtgggagc	1800
	agcggttgg ggagcagaga cactaacgc ttcaggccag ggctctgata ttccatgaat	1860
	gtatcaggaa atatatatgt gtgttatgt ttgcacactt gtgtgtggc tgtgagtgt	1920
10	agtgtgagta agagctgggt tctgattgtt aagtctaaat atttccttaa actgtgtgga	1980
	ctgtgatgcc acacagagtg gtcttctgg agaggtata ggtcactctt gggccttt	2040
	gggtccccca cgtgacagtg cctggaatg tattattctg cagcatgacc tgtgaccagc	2100
	actgtctcag tttcaacttc acatagatgt cccttctt gccaggatata ctttccttt	2160
	agcctagttc atccaatect cactgggtgg ggtgaggacc actcctgtac actgaatatt	2220
15	tatatttcac tattttatt tatattttg taatttaaa taaaagtgtat caataaaatg	2280
	tgatTTTct gatg	2294
	<210> 124	
	<211> 956	
20	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<400> 124	
25	gatgagttcc gcaccaagtt tgagacagac caggccctgc gcctgagtgt ggaggccgac	60
	atcaatggcc tgcgcagggt gctggatgag ctgaccctgg ccagagccga cctggagatg	120
	cagattgaga acctaaggaa ggagctggcc tacctgaaga agaaccacga ggaggagatg	180
	aacgcctgc gaggccagggt ggggtgtgag atcaatgtgg agatggacgc tgccccaggc	240
30	gtggacctga gccgcatttc caacgagatg cgtgaccagt atgagaagat ggcagagaag	300
	aacccgaagg atgcccaggaa ttggttcttc agcaagacag aggaactgaa cccgcgagggt	360
	gcccaccaaca gtgagctgtt gcagagtggc aagagtgaga tctcgagat cccggcgacc	420
	atgcaggcct tggagataga gctgcagtcc cagtcagca taaaagcattc cttggaggggc	480
35	aacctggcg agacagagaa ccgctactgc gtgcagctgt cccagatcca ggggctgatt	540
	ggcagcgtgg aggaggcagct ggcccagtt cgctgcgaga tggagcagca gaaccaggaa	600
	tacaaaatcc tgctggatgt gaagacgcgg ctggagcagg agattgccac ctaccgccc	660
	ctgctggagg gagaggatgc ccacctgact cagttacaaga aagaacccgt gaccacccgt	720
	caggtgcgtt ccattgtgg aagaggccag gatggcaagg tcatcttc cccgcgagcag	780
40	gtccaccaga ccacccgctt aggactcagc taccggcc ggcacccag gaggcaggaa	840
	cgcagccgccc ccatctgccc cacagtctcc gcctctcca gcctcagccc cttgtttcag	900
	tccctcccc atgtttctt gcctgatgac aataaaagct ttttgactca gctatg	956
	<210> 125	
45	<211> 486	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
50	<220>	
	<221> característica_misc	
	<222> (1) ... (486)	
55	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 125	
60	aaattatata tagtgnttca gctccattt tggtgttcat agtcttctat gaacagataa	60
	acttaagtat tcaatttactt cttggcattt tttctttat ataggctttt tagcttattt	120
	ttggaaaact gcttttcttcc tgagaacattt attctgaatg tcatcaactt taccaaacct	180
	tctaagtccaa gagcttaactt agtactgttt aagttactat tgactgaatt ttcttcattt	240
	tctgttttagc cagtgttacc aaggtaagct ggggaatgaa gtataccac ttcttcaga	300
65	gcatttttagg acattatggc agcttttagaa ggctgtctt tttctagcca agggagagcc	360

ES 2 308 976 T3

agcgcagggtt ttggatacta gagaaaagtca tttgcttgta ctattgccat tttagaaaagc tctgatgtga attcaaattt tacctctgtt acttaaaagcc aacaatttta aggcaatgt tttact	420 480 486
---	-------------------

5

<210> 126

<211> 3552

10 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 126

15

cgccaggcag gtctcgcttc ggcaccctcc cggcgccccgc gtttcctgg ccctgcccgg catcccgatg gccggcgctg ggccccggcg ctccgtgcgc ggagccgtct gcctgcacatct gctgctgacc ctcgtgatct tcagtcgtgc tggtgaagcc tgcaaaaagg tgataactaa tgtaccttct aaacttagagg cagacaaaaat aattggcaga gtttaatttgg aagagtgcct caggtctgca gacccatcc ggtcaagtga tcctgatttca agagttctaa atgatgggtc agtgtacaca gccaggcgctg ttgcgtgtc tgataagaaa agatcattttta ccatatggct ttctgacaaaa aggaaacaga cacagaaaaa ggttactgtg ctgctagaac atcagaagaa ggtatcgaag acaagacaca ctagagaaac tgttctcagg cgtgccaaga ggagatgggc acctattcct tgctctatgc aagagaattt cttggccct tttccatgt ttcttcaaca agttgaatct gatgcagcac agaactatac tgcgttctac tcaataagtgc gacgtggagt tgataaaagaa cctttaaattt tgttttatata agaaagagac actggaaatc tattttgcac tcggcctgtg gatcgtgaag aatatgtatgt ttttgatttgc attgctttagt cgtcaactgc agatggatat tcagcagatc tgcccccttcc actacccatc agggtagagg atgaaaatga caaccacccct gtttccacag aagcaatttta taattttgaa gttttggaaa gtagtagacc tggtaactaca gtgggggtgg tttgtgcac agacagagat gaaccggaca caatgcatac gcccctgaaa tacagcattt tgcagcagac accaaggctca cctggccctt tttctgtgca tcccagcaca ggcgtaatca ccacagtctc tcattatttgc gacagagagg ttgttagacaa gtactcattt gtaatgaaag tacaagacat ggatggccag tttttggat tgataggcac atcaacttgt atcataacag taacagatttca aatatgataat gcacccactt tcagacaaaa tgcttatgaa gcattttagt agggaaaatgc attcaatgtg gaaatcttac gaataacctat agaagataag gattaatttta acactgcca ttggagagtc aattttacca ttttaaaggg aaatgaaaat ggacatttca aaatcagcaca agacaaaagaa actaatgaag gtgttcttgc 40 tttgttaaag ccactgaattt atgaagaaaa ccgtcaagtgc aacctggaaa ttggagtttt caatgaagcg ccatttgcata gagatatttc cagagtgcaca gccttgaaca gagccttgg tacagttcat gtgagggatc tggatgaggg gcctgaatgc actcctgcag cccaaatatgt gcggattttttt gaaaacttag cagtgggtc aaagatcaac ggctataagg catatgaccc cgaaaataga aatgcataat gtttaaggta caaaaaatttgc catgatcttca aaggttggat caccatttgcata gaaatttgcata ggtcaatcat aacttccaaa atcctggata gggaggttga aactccaaa aatgagttgt ataattttac agtcttgcata atagacaaaatgatgatc atgtacttggc acacttgcgt tgaacatttgc agatgtttat gataatccac cagaaatact tcaagaatatttgcata gtttttttttttgcata aatggggatc accgacattt tagctgttgc ttctgtatgaa cctgtccatg gagctccattt ttatttgcata ttgccccata cttctccaga aatcagtatgaa ctgtggagcc tcacccaaatgtaatgatcaca gctgccccgtc tttcatatca gaaaatgttgcata ggtttcaag aatataccat tccttatttgcata gtttttttttttgcata agctgcacaca aaatttttttttttgcata gtttttttttttgcata gtttttttttttgcata tgcgacttca aggagtacag gagtaataact ttggaaaatgg gcaatccttgcata gggtatagca ctgtttttt ctgttattttgcata aactttagtgcata gtttttttttttgcata taaaggaaaaa cgttttccgtt aagattttgcata acagaaaaac ttaattttatca agcaccccttgcata gacgatagag ttttttttttttgcata caatggattt atgacccaaa ctcttagccaa gtttttttttttgcata gtttttttttttgcata caatggattt atgacccaaa cattgaaaatg atgaaaaggatc gaaaccagac cttggatcc tggccgggggg ctggccatca tcatacccttgcata gacttccatc ggggaggaca cacggaggatc gacaacttgcata ctcgaggatc gacatgttttgcata cttggatcc tggccgggggg ctggccatca gaatgaagac cgcatgcccattt cccaaatggatc ttttttttttttgcata gtttttttttttgcata atctccatgc gtttttttttttgcata gtttttttttttgcata gtttttttttttgcata 25 65

ES 2 308 976 T3

	ttaaaataat ttggAACCCa aatttattac attagcagaaa gcatgcacaa agagataatg	2760
	tcacagtgt acaatttaggt ctttgcaga cattctggag gtttccaaaa ataatattgt	2820
5	aaagttcaat ttcaacatgt atgtatatga tgatTTTTt ctcaattttg aattatgcta	2880
	ctcaccaatt tatattttta aagcaagttg ttgcttatct tttccaaaaa gtgaaaaatg	2940
	ttaaaacaga caactggtaa atctcaaact ccagcactgg aattaaggtc tctaaagcat	3000
	ctgctctttt tttttttac agatattta gtaataaata tgctggataa atattagtcc	3060
10	aacaatagct aagttatgct aatatcacat tattatgtat tcacttaag tgatagttt	3120
	aaaataaaac aagaaatatt gagtatcaact atgtgaagaa agtttggaa aagaaacaat	3180
	gaagactgaa taaaattaaa aatgttgcag ctcataaaga attggactca cccctactgc	3240
	actaccAAAT tcatttgact ttggaggcaa aatgtgttga agtgcctat gaagtagcaa	3300
	ttttctatAG gaatatagtt ggaaataaaat gtgtgtgtgt atattattat taatcaatgc	3360
15	aatattttAA tgaaatgaga acaaagagga aaatggaaa aacttggaaat gaggctgggg	3420
	tatagttgt cctacaatAG aaaaagaga gagttccta ggcctggct cttAAatgct	3480
	gcattataac tgagtctatG aggaatagt tcctgtccaa tttgtgtaat ttgtttaaaa	3540
	ttgtAAataa at	3552
	<210> 127	
20	<211> 754	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
25	<400> 127	
	ttttttttt ttgtcattgt tcattgattt taatgagaaa gctaagagag gaaataagta	60
	gccttcaaa ggtcacacag aagtaagtga cagatccagg attcatatcc aagcattctg	120
30	gctctagtgt ccatgcttca aaccattat gacccaatat tcaaccaaat caatactgaa	180
	ggacacgtga aatgtatccg gtatTTTact attacAAACA aaaatccaaat gaacatttt	240
	gaagacatac acaAAAAtaa tggttacaat agaagttaact ggaattgaaa tttgggtca	300
	acctatatta aatgttaagg cttttgatAT agctaataAGA ttttggaaat gatcagtctt	360
	aacgttGta ggggagcaca ctctgcattt gggAAAAGAT tcactgtgaa gcacagagca	420
35	cctttatGGT tgatcatct tgcattaaa gttcaggcgT tatctatcc ttaagtggca	480
	gaatcaagac tgcAAatATCG cctgctttc ttttaactc atgtttccc ttgactacac	540
	tggcctcaaa agtAAAACCC ctgtgtcagt gtactattca tggAAatactc tgcaattata	600
	accaccccttca aatacttttA ataccaatC AAAATTtattt atacatatgt atcatagata	660
	ctcatctgtA aagctgtgct tcaaAatagt gatctttcc caacattaca atatataatta	720
40	atgatgtcga acctgccccgg gggccgctc gaag	754
	<210> 128	
	<211> 374	
45	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<400> 128	
50	aggttttGat taaaaggca aatgatTTTA ttgttcgata atctttAAA AAAATAAGAG	60
	gaaggagtaa aattAAAGAT gaaagatgtat ttttattttcc ttgtgacctc tatatcccc	120
	ttccctgtcc cttggtaagt aactcttGat ggagAAAGGA ttaaAGACTC ttatTTAACC	180
55	aaaaaacAGA gCcAGCTAAT cattttcaAA gtttagtATC tccctgctGA cctttctt	240
	ggtttaattG aataAAActA tatgttcata tatgttattAA aacaACTCAG aataACATCT	300
	tttcttcctt agttaaggca ttataaggcA tataactatCA tccataataa ccaaggcaat	360
	aactttAAAAA gctg	374
60	<210> 129	
	<211> 546	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	

ES 2 308 976 T3

<400> 129

5	agtgtgatgg atatctgcag aattcgggct aagcggtggc gcggcccgag gtctgaaact tcccagcacy tgaaaaggag cctcctgagc tgactcggt aaagccccac ttcgcgtcct cctcatttct gcctactgtat ttcccttgag cattcatctg aatattaccg tttgctgtgt aacctggtagt atacatagca tgactccctg gaatagagtgg ggtgggggtt ctatgctgg gagagtgatt gacatgact ttcaagctat atctaccatt tgcagcaaag gagaaaaaat 10 acctcgagta aattccatca tttttataa catcagcacc tgctccatca tcaaggagtc tcagcgtaac aggatctcca gtctctggct caactgtggc agtgacagtgcattaaagaa tgggataaaaa tccctgtttc acattggcat aaatcatcac aggatgagga aaatggaggg tgtctctttc cacaaggct tccacagtgg ctgggggcac agacctgccc gggcgccgc tcgaaa	60 120 180 240 300 360 420 480 540 546
---	---	---

15

<210> 130

<211> 5156

20 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 130

25

	accAACCGAG	gcGCCGGGCA	gcGACCCCTG	cAGCGGAGAC	AGAGACTGAG	cgGCCCGGCA	60
30	ccGCCATGCC	tGCCTCTGG	ctGGGCTGTG	gcCTCTGTT	gtCGCTCTC	ctGCCCGCAG	120
	cccGGGCCAC	ctCCAGGAGG	gaAGTCTGTG	attGCAATGG	gaAGTCAGG	cAGTGTATCT	180
	ttGATCGGGA	actTCACAGA	caaACTGGTA	atGGATTCCG	ctGCCTCAAC	tGCAATGACA	240
	acACTGATGG	cATTCACTGC	gagaAGTGCA	agaATGGCTT	ttACCAGCAC	agAGAAAGGG	300
	accGCTGTT	gccCTGCAAT	tGTAACTCCA	aaggTTCTCT	tagTGCTCGA	tGTGACAACT	360
	ccGGACGGTG	cAGCTGTAAA	ccAGGTGTGA	cAGGAGCCAG	atGCACCGA	tGTCTGCCAG	420
35	gtTCCACAT	gCTCACGGAT	gcGGGGTGCA	ccAAAGACCA	gAGACTGCTA	gACTCCAAGT	480
	gtGACTGTGA	cccAGCTGGC	atCGCAGGGC	cCTGTGACGC	ggGCCGCTGT	gtCTGCAAGC	540
	cAGCTGTCAc	tGGAGAACGC	tGTGATAGGT	gtCGATCAGG	ttACTATAAT	ctGGATGGGG	600
	gGAACCTGA	ggGCTGTACC	cAGTGTTCCT	gtCATGGCA	ttCAGGCCAGC	tGCGCAGCT	660
	ctGCAGAATA	cAGTGTCCAT	aAGATCACCT	ctACCTTCA	tCAAGATGTT	gtGGCTGGA	720
40	aggCTGTCCA	acGAAATGGG	tCTCTGCAA	agCTCCAATG	gtCACAGCGC	catCAAGATG	780
	tGTTTAGCTC	agCCCACACG	ctAGACCCCTG	tCTATTTGT	ggCTCTGCC	aaATTCTTG	840
	gGAATCAACA	ggTGAGCTAT	ggTCaaaAGCC	tGTCCTTGA	ctACCGTGTG	gACAGAGGAG	900
	gcAGACACCC	atCTGCCAT	gtGTGATTG	tgGAAGGTGC	tGgtCTACGG	atCACAGCTC	960
45	cCTTGTATGCC	actTGGCAAG	acACTGCCCT	gtGGGCTCAC	caAGACTTAC	acATTCAAGGT	1020
	taAAATGAGCA	tCCAAAGCAAT	aATTGGAGCC	cccAGCTGAG	ttACTTTGAG	tATCAGAAGGT	1080
	tACTGCGGAA	tCTCACAGCC	ctTCCGATCC	gAGETACATA	tGGAGAATAAC	AGTACTGGGT	1140
	acATTGACAA	tGTGACCCCTG	atTTCACTCC	gcCCTGTCTC	tGGAGCCCCA	gcACCCCTGGG	1200
	ttGAACAGTGT	tATATGTCTC	gtTGGGTACA	AGGGGCAATT	ctGCCAGGAT	tGTGCTTCTG	1260
50	gCTACAAGAG	agATTCACTCG	agACTGGGCG	ctTTTGGCAC	ctGTATTCCT	tGTAACTGTC	1320
	aAGGGGGAGG	ggCCTGTGAT	ccAGACACAG	gAGATTGTTA	ttCAGGGGAT	gAGAAATCCTG	1380
	acATTGAGTG	tGTGACTGC	ccaATTGGTT	tCTACAAACGA	tCCGACAGAC	ccccGCAGCT	1440
	gCAAGCCATG	tCCCTGTCTAT	aaCGGGTTCA	gtGTCTAGT	gtGCCGGAG	ACGGAGGAGG	1500
	tGgtGTGCAA	taACTGECCT	ccCGGGGTCA	ccGGTGCCG	ctGTGAGCTC	tGTGCTGATG	1560
55	gCTACTTTGG	ggACCCCTT	ggtGAACATG	gCCCACTGAG	gcCTTGTCA	ccCTGTCAAT	1620
	gCAACAAACAA	tGTGGACCCC	agtGCCCTG	gGAATTGTTA	ccGGCTGACA	ggCAGGTGTT	1680
	tGAAGTGTAT	ccACAAACACA	gCCGGCATCT	actGCACCA	gtGCAAAGCA	ggCTACTTCG	1740
	ggGACCCATT	ggCTCCAAAC	ccAGCAGACA	AGTGTGAGC	ttGCAACTGT	AAACCCATGG	1800
60	gCTCAGAGCC	tGTAGGATGT	cgAACTGTATG	gcACCTGTGT	ttGCAAGCCA	ggATTGGTG	1860
	gCCCCAACTG	tgAGCATGGA	gcATTCACT	gtCCAGCTG	ctATAATCAA	gtGAAGATT	1920
	AGATGGATCA	gtTTATGCGAG	cAGCTTCAGA	GAATGGAGGC	cCTGATTCA	AGGCTCAGG	1980
	gtGGTGTATGG	AGTAGTACCT	gataCAGAGC	tgGAAGGCAG	gtGCAGCAG	gtGTGAGCAGG	2040
65	ccCTTCAGGA	cATTCTGAGA	gtGCCCAGA	ttTCAGAAGG	tgCTAGCAGA	tCCCTTGGTC	2100
	tCCAGTTGGC	CAAGGTGAGG	AGCCAAGAGA	ACAGCTACCA	gAGCCGCCG	gtGACCTCA	2160
	AGATGACTGT	ggAAAAGAGT	cgGGCTCTGG	gaAGTCAGTA	ccAGAACCGA	gtTCGGGATA	2220

ES 2 308 976 T3

	ctcacaggct	catcaactcg	atgcagctga	gcctggcaga	aagtgaagct	tccttggaa	2280
5	acaactaacat	tcctgcctca	gaccactacg	tggggccaaa	tggctttaaa	agtcgtgctc	2340
	aggaggcccac	aagattagca	gaaagccacg	tttagtgcagc	cagtaacatg	gagcaactga	2400
	caaggaaaac	tgaggactat	tccaaacaag	ccctctcaact	ggtgcgcaag	gcctgcattg	2460
	aaggagtctgg	aagcggaaagc	ggtagccccg	acggtgtctgt	ggtgcaaggg	cttggaaa	2520
10	aattggagaa	aaccaagtcc	ctggcccagc	attgacaag	ggaggccact	caagcggaaa	2580
	ttgaagcaga	taggtcttat	cagcacagtc	tccgcctcct	ggattcagtg	tctcggtttc	2640
	agggagtctag	tgatcagtcc	tttcaggtgg	aagaagcaa	gaggatcaa	aaaaagcgg	2700
	attcaactctc	aagcctggta	accaggcata	tggatgagtt	caagcgtaca	cagaagaatc	2760
	tggggaaactg	gaaaagaagaa	gcacagcagc	tcttacagaa	tggaaaaaagt	gggagagagaa	2820
15	aatcagatca	gctgctttcc	cgtgccaatc	ttgctaaaag	cagagcacaa	gaagcactga	2880
	gtatggcaa	tgccactttt	tatgaagttg	agagcatcct	taaaaacctc	agagagttt	2940
	acctgcaggt	ggacaacaga	aaagcagaag	ctgaagaagc	catgaagaga	ctctcctaca	3000
	tcaagccagaa	ggtttcagat	gccagtgaca	agacccagca	agcagaaaga	gccttggga	3060
	gctgctgtgc	tgatgcacag	agggcaaaaga	atggggccgg	ggaggccctg	gaatctcca	3120
	gtgagattga	acaggagatt	gggagttctga	acttggaaagc	aatgtgaca	gcagatggag	3180
20	ccttggccat	ggaaaaaggaa	ctggcctctc	tgaagagtga	gatgaggaa	gttggaggaa	3240
	agctggaaag	gaaggagctg	gagtttgaca	cgaatatgg	tgcagtacag	atggtgatta	3300
	cagaagcccc	gaagggttgat	accagagcca	agaacgctgg	ggttacaatc	caagacacac	3360
	tcaacacatt	agacggcctc	ctgcatctga	tggaccagcc	tctcagtgta	gatgaagagg	3420
	ggctggctt	actggagcag	aagcttccc	gagccaagac	ccagatcaac	agccaaactgc	3480
25	ggcccatgtat	gtcagagctg	gaagagaggg	cacgtcagca	gagggccac	ctccatttgc	3540
	tggagacaag	catagatggg	attctggctg	atgtgaagaa	cttggagaac	attagggaca	3600
	acctgcccc	aggctgctac	aataccagg	ctcttgagca	acagtgaagc	tgccataaat	3660
	atttctcaac	tgaggttctt	gggatacaga	tctcagggt	cgggagccat	gtcatgtgag	3720
	tgggtgggat	ggggacattt	gaacatgtt	aatgggtatg	ctcaggtcaa	ctgacctgac	3780
30	cccatccctg	atcccatggc	caggtggtt	tcttattgca	ccatactcct	tgcttccctga	3840
	tgctggcaa	tgaggcagat	agcaactgggt	tgagaaatga	tcaaggatct	ggacccaaa	3900
	gaatagactg	gatggaaaga	caaactgcac	aggcagatgt	ttgcctcata	atagtgtaa	3960
	gtggagtcct	ggaattttgga	caagtgcgt	tggtatata	tcaacttatt	cttgagtaa	4020
	tgtgactaaa	ggaaaaaaact	ttgactttgc	ccaggcatga	aattctcct	aatgtcagaa	4080
35	cagagtcaa	cccagtcaca	ctgtggccag	taaaaatact	ttgcctcata	ttgtctctg	4140
	caagcttctt	gctgatcaga	gttccctcta	tttacaaccc	agggtgtgaa	catgttctcc	4200
	attttcaagc	tggaaagaagt	gagcagttgtt	ggagtggagga	cctgttaaggc	aggccattc	4260
	agagctatgg	tgcttgcctgg	tgcctgcccac	cttcaagttc	tggacctggg	catgacatcc	4320
40	tttcttttaa	tgatgcccatt	gcaactttaga	gattgcattt	ttattaaagc	atttcttacc	4380
	agcaaagcaa	atgttggaa	agtattttact	tttgcgttt	caaagtgtata	aaaaagtgtg	4440
	gtttggcat	tgaagaggt	aaaattctct	agatttatta	gtcctaattc	aatctactt	4500
	ttagaacacc	aaaaatgtatg	cgcataatg	tattttatct	tatttctca	atctctetc	4560
	tcttcctcc	accataata	agagaatgtt	cctactcaca	cttcagctgg	gtcacatcca	4620
45	tcctccatt	catccttcca	tccatcttc	catccattac	ctccatccat	ccttccaaca	4680
	tatattttat	gagttacctac	tgtgtgccag	gggctggtgg	gacagtggtg	acatagtctc	4740
	tgcctcata	gagttgattt	tctagtggagg	aagacaagca	tttttaaaaa	ataaatttaa	4800
	acttacaaac	tttgggttc	acaagtggtg	tttatttgca	taaccgttt	gttgcaacc	4860
	tcttgcata	acagaacata	tgttgcaga	ccctccatg	ggggcaettg	agtttggca	4920
	aggctgacag	agctctgggt	tgtgcacatt	tcttgcatt	ccagctgtca	ctctgtgcct	4980
	ttctacaact	gattgcaaca	gactgttgag	ttatgataac	accagtggga	attgctggag	5040
	gaaccagagg	cacttccacc	ttggctggga	agactatgtt	gtgccttgc	ttctgttattt	5100
50	ccttggattt	tcctgaaagt	tttttttaat	aaagaacaat	tgttagaaaa	aaaaaaa	5156

<210> 131

-211- 671

60 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<400> 131

5	aggctctggag ggcccacagc cggatgtggg acaccggaa aaagtggtca tagcacacat ttttgcattcc cggttgcagt gtgttcaga cgaagtcctc ttgcgtca ccccacactt cctgggcagc caycacgagg atcatgactc gaaaaataaa gatgactgtg atccacacct tccccatgtc ggtggagtgt ttgttgacac ccccgatgaa agtgtgcagc gtcccccaat ccattgcgtc ggttatccc tgagtccgt ttccaaacgac tgccagtgtt tcagacccaa agaatgaggg caagatccct ctgcgaggg ttcagacccct cttctccat cccactggag tgccttagaaag ccaatgggtg cacagtgtat atacaatgt caatcttgc tcggtcagtg aggatgtcgc ctggaatatt caaattgaat tacagatgca tgaagaggc gtacaagtta gaattttctt ttegccatac agaaattgtt tagccagatc ttctgtactt ctttccttc cctgaccctt cctgtcccc aggaaggag gtcagccccg tttgcaaaac acaggatgcc cgtgacaccg gagacaggc ttcttcaccg acaggaagtg cttctgggtg cctgcacgtt ttaactgcta t	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 671
---	--	---

<210> 132

20 <211> 590

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <400> 132

30	ctgaatggaa aagcttatgg ctctgtatg atattatgtt ccagcggaga tgataagctt cttggcaatt gcttacccac tggctcagc agtggttcaa caattcaatc cattggccctg ggttcatctg cagccccaaa tctggaggaa ttatcacgtc ttacaggagg tttaaagttc tttggccatg atatatcaaa ctccaatagc atgattgtat ctttcagtag aatttcctct ggaactggag acatttcca gcaacatatt cagttgaaa gtacaggtga aatgtcaaa cctcaccatc aattgaaaaa cacagtgtact gtggataata ctgtggccaa cgacactatg tttctagttt cgtggcaggc cagtggctt cctgagat tattattgtt tcctgtatgga cgaaaataact acacaaaataa ttttatcacc aatctaactt ttccggacacg tagtctttgg attccaggaa cagctaagcc tgggcactgg acttacaccc tgaacaatac ccatttattct ctgcaagccc tgaagtgac agtgcacctt cgcgcctcca actcagaccc	60 120 180 240 300 360 420 480 540 590
----	---	---

40 <210> 133

<211> 581

<212> DNA

45 <213> *Homo sapien*

<400> 133

50	aggctctgtc cggggcact gagaactccc tctggaaattt ttgggggggtg ttggggagag actgtggggcc tggagataaa acttgtctcc tctaccacca ccctgtaccc tagctgcac ctgtcctcat ctctgcaaaag tttagcttcc ttccccaggt ctctgtgcac tctgtcttgg atgctctggg gagctcatgg gtggaggagt ctccaccaga gggaggctca gggactgg tggggccaggg atgaatattt gagggataaa aatttgtttaa gagccaaaga attggtagta ggggggagaac agagaggagc tgggctatgg gaaatgattt gaataatgg gctgggata tggctggata tctggtaacta aaaaagggtc tttaagaacc tacttcctaa tctttcccc aatccaaacc atagctgtct gtccagtgtt ctcttcctgc ctccagctt gccccaggct cctccttagac tctgtccctg ggctaggc gggaggagg gagagcaggg ttgggggaga ggctgaggag agtgtgacat gtggggagag gaccagaccc t	60 120 180 240 300 360 420 480 540 581
----	--	---

<210> 134

65 <211> 4797

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<220>

<221> característica misc

<222> (1)...(4797)

5 <223> n = A,T,C o G

<400> 134

10	cctgggacca aagtgcgtcc cagagctgag ggtcctggag ccacatgaga aggcttctcc ctgtgtacct gtgcagcaca gggtaggtg agtccactca gctgtctagg agaggaccca ggagcagcag agacncgcca agccttact cataccatat tctgatcctt ttccagcaaa ttgtggctac taatttgcgc cctgaagata aagatggctc tggggatgac tctgacaact tctccggctc aggtgcaggt gaggttgtca tgggggcccc ccccacccaa gacggcaaca ggtcatgcct gggggcagtg gtcaggcagt ctccctgtgt tactgagcat gtactgagtg caccctgcct gcctgtctc caccctgctg getccaaagg gcaatgctga ggagaggaat ggggctgtga gctgctgtta aggagagctc atgcttggag gtgaggtgaa ggctgtgagc tccagaaggc cccaggggcgc nctgctcac gcaggctcat attcactagg aatagcttta ctcaactaaga aacctctgga acccccctca gaaggttatt tgactcctga gcctctatt tctcatctgc aaaatggaa taataccctg acctgataag cttgtggagc tctaaggcag cacagagcga gctgggggt agctcttca tccaagctcc ctcccttact tccctttcc tgtggggact gggggagaga agtccctgag ctggaggtgg tcagggaaagc ttacagagg aggtggctct ttagtggacc tcaggaagag ggtgagaga gctaaggaag gaggctgagg tcatccctgg ggaagtgacc tagcggaggc ctgagagctg caaggttagga tatctgttgc tggaaagtgtc tgggtttggaa agtgggggccc tttttttag ggaggggtggg gccagagaag tgtgtgcctt gggataagta ggataaccac agtagttatg cccctaaggg atgcccaccc acccccctgtg gtcacagaaaa agctttccca ggtggcttag gcacctgtct cgtggctcca gagacaggct gcacctgaca cacacaatgg aaggacagct ctccctgtcc atttccaag gagcttagcc tcagctgcct tggcaggta ctggctccc tcatagctcg agctggcca gcccgagtgc tctggagcct ccccccaccc acccaacaca ctctgcttct ggtcctccccc acccccacc tcccccaacac actctgttc tggcctgtca ggtgcttgc aagatatcac cttgcacag cagacccccc ccacttggaa ggacacgca gtcctgacgg ctattccac gtctccagaa cccacccggcc tggaggtac agtgcctcc acctccaccc tgccggctgg agaggggccc aaggagggag aggctgttagt cctgcccagaa gtggagectg gctcaccgc ccgggagcag gaggccaccc cccgaccctg ggagaccaca cagctcccgaa ccactcatca ggcctcaaccc accacagccca ccacggccca ggagcccgcc acetccaccc cccacaggga catgcagccct gcccaccatg agacctcaac cctgcaagga cccagccaag ctgacccctca cactccccc acagaggatg gaggcttc tggcaccggag agggctgtg aggatggagc ctccagtcag ctcccagcag cagaggctc tggggagcag gtgagtgcc tctgcattcc ttgggaaaatt gagtggttgc gtcctaattgc ctggcacttgc gcaaggccata caccctgtgcc ctgcgcgatc tctgtatttcc caccaggaag acagggcaca ggggcccct tcccttaccc ccagggccctc gcagagcagg acagactaac tatgagatca gacgagaagc acccttaaag atcacccaag agagggctcc caaaactcaca atccaaactt gcaaggctcg tcaagagtg aacgttatac cagtcatttt atttatagtc tctgtggattt acgtttacac taaatagtct gctattcata caaaatgtgt gctttgtatc actttttgtg atatccatgc catggtccag ccagggctcg gagttgatgt ggcaagaagg cctggcttgc gggccctgtg cgatctgtgt ttgggtgcatt ctgagtggtt ggtggcaaag atcagggagg caggagctgc ttctgggtct gtagtggagc tgggtgtc tgcgtggcggt gacctggcca acccaatctg cccctggccct cccacaggac ttaccccttgc aaacctcggt ggagaataacg gctgttagtgg ccgtggagcc tgaccggccgg aaccagtcctc cagtggatca gggggccacg ggggcttcac agggcttcc ggacaggaaaa gaggtgtcgg gaggtgatgt ttctttcagg ggggtatgtt ggggtgaatt gctgctgtgg ggtcagggtg gggctgacca cagccaaaggc cactgcttgc ggagggctcg cacgagagcc caaggagccg ctgagctgag ctggcccccgt ctacctgtcc taggggtcat tgccggagcc ctctgtgggc tcatcttgc tctgtgcctg gtgggttca tctgttaccc catgaagaag aaggacgaag gcaagctactc ctggaggag cggaaaacaag ccaacggccg ggcctaccag aagccacca aacaggagga attctatgcc tgacgcggga gccatgcgccc cccteecccc tgccactcac tagggccccc ctgccttctt cttgaagaa ctgcaggcccc tggcctcccc tgccaccagg ccacccccc agcattccag cccctctgtt cgtctctgtcc cacggagtcg tgggtgtgt gggagctcca ctctgcttct ctgacttctg ctggagact tagggcacca ggggtttctc gcataggacc ttccaccac agccagcacc tggcatcgca
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

ES 2 308 976 T3

	ccattctgac tcggtttctc caaaactgaag cagcctctcc ccaggtccag ctctggaggg	3120
	gagggggatc cgactgctt ggacctaataat ggcctcatgt ggctggaaaga tcctgcgggt	3180
5	ggggcttggg gctcacacac ctgttagcact tactggtagg accaagcata ttgggggggt	3240
	ggccgctgag tggcagggga caggagtac tttgttcgt ggggaggtct aatctagata	3300
	tcgacttgtt tttgcacatg tttcctctag ttctttgttc atagcccagt agaccttgtt	3360
	acttctgagg taagtttaat aagttgattc ggtatcccc catcttgctt ccctaatactta	3420
10	tggtcgggag acagcatcag ggttaagaag actttttttt ttttttttaa actaggagaa	3480
	ccaaatctgg aagccaaaat gtaggcttag tttgtgtgtt gtctcttgag tttgtcgctc	3540
	atgtgtgcaaa cagggtatgg actatctgtc tgggtggcccc gttctgtgg tctgtggca	3600
	ggctggccag tccaggctgc cgtggggccg ccgcctttt caagcagtc tgctgtgtc	3660
	catgcgtca gggccatgct gaggcctggg ccgcgtccac gttggagaag cccgtgtgag	3720
15	aagtgaatgc tgggactcag cttcagaca gagaggactg tagggagggc ggcaggggcc	3780
	tggagatcct cctgcaggtc cacgcccgtc ctctgtggc ggcgtctcca gggctgtctt	3840
	cctccctggaa attgacgagg ggtgtcttgg gcagagctgg ctctgagcgc ctccatccaa	3900
	ggccaggtc tccgttagt cctgtggccc caccctggc cctgggtctgg aatcaggaat	3960
	atttccaaa gagtatagt ctttgtctt tggcaaaaact ctacttaatc caatgggttt	4020
20	ttccctgtac agtagattt ccaaataatc taaaactttaa tataaagtatc tctgtgaatg	4080
	ccactgcctt cgcttcttgc ctctgtgtc tttgtgtacgt gacccggactt ttctgcaaac	4140
	accaacatgt tggaaaactt ggctcgaatc tctgtgcctt cgtctttccc atggggaggg	4200
	attctgggttc cagggccctt ctgtgtatTTT gctttttgt tttggctgaa attctctgg	4260
	aggtcggtag gttcagccaa ggTTTataaa ggetgtatgtc aatttctgt tgccaaagct	4320
25	ccaagcccat cttctaaaatg gcaaaaggaaag gtggatggcc ccagcacagc ttgacctgag	4380
	gctgtggtaa cagcgaggt gtggagccga ggcctacccc ncagacaccc tggacatcct	4440
	cctcccccaccc ggctcagag gccaganncc agcccgaggc cctgcactt cttgttatt	4500
	tgacaacgtt tcagcgactc cgttggccac tccgagagtg ggccagtcg tggatcagag	4560
	atgcaccacc aagccaaggaa aacctgtgtc cggatttcga tactgcact ttctgcctgg	4620
30	agtgtatgac tgcacatgac tcgggggtgg gggaaagggtt cggctgacca tgctcatctg	4680
	ctggtcggcgt gggcggtncc caagccagag gttgggttcat ttgtgttaacg acaataaaacg	4740
	gtacttgcata ttccggcaaa cggctgctgt ggtgggtgg tttcttc ttggcct	4797

35 <210> 135
 <211> 2856
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*
 40 <400> 135

45	tagtcgggg tccccgagtg agcacgcccag ggagcaggag accaaacgac gggggtcgga	60
	gtcagagtcg cagttggagt ccccgagccg gagcacgacg ctgagcggga gagcgccgct	120
	cgcacgcccgg tcgcaccccg cgtacccggc gcagccagag ccaccagcgc agcgtgc	180
	tggagcccaag cagcaagaag ctgacgggtc gcctcatgt ggctgtgggaa ggagcagtgc	240
	ttggctccctt gcagtttggc tacaacactg gagtcatcaa tgccccccag aagtgatcg	300
50	aggagtttata caaccagaca tgggtccacc gctatgggaa gagcatctg cccaccacgc	360
	tcaccacgtt ctggccctt tcagtggcca tctttctgt tgggggcatg attggctctt	420
	tctctgtggg cttttctgtt aaccgcttttgc gcccggggaa ttcaatgtc atgtatgaa	480
	tgctggccctt cgtgtccggc gtgctcatgg gcttctgaa actggcaag tcctttgaga	540
55	tgctgtatctt gggccgttc atcatcggtg tttactgtcgg cctgaccaca ggcttcgtgc	600
	ccatgtatgt gggtaagtgc tcacccacag ctttcgtgg ggccctggc accctgcacc	660
	agctggcat cgtgtcgcc atccatcatcg cccaggtgtt cggccgtggc tccatcatgg	720
	gcaacaagga cctgtggccc ctgtgtgtca gcatcatett catccggcc ctgtgtcagt	780
60	gcatcggtt gccccttcgc cccgagagtc cccgcttcct gctcatcaac cgcaacgagg	840
	agaaccgggc caagagtgtg ctaaagaagc tgcgcgggac agctgacgtg acccatgacc	900
	tgcaggagat gaagaagag agtcggcaga tttatgtggaa gaagaagtc accatctgg	960
	agctgttcgg cttcccccgc taccggcagc ccatectcat cgctgtgtt ctgcagctgt	1020
	cccagcagtc gtctggcata aacgtgtct tctattactc cacgagcata ttctggagaagg	1080
65	cgggggtgca gcagcctgtg tatgccacca ttggctccgg tttcttc acggccttca	1140

ES 2 308 976 T3

	ctgtcggtgc gctgtttgtg gtggagcgag caggccggcg gaccctgcac ctcataggcc	1200
	tgcgtggcat ggccgggttgtt gccatactca tgaccatcgc gctagcactg ctggagcagc	1260
5	taccctggat gtcctatctg agcatcggtt ccatttttg ctttggcc ttcttgaag	1320
	tgggtcctgg cccatccca tggtcatecg tggctgaact cttcagccag ggtccacgtc	1380
	cagctgccc tggcgttgc ggcttctcca actggaccc aaatttcatt gtgggcatgt	1440
	gcttccaga tggagcaa ctgtgtggc cttacgtttt catcatcttc actgtgtcc	1500
	tgggtctgtt cttcatcttc acctacttca aagttcttga gactaaaggc cggaccttcg	1560
10	atgagatcgc ttccggcttc cggcaggggg gagccagcca aagtgataag acacccgagg	1620
	agctgttcca tccccctgggg gctgattccc aagtgtgagt cgccccagat caccagcccg	1680
	gcctgctccc agcagcccta aggatctctc aggagcacag gcagctggat gagacttcca	1740
	aacctgacag atgtcagccg agccgggctt ggggcttctt ttcctcagcca gcaatgatgt	1800
15	ccagaagaat attcaggact taacgctcc aggatttaa caaaagcaag actgttgctc	1860
	aaatcttattc agacaagcaa caggtttat aattttttta ttactgattt tgttattttt	1920
	atatcagcct gaggcttcctg tgcccacatc ccaggcttca ccctgaatgg ttccatgcct	1980
	gagggtggag actaagccct gtcgagacac ttgccttcc caccctagta atctgttaggg	2040
	ctggacccat tgcctaaagga cacactaatac gaactatgaa ctacaaagct tctatcccag	2100
20	gagggtggcta tggccacccg ttctgtggc ctggatctcc ccactctagg ggtcaggctc	2160
	cattaggatt tgcccccttc catctttcc taccaaccca ctcaaattaa tctttcttta	2220
	cctgagacca gttgggagca ctggagtgc gggaggagag gggaggggcc agtctgggt	2280
	gccgggttct agtctctttt gcaactgggg ccacactatt accatgagaa gaggggctgt	2340
	gggagccctc aaactactg ctcaagaaga catggagact cttccctgt tttgtataga	2400
25	tgcaagatataat ttatataat tttgtgtt caatattaaa tacagacact aagttataat	2460
	atatctggac aagccaaattt gtaatacacac cacctcactc ctgttactta cctaaacaga	2520
	tataaatggc tggtttttag aaacatggtt ttgaaatgt tttgtgattga gggtaggg	2580
	tttggatggg agttagacac aagtaagtgg gtttgcaccc actgcaacgg ctttagactc	2640
	gactcaggat ccagtcctt acacgtacct ctcatcagtg ttctcttgc taaaaatctg	2700
30	tttgcctt gttaccctt gaaatatac attttttatc ttgacattca aggccatttct	2760
	atcacatatt tgatagttgg tttcaaaaaa aacacttagtt ttgtgccagc cgtgatgctc	2820
	aggctgaaa tcgcattatt ttgaatgtga agggaa	2856
	<210> 136	
35	<211> 356	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
40	<400> 136	
	gggtggagcca aatgaagaaaa atgaagatga aagagacaga cacctcagtt tttctggatc	60
	aggcattgtat gatgtatgtt attttatctc cagcaccatt tcaaccacac cacgggttt	120
45	tgaccacaca aaacagaacc aggactggac tcaatggaccc ccaagccatt caaatccgga	180
	agtgtactt cagacaacca caaggatgtac tttttttttt agaaatggca ccactgtttt	240
	tgaaggaaac tggaaacccag aagcacaccc tcccttattt caccatgagc atcatgagga	300
	agaagagacc ccacattcta caagcacaaat ccaggcaact cttttttttt caacgg	356
50	<210> 137	
	<211> 356	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
55	<220>	
	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(356)	
60	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 137	
65	gcagggtggag aagacattttt attgttcctg gggctcttgg aggccatttgg gtggggctgg	60

ES 2 308 976 T3

5	gtcactggct gccccggaa cagggcgctg ctccatggct ctgcttgcgg tagtctgtgg ctatgtctcc cagcaaggac agaaaacttag aaaaatcaat cttcttatcc tcattcttgc ccttttctc aaagacatcg gcgaggtaat ttgtccctt tttacctcgg cccgcacca cgctaaggcc aaanttccag acanayggcc gggccggtna nataggggan cccaaacttgg ggacccaaac tctggcgccg aaacacangg gcataagctt gnttcctgtg gggaaa	120 180 240 300 356
	<210> 138	
	<211> 353	
10	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<400> 138	
15	aggtccagtc ctccacttgg cctgatgaga gtggggagtg gcaaggacg tttctcctgc aatagacact tagatttctc tcttgcggaa agaaaaccacc tgccatcca ctgactcttc tacattgtatg tgaaattgc tgctgttacc accacccctt gaagaggctt ccctgtatgcc aatgccagcc atcttggcat cctggccctc gagcaggctg cggtaagttag cgatctcctg 20	60 120 180 240 300 353
	ctccagccgt gtcttatgt caagcagcat cttgtactcc tggttctgag cctccatctc gcatcgagc tcactcagac ctcgscggsg mssmcgctam gccgaattcc agc	
	<210> 139	
25	<211> 371	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
30	<400> 139	
35	agcgtggctg cggccgaggt ccattccaaag caagattgca qatggcagtg tgaagagaga agacatattc tacacttcaa agctttggtg caattcccat cgaccagagt tggtccgacc agccttggaa aggtcactga aaaatcttca attggattat gttgacccctt accttattca tttccagtg tctgtaaagc caggtgagga agtgtatccc aaagatgaaa atggaaaaat actatttgac acagtggatc tctgtgccac gtggaggccc gtggagaagt gtaaagatgc aggattggac ctgccccggc ggccgctcga aagccgaatt ccagcacact ggccggccgtt actagtggat c	60 120 180 240 300 360 371
40	<210> 140	
	<211> 370	
	<212> DNA	
45	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<400> 140	
50	tagcgtggtc gcggccgagg tccatctccc tttggaaact agggggctgc tgggtggaaa tgggagccag ggcagatgtt gcattccctt gtgtccctgt aaatgtggaa ctacaagaag aggagctgcc tgagtggtaat tttcttcc tggtaatccct ctggcccccagc ctcatggcag aatagaggtt ttttttagctt atttttgtaa tatggcttctt ggtcaaaatc cctgtgttagc tgaattccca agccctgcat tgcacagcccc cccactcccc tcaccaccta ataaaggaat 55	60 120 180 240 300 360 370
	agttaacact caaaaaaaaaaaa aaaaaacctg cccggccggc cgctcgaaag ccgaattcca gcacactggc	
	<210> 141	
	<211> 371	
60	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<400> 141	
65	tagcgtggtc gcggccgagg tccatctgtgc tgcctgtcac agcccgatgg taccagcgca gggtgttaggc agtgcaggag ccctcatcca gtggcaggga acaggggtca tcactatccc	60 120

ES 2 308 976 T3

	aaggagcttc agggtcctgg tactcctcca cagaataactc ggagtattca gagtactcat	180
	catcctcagg ggttacccgc tcttcctcct ctgcatgaga gacgcggagc acaggcacag	240
5	catggagctg ggagccggca gtgtctgcag cataactagg gaggggtcgat gatccagatg	300
	cgtatgaactg gcctggcag gcacagtgc gactcatctc ttggcgacct gcccggcgg	360
	ccgctcgaag c	371
	<210> 142	
	<211> 343	
10	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<400> 142	
15	gcgttttag gccaatggtg taaaaggaaa tatcttcaca taaaaactag atggaagcat	60
	tgtcagaaac ctctttgtga tgtttgcctt caactcacag agttgaacat tcctttcat	120
	agagcagttt taaaacactc tttttagaa ttgcaagcg gatgattgga tcgctatgag	180
20	gtcttcattt gaaaacggat accttacat aaaaactaga cagtagcatt ctcagaaatt	240
	tctttggat gtgggcattt aaccacaga ggagaacttc attttagata gcaatggat	300
	aacacccttt ttgttagaattc tacaggtgga cattttagagt gct	343
	<210> 143	
25	<211> 354	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
30	<400> 143	
	aggtctgatg gcagaaaaac tcagactgtc tgcaacttta cagatggtgc attggttcag	60
	catcaggagt gggatggaa ggaaagcaca ataacaagaa aattgaaaga tggaaatta	120
	gtggtggtt gtgtcatgaa caatgtcacc tttttagaa tttttagaa tttttagaa	180
35	aaattccatc atcactttgg acaggagttt attaagagaa tgaccaagct cagttcaatg	240
	agcaaatactc catactgttt ctttctttt ttttcttta ctgtgttcaa ttatctttat	300
	cataaacatt ttacatgcag ctatttcaaa gtgtgttggaa ttaatttagga tcat	354
	<210> 144	
40	<211> 353	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
45	<400> 144	
	ggtcaaggac ctgggggacc cccaggtcca gcagccacat gattctgcag cagacaggaa	60
	cctagagcac atctggatct cagccccacc cctggcaacc tgcctgccta gagaactccc	120
50	aagatgacag actaagttagg attctgcacat tttagataat tctggtatcc tggcggtgc	180
	gttaagttgc ttaactttca ttctgttta cgatagtctt cagaggtggg aacagatgaa	240
	gaaaccatgc cccagagaag gttaagtgcac ttcttttta tggagccagt gttccaaacct	300
	aggttgcct gataccagac ctgtggcccc acctcccattt caggtctctg tgg	353
55	<210> 145	
	<211> 371	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
60	<400> 145	
	caggtctgatg ataaaactgggt ctggagtttc tgacgactcc ttgttccacca aatgcacccat	60
	ttcctgagac ttgctggccct ctccgtttag tccacttggc tttctgttccct ccacagctcc	120
65	attgccactg ttgatacta gcttttctt ctgcccacac cttcttcgac tttttttttt tttttttttt	180
	aatgcaaaact gcaaaatca aagcaagac caagaggat gcaagatga tcagccattc	240

ES 2 308 976 T3

tggaatttgg ggtgtcctta taggaccaga ggttgtgtt gctccacctt cttgactccc atgtgagacc tcggccgcga ccacgctaag ccgaattcca gcacactggc ggcccgttac tagtggatcc g	300 360 371	
5 <210> 146		
<211> 355		
<212> DNA		
10 <213> <i>Homo sapien</i>		
<400> 146		
ggtcctccgt cctctccca gaggtgtcgg ggcttggccc cagcctccat cttcgctct caggatggcg agtagcagcg gctccaaggc tgaattcatt gtcggaggga aatataaact 15 ggtacggaag atcgggtctg gtccttcgg ggacatctat ttggcgatca acatcaccaa cgggcaggaa gtggcagtga agctagaatc tcagaaggcc aggcatcccc agtgctgta cgagagcaag ctctataaga ttcttcaagg tggggttggc atccccaca tacgggtgta 20 tggtcaggaa aaagactaca atgtactagt catggatctt ctgggaccta gcctc		60 120 180 240 300 355
20 <210> 147		
<211> 355		
<212> DNA		
25 <213> <i>Homo sapien</i>		
<400> 147		
ggtctgttac aaaatgaaga cagacaacac aacatttact ctgtggagat atcctactca tactatgcac gtgctgtat tttgaacata actcgccca aaaacttgc acgatcatcc tgactttta ggttggctga tccatcaatc ttgcaactcaa ctgttacttc ttcccagtg tggttaggag caaagctgac ctgaacagca accaatggct gtagataaccc aacatgcagt 30 ttttcccat aatatggaa atattttaaat tctatcatcc cattatgagg ataaaactgct 35 acatttggta tatcttcatt ctttgaacaca caatctatcc ttggcactcc ttca		60 120 180 240 300 355
<210> 148		
<211> 369		
40 <212> DNA		
<213> <i>Homo sapien</i>		
<400> 148		
45 aggtctctct cccctctcc ctctcctgcc agccaagtga agacatgctt acttccccctt caccttcctt catgatgtgg gaagagtgtc gcaacccagc cctagccaaac accgcatgag agggagtgtg ccgaggggctt ctgagaaggt ttctctcaca tctagaaaga agcgcttaag atgtggcagc ccctcttctt caagtggctc ttgtcctgtt gcccctggag ttctcaaatt		60 120 180 240
50 gctgcagcag cctccatcca gcctgaggat gacatcaata cacagaggaa gaagagtca gaaaagatga gagaagttac agactctctt gggcgacccc gagagcttac cattcctcag acttcttca		300 360 369
55 <210> 149		
<211> 620		
<212> DNA		
<213> <i>Homo sapien</i>		
60 <220>		
<221> característica_misc		
<222> (1)...(620)		
65 <223> n = A,T,C o G		

ES 2 308 976 T3

<400> 149

	actagtcaaa aatgctaaaa taatttggga gaaaatattt tttaagtagt gttatagttt	60
	catgttatac ttttattatg ttttgtgaag ttgtgtctt tcactaatta cctatactat	120
5	gccaatattt ccttatatct atccataaca ttataactac atttctaana naatatgcac	180
	gtgaaaactta acactttata aggtaaaaat gaggtttcca anattaata atctgatcaa	240
	gttcttgta ttccaaata gaatggactt ggtctgtta gggctaagga gaagaggaag	300
10	ataaggtaa aagttgttaa tgaccaaaca ttctaaaaga aatgaaaaaaa aaaagttat	360
	tttcaagct tcgaactatt taaggaaagc aaaatcattt cctaaatgca tattttgt	420
	gagaatttctt cattaatattt ctgaatcattt catttcacta aggctcatgt tnactccgat	480
	atgtctctaa gaaagtacta tttcatggtc caaacctgggt tgccatantt gggtaaaggc	540
	tttcccttaa gtgtgaaantt atttaaaatg aaattttcctt cttttaaaaa attcttana	600
	agggttaagg gtgttgggg	620

15 <210> 150

<211> 371

<212> DNA

20 <213> *Homo sapien*

<400> 150

	ggtccgatca aaacctgcta cctccccaaag actttactag tgccgataaaa ctttctcaaa	60
25	gagcaaccag ttcacttcc ctgttataa aacctctaac catctctttg ttctttgaac	120
	atgctgaaaa ccacctggtc tgcattatg cccgaatttg yaattctttt ctctcaaatg	180
	aaaatttaat tttagggatt catttctata tttcacata tgcattatgtt ttatccctt	240
	atatgtgtaa ggtgaaattt atggtattt agtgcataag aaaatatattt tttaaagctt	300
30	tcattttcc cccagtgaat gattnaaat ttttatgtt aatatacaga atgttttttc	360
	ttacttttat a	371

<210> 151

<211> 4655

35 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 151

	gggacttgag ttctgttatac ttcttaagta gattcatatt gtaagggctt cgggggtgggg	60
	gggttggcaa aatcctggag ccagaagaaa ggacagcagc attgtataat cttacagctt	120
	acatgttata cctggaaaac aatgcccaga ctcattttt tagccacag tacacgaacc	180
	tggggctctt gaacagcatg gaccagcaga ttccagaacgg ctccctgtcc accagtcctt	240
45	ataacacaga ccacgcgcag aacagctca cggcgccctt gcccatacgca cagcccgat	300
	ccaccccttgcga tgcctctctt ccatcacecg ccatccctt caacacccgac taccaggcc	360
	cgcacagttt cgacgtgtcc ttccagcagt cgagcaccgc caagtcggcc acctggacgt	420
	attccactga actgaagaaa ctctactgttcc aaatttgcataa gacatcccccc atccagatca	480
	agggtatgac cccacccctt caggagctt ttatccgcgc catgcctgttcc tacaaaaaaaag	540
	ctgagcacgt cacggaggtt gtgaagcggtt gcccccaacca tgagctgagc cgtgaattca	600
	acgaggggaca gattccccctt yctagtcatt tgattcgagt agagggaaac agccatgccc	660
	agtatgtata agatccccatc acaggaagac agagtgtgtt ggtacccat gagccaccccc	720
	agggtggcac tgaatttcaac acagtcttgcataatccat gtgtacacgc agttgtgttgc	780
55	gagggatgaa cccgcgttcca attttatca ttgttactctt ggaaaccaga gatgggcaag	840
	tcctggcccg acgctgtttt gaggcccgaa tctgtgtttt cccaggaaga gacagggaaagg	900
	cggtatgaa tagcatcaga aagcagcaag ttccggacacg tacaagaac ggtgtatggta	960
	cgaaggccccc gtttcgttca aacacacatg gtatcccgat gacatccatc aagaaacgaa	1020
60	gatccccaga tggatgactt gtatacttac cagtgggggg cctgtgagact tatgaaatgc	1080
	tgggtggat cttttttttt cttttttttt cttttttttt cttttttttt cttttttttt	1140
	cgtacaggca acagcaacacg cagcagcacc agcacttact tcagaaacag acctcaataac	1200
	agtctccatc ttcatatgtt aacagctccc cacctctgaa caaaatgttac agcatgttacaa	1260
	agctgccttc tggatggccag cttatcaacc ctcagcagcg caacgccttc actccttacaa	1320
65	ccatttcttgc tggatgggg gccaacattt ccatgtatggg cacccacatg ccaatggctt	1380

ES 2 308 976 T3

<210> 152

65 <211> 586

<212> PRT

<213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<400> 152

	Met	Leu	Tyr	Leu	Glu	Asn	Asn	Ala	Gln	Thr	Gln	Phe	Ser	Glu	Pro	Gln
5	1				5				10						15	
	Tyr	Thr	Asn	Leu	Gly	Leu	Leu	Asn	Ser	Met	Asp	Gln	Gln	Ile	Gln	Asn
					20				25					30		
	Gly	Ser	Ser	Ser	Thr	Ser	Pro	Tyr	Asn	Thr	Asp	His	Ala	Gln	Asn	Ser
					35				40				45			
10	Val	Thr	Ala	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	Gln	Pro	Ser	Ser	Thr	Phe	Asp	Ala
					50				55			60				
	Leu	Ser	Pro	Ser	Pro	Ala	Ile	Pro	Ser	Asn	Thr	Asp	Tyr	Pro	Gly	Pro
					65				70			75		80		
15	His	Ser	Phe	Asp	Val	Ser	Phe	Gln	Gln	Ser	Ser	Thr	Ala	Lys	Ser	Ala
					85				90				95			
	Thr	Trp	Thr	Tyr	Ser	Thr	Glu	Leu	Lys	Lys	Leu	Tyr	Cys	Gln	Ile	Ala
					100				105				110			
20	Lys	Thr	Cys	Pro	Ile	Gln	Ile	Lys	Val	Met	Thr	Pro	Pro	Pro	Gln	Gly
					115				120			125				
	Ala	Val	Ile	Arg	Ala	Met	Pro	Val	Tyr	Lys	Lys	Ala	Glu	His	Val	Thr
					130				135			140				
25	Glu	Val	Val	Lys	Arg	Cys	Pro	Asn	His	Glu	Leu	Ser	Arg	Glu	Phe	Asn
					145				150			155		160		
	Glu	Gly	Gln	Ile	Ala	Pro	Ser	Ser	His	Leu	Ile	Arg	Val	Glu	Gly	Asn
					165				170			175				
30	Ser	His	Ala	Gln	Tyr	Val	Glu	Asp	Pro	Ile	Thr	Gly	Arg	Gln	Ser	Val
					180				185			190				
	Leu	Val	Pro	Tyr	Glu	Pro	Pro	Gln	Val	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Thr	Val
					195				200			205				
35	Leu	Tyr	Asn	Phe	Met	Cys	Asn	Ser	Ser	Cys	Val	Gly	Gly	Met	Asn	Arg
					210				215			220				
	Arg	Pro	Ile	Leu	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	Glu	Thr	Arg	Asp	Gly	Gln	Val
					225				230			235		240		
40	Leu	Gly	Arg	Arg	Cys	Phe	Glu	Ala	Arg	Ile	Cys	Ala	Cys	Pro	Gly	Arg
					245				250			255				
	Asp	Arg	Lys	Ala	Asp	Glu	Asp	Ser	Ile	Arg	Lys	Gln	Gln	Val	Ser	Asp
					260				265			270				
45	Ser	Thr	Lys	Asn	Gly	Asp	Gly	Thr	Lys	Arg	Pro	Phe	Arg	Gln	Asn	Thr
					275				280			285				
	His	Gly	Ile	Gln	Met	Thr	Ser	Ile	Lys	Lys	Arg	Arg	Ser	Pro	Asp	Asp
					290				295			300				
50	Glu	Leu	Val	Tyr	Leu	Pro	Val	Arg	Gly	Arg	Glu	Thr	Tyr	Glu	Met	Leu
					305				310			315		320		
	Val	Lys	Ile	Lys	Glu	Ser	Leu	Glu	Leu	Met	Gln	Tyr	Leu	Leu	Gln	His
					325				330			335				
	Thr	Ile	Glu	Thr	Tyr	Arg	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	His	Gln	His	Leu	
					340				345			350				
55	Leu	Gln	Lys	Gln	Thr	Ser	Ile	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Tyr	Gly	Asn	Ser
					355				360			365				
	Ser	Pro	Pro	Leu	Asn	Lys	Met	Asn	Ser	Met	Asn	Lys	Leu	Pro	Ser	Val
					370				375			380				

60

65

ES 2 308 976 T3

	Ser Gln Leu Ile Asn Pro Gln Gln Arg Asn Ala Leu Thr Pro Thr Thr			
385	390	395	400	
	Ile Pro Asp Gly Met Gly Ala Asn Ile Pro Met Met Gly Thr His Met			
5	405	410	415	
	Pro Met Ala Gly Asp Met Asn Gly Leu Ser Pro Thr Gln Ala Leu Pro			
	420	425	430	
10	Pro Pro Leu Ser Met Pro Ser Thr Ser His Cys Thr Pro Pro Pro			
	435	440	445	
	Tyr Pro Thr Asp Cys Ser Ile Val Ser Phe Leu Ala Arg Leu Gly Cys			
	450	455	460	
15	Ser Ser Cys Leu Asp Tyr Phe Thr Thr Gln Gly Leu Thr Thr Ile Tyr			
	465	470	475	480
	Gln Ile Glu His Tyr Ser Met Asp Asp Leu Ala Ser Leu Lys Ile Pro			
	485	490	495	
	Glu Gln Phe Arg His Ala Ile Trp Lys Gly Ile Leu Asp His Arg Gln			
	500	505	510	
20	Leu His Glu Phe Ser Ser Pro Ser His Leu Leu Arg Thr Pro Ser Ser			
	515	520	525	
	Ala Ser Thr Val Ser Val Gly Ser Ser Glu Thr Arg Gly Glu Arg Val			
	530	535	540	
25	Ile Asp Ala Val Arg Phe Thr Leu Arg Gln Thr Ile Ser Phe Pro Pro			
	545	550	555	560
	Arg Asp Glu Trp Asn Asp Phe Asn Phe Asp Met Asp Ala Arg Arg Asn			
	565	570	575	
30	Lys Gln Gln Arg Ile Lys Glu Glu Gly Glu			
	580	585		

<210> 153

35 <211> 2007

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

40 <400> 153

	gaattcgtcg ctgctccagg gaaagttctg ttactccact gactctctt tttcctgata	60
	acatggccag caagaaaagta attacagtgt ttggagcaac aggagctaa ggtggctctg	120
45	tggccagggc aattttggag agcaaaaaat ttgcagttag agcagtgacc agggatgtga	180
	cttgaccaaa tgccctggag ctccagcgcc ttggagctga ggtggtc当地 ggtgacactga	240
	atgataaaagc atcgggtggac agtgccttaa aaggtagtcta tggggccccc ttggtagcca	300
	acttctggaa ccctctcaac caagataagg aagtgtgtcg gggaaagctg gtggcagact	360
50	ccgccaagca cctgggtctg aagcacgtgg tgtacagcgg cctggagaac gtcaagcgac	420
	tgacggatgg caagctggag gtgcgcact ttgacagcaa gggcgagggt gaggagta	480
	tctggccat tggcatcccc atgaccagtgt tccgcgtggc ggcctacttt gaaaacttcc	540
	tgcggcgtg gcggccccgtg aaagcctctg atggagatta ctacaccttg gctgtaccga	600
	tgggagatgt accaatggat ggtatctctg ttgctgatat tggagcagcc gtctctagca	660
55	tttttaattc tccagaggaa ttttttaggca aggccgtggg gctcagtgtca gaagcactaa	720
	caatacagca atatgctgat gttttgtcca aggctttggg gaaagaagtc cgagatgcaa	780
	agattacccc ggaagcttcc gagaagctgg gattccctgc agcaaaggaa atagccaata	840
	tgtgtcggtt ctatgaaatg aagccagacc gagatgtcaa ttcacccac caactaaatc	900
60	ccaaagtcaa aagcttcagc cagtttatct cagagaacca gggagccttc aagggcatgt	960
	agaaaatcag ctgttcagat aggccctctgc accacacagc ctcttcctc tctgatcctt	1020
	tccctcttta cggcacaaca ttcatgttg cagaacatgc tggaatgcaa ttgtttgcaa	1080
	caccgaagga ttccctgcgg tcgcctcttc agtaggaagc actgcattgg tgataggaca	1140
65	cggtaatttg attcacattt aacttgcttag ttatgtataa gggtggtaca actgttttgt	1200
	aaaatgagaa gcctcggAAC ttggagcttc ttccttacca ctaatggag ggcagattat	1260
	actgggattt ctcctgggtg agtaatttca agccctaattc ctgaaatttc cctaggcagc	1320

ES 2 308 976 T3

	tccagtttc tcaactgcat tgcaaaaattc ccagtgaact tttaagtact tttaactttaa aaaaatgaac atctttgttag agaattttct ggggaacatg gtgttcaatg aacaaggcaca agcattggaa atgcataaat tcagtttgc ctcagattg gaagtttatt ttctgactca ttcatgaagt catctattga gccaccattc aattattcat ctattaatc ctgtatcctt catttatcca ttctgcaaac ttttcttgag caccagcacg ggtggcatt tgtggacttc tcttcattcc tatgtgtttt ctatcaaag tgatccactc tcgaaaggct ccttcccgat ctgtgggtgg gttcaagtca tgccaggccc agggggcccc tctcctcgat tagctctagg caaaatccag gggatctgca gtggggagcg gggcaggaa gctggaggga aggcctgtga aggtagggg tggggaaaga caaggtgaca gaaggaccca ataggaccc tctatatctc tggcttagca tttctacat catattgtaa tcgtcttatt tgctagttt cttccttact gtgagtgact aacagtcatc tttatcccag tgccctggac ataataagtg atcaataaaat gttGattgac taaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1380 1440 1500 1560 1620 1680 1740 1800 1860 1920 1980 2007
5		
10		
15	<210> 154 <211> 2148 <212> DNA <213> <i>Homo sapien</i>	
20	<400> 154	
25	gaattcgctcg ctgctccagg gaaagttctg ttactccact gactctctt tttcctgata acatggccag caagaaagta attacagtgt ttggagcaac aggagctaa ggtggctctg tggccagggc aattttggag agcaaaaaat ttgcagttag agcagtgacc agggatgtga cttgaccaaa tgccctggag ctccagcgcc ttggagctga ggtggctaaa ggtgacctga atgataaagc atcgggtggac agtgcctaa aaggggaaagc tgggtggcaga ctccgccaag cacctgggtc tgaagcacgt ggtgtacage gcgcctggaga acgtcaagcg actgacggat ggcaagctgg aggtgcccga ctgtgacagc aaggggcgagg tggaggagta ctctggtcc attggcatcc ccatgaccag tgcgcgtg gcggcctact ttgaaaactt tctcgccgog tggcggcccg tgaagacctc tgatggagat tactacacct tggctgtacc gatgggagat gtaccaatgg atgttatctc tggctgtat attggagcag cctgtcttag catttttaat tctccagagg aatttttagg caaggccgtg gggctcagtg cagaagact aacaatacag caatatgctg atgaaaaatgc caaggcttt gggaaagaag tccgagatgc aaagactatc tgtgtatag atgaccagaa aacagtggaa gaaggttca tggaaagacgt gggcttgagt tggctcttga gggaaacatga ccatgtatag acagaggagg catcaagaag gtcggctgg ctaattctgg aataaacacg acaaaccaga ggcagtaacgg gaaggaggca aattctggct ctgcctctat ctttgattac cccggaaagct ttcgagaagc tgggattccc tgacgaaag gaaatagcca atatgtgtcg ttctatgaa atgaagccag accgagatgt caatctcacc caccactaa atcccaaagt caaaagcttc agccattta tctcagagaa ccaggagcc ttcaaggcgtc tggaaaaat cagctgtca gataggcctc tgcaccacac agctctttc ctctctgtat ctttccttct ttacggcaca acattcatgt tgacagaaca tgctggaaat caattgtttt caacacccgaa ggatttctg cggcgtcctc ttcaatgttca agcactgtcat tggtgatagg acacggtaat ttgattcaca tttaacttgc tagttatgtga taagggtgg acaactgttt ggtttttatga gaagcctcgg aacttggagc ttctctctta ccactaatgg gagggcagat tataactggaa ttctcttgg gtagtatt tcaagccctt atgctgaaat tccccttaggc agtcccgattt ttctcaactg cattgcaaaa ttcccctgtat aacttttaat acttttaact taaaaaaaaatg aacatcttt tagagaattt tctggggaaac atgggtttca 50 1560 atgaacaaggc acaaggcattt gaaatgtttt aatttgcattt tgcctcaaga ttggaaat attttctgtat tcattcatgt agtcatctat tgagccacca ttcaattttt catctattaa ttccttgcattt cttcattttt ccattctgtca aactttttt gggccaccc acgggtggcc atttgtggac ttcttcttcat ttctatgtgt ttcttcttca aagtgttca ctctcgaaag gttccttcc agtctgtgg tgggttcaag tcatgccagg ggcagggggc ccatcttctc gttttagctt agggaaaatc caggggatct gcagtgggg gggggggcag gaagctggag ggaaggcctg tgaagggttag ggatgtggaa agacaagggtg acagaaggac ccaataggac ctttcttctt atctgttcat tcatttctt catcatattt taatcgatctt atttgtttagt tttcttctt actgtgttcat actaacagtc atctttatcc cagtgccctt tacataataaa gtgatcaata aatgtttagt gactaaatga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	60 1020 1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560 1620 1680 1740 1800 1860 1920 1980 2040 2100 2148
55		
60		
65		

<210> 155

ES 2 308 976 T3

<211> 153
 <212> PRT
 <213> *Homo sapien*
 5
 <400> 155

	Met Thr Ser Val Arg Val Ala Ala Tyr Phe Glu Asn Phe Leu Ala Ala	
10	1 5 10 15	
	Trp Arg Pro Val Lys Ala Ser Asp Gly Asp Tyr Tyr Thr Leu Ala Val	
	20 25 30	
15	Pro Met Gly Asp Val Pro Met Asp Gly Ile Ser Val Ala Asp Ile Gly	
	35 40 45	
	Ala Ala Val Ser Ser Ile Phe Asn Ser Pro Glu Glu Phe Leu Gly Lys	
	50 55 60	
	Ala Val Gly Leu Ser Ala Glu Ala Leu Thr Ile Gln Gln Tyr Ala Asp	
20	65 70 75 80	
	Val Leu Ser Lys Ala Leu Gly Lys Glu Val Arg Asp Ala Lys Ile Thr	
	85 90 95	
	Pro Glu Ala Phe Glu Lys Leu Gly Phe Pro Ala Ala Lys Glu Ile Ala	
25	100 105 110	
	Asn Met Cys Arg Phe Tyr Glu Met Lys Pro Asp Arg Asp Val Asn Leu	
	115 120 125	
	Thr His Gln Leu Asn Pro Lys Val Lys Ser Phe Ser Gln Phe Ile Ser	
	130 135 140	
30	Glu Asn Gln Gly Ala Phe Lys Gly Met	
	145 150	

35 <210> 156
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> *Homo sapien*
 40 <400> 156

	Met Thr Ser Val Arg Val Ala Ala Tyr Phe Glu Asn Phe Leu Ala Ala	
45	1 5 10 15	
	Trp Arg Pro Val Lys Ala Ser Asp Gly Asp Tyr Tyr Thr Leu Ala Val	
	20 25 30	
50	Pro Met Gly Asp Val Pro Met Asp Gly Ile Ser Val Ala Asp Ile Gly	
	35 40 45	
	Ala Ala Val Ser Ser Ile Phe Asn Ser Pro Glu Glu Phe Leu Gly Lys	
	50 55 60	
	Ala Val Gly Leu Ser Ala Glu Ala Leu Thr Ile Gln Gln Tyr Ala Asp	
	65 70 75 80	
55	Val Leu Ser Lys Ala Leu Gly Lys Glu Val Arg Asp Ala Lys Thr Ile	
	85 90 95	
	Cys Ala Ile Asp Asp Gln Lys Thr Val Glu Glu Gly Phe Met Glu Asp	
	100 105 110	
60	Val Gly Leu Ser Trp Ser Leu Arg Glu His Asp His Val Ala Gly Ala	
	115 120 125	

65 <210> 157
 <211> 424
 <212> DNA

ES 2 308 976 T3

<213> *Homo sapien*

<220>

5 <221> característica_misc

<222> (1)...(424)

<223> n = A,T,C o G

10 <400> 157

ctgcagcccc	ggggatccac	tagtccagt	tggtgaaatt	cattggtctt	tacaagactt	60
ggatacatta	cagcagacat	ggaaatataa	ttttaaaaaaa	tttctctcca	acctccttca	120
aattcagtca	ccactgttat	attaccctt	ccaggaaccc	tccagtgggg	aaggctgcga	180
15 tattagattt	ccttgtatgc	aaagttttt	ttgaaaagctg	tgctcagagg	aggtgagagg	240
agaggaagga	aaaactgca	tcataacttt	acagaattga	atctagagtc	ttccccgaaa	300
agcccagaaa	cttctctgcn	gnatctggct	tgtccatctg	gtctaaggtg	gtctgtttctt	360
ccccagccat	cgagtcagtt	tgtgccatg	aataatacac	gacctgctat	ttcccatgac	420
tgct						424

20

<210> 158

<211> 2099

<212> DNA

25

<213> *Homo sapien*

<400> 158

30 cccgcgttaa	aaggcgcagc	aggtgggagc	cggggccttc	acccgaaacc	cgacgagagc	60
ccgacagccg	gccccggcccg	agcccaccc	gcctgcccag	ccggagcga	gggcgcgc	120
ccgcgcagag	ccccgcgcag	ggccgcggc	cgcagagcag	ttaaacgtg	caggcaccag	180
aaggcactt	ctgtcggtga	agaagaccc	tctccgggt	cacgggcate	ctgtgtttt	240
caaacggggc	tgacccccc	tcctgggg	caggaagggt	cagggaaagga	aaagaagtac	300
35 agaagatctg	gtaaaacaat	ttctgtatgg	cgaagaaaaa	attctactt	gtacgcctc	360
ttcatgcatt	ttaattcaa	tttgaatatt	ccaggcgaca	tcctca	ccgagcaaag	420
attgacattt	gtatcatcac	tgtcaccat	tggcttctag	gcactccagt	ggggtaggag	480
aaggaggtct	gaaaccctcg	cagaggatc	ttgcctcat	tctttgggtc	tgaacactg	540
40 gcagtcgtt	gaaacaggac	tcaggat	accagcgca	tggatgggg	gacgctgcac	600
actttcatcg	ggggtgtcaa	caaacactcc	accagcatcg	ggaagggtgt	gatcacagtc	660
atcttttattt	tccgagtcat	gatccctgt	gtggctgccc	aggaagtgt	gggtgacgag	720
caagaggact	tctgtctgca	cacactgca	ccgggatgc	aaaatgtgt	ctatgaccac	780
ttttccccc	tgtcccacat	ccggctgtgg	gccctccagc	tgatcttctg	ctccaccccc	840
45 ggcgtgttgg	tggccatgc	tgtggctac	tacaggcagc	aaaccactcg	caagttcagg	900
cgaggagaga	agaggaatga	tttcaagac	atagaggaca	ttaaaaagca	gaaggttcgg	960
atagaggggt	cgctgtgggt	gacgtacacc	agcagcatct	ttttccgaat	catctttgaa	1020
50 gcagccctta	tgtatgtgtt	ttacttcctt	tacaatgggt	accacgtcc	ctgggtgtt	1080
aaatgtggga	ttgaccctgt	cccccaaccc	gttactgtct	ttatttctag	gccaacagag	1140
aagaccgtgt	ttaccat	tatgatttct	gctgtctgt	tttgcatgt	gtttaacgt	1200
55 gcagagttgt	gctacctgt	gctgaaagt	tgttttagga	gatcaaagag	agcacagacg	1260
caaaaaaaatc	accccaatca	tgcctaaag	gagagtaagc	agaatgaaat	gaatgagct	1320
atttcagata	gtggtaaaa	tgcaatcaca	ggttcccaag	ctaaacattt	caaggtaaaa	1380
55 ttagctgcg	tcataaggag	acttctgtct	tctccagaag	gcaatacc	cctgaaagt	1440
ccttctgttag	cctgaagagt	ttgttaatga	ctttcataat	aaatagacac	ttgagtt	1500
ttttttagg	atacttgc	cattcataca	caacgtatc	aaatatgtgg	tccatctctg	1560
aaaacaagag	actgtttgac	aaaggagcat	tgcagtact	ttgacaggtt	ccttttaagt	1620
60 ggactctctg	acaaaagtggg	tacttctga	aaatttataat	aactgtt	gataaggaac	1680
atttatccag	gaatttgatac	gtttattttag	aaaagatatt	tttataaggct	tggatgttt	1740
tagttctgac	tttgaattt	tataaagtat	ttttataatg	actggcttc	cttacctgg	1800
aaaacatgcg	atgttagttt	tagaattaca	ccacaagtat	ctaaatttgg	aacttacaaa	1860
gggtctatct	tgtaaatattt	gttttgcatt	gtctgttggc	aaatttgt	actgtcatga	1920
65 tacgcttaag	gtggaaagt	ttcattgcac	aatatatttt	tactgtttc	tgaatgtaga	1980
cggaacagt	tgaagcaga	aggcttttt	aactcatcc	tttgc	aaatcaaca	2040
actgaaatgt	ggatgtgatt	gcctcaataa	agctcgccc	cattgctaa	aaaaaaaaaa	2099

ES 2 308 976 T3

<210> 159
 <211> 291
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapien*
 <400> 159

10	Met Asp Trp Gly Thr Leu His Thr Phe Ile Gly Gly Val Asn Lys His 1 5 10 15 Ser Thr Ser Ile Gly Lys Val Trp Ile Thr Val Ile Phe Ile Phe Arg 20 25 30
15	Val Met Ile Leu Val Val Ala Ala Gln Glu Val Trp Gly Asp Glu Gln 35 40 45 Glu Asp Phe Val Cys Asn Thr Leu Gln Pro Gly Cys Lys Asn Val Cys 50 55 60
20	Tyr Asp His Phe Phe Pro Val Ser His Ile Arg Leu Trp Ala Leu Gln 65 70 75 80 Leu Ile Phe Val Ser Thr Pro Ala Leu Leu Val Ala Met His Val Ala 85 90 95
25	Tyr Tyr Arg His Glu Thr Thr Arg Lys Phe Arg Arg Gly Glu Lys Arg 100 105 110 Asn Asp Phe Lys Asp Ile Glu Asp Ile Lys Lys Gln Lys Val Arg Ile 115 120 125
30	Glu Gly Ser Leu Trp Trp Thr Tyr Thr Ser Ser Ile Phe Phe Arg Ile 130 135 140 Ile Phe Glu Ala Ala Phe Met Tyr Val Phe Tyr Phe Leu Tyr Asn Gly 145 150 155 160
35	Tyr His Leu Prc Trp Val Leu Lys Cys Gly Ile Asp Pro Cys Pro Asn 165 170 175 Leu Val Asp Cys Phe Ile Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Val Phe Thr 180 185 190
40	Ile Phe Met Ile Ser Ala Ser Val Ile Cys Met Leu Leu Asn Val Ala 195 200 205 Glu Leu Cys Tyr Leu Leu Leu Lys Val Cys Phe Arg Arg Ser Lys Arg 210 215 220
45	Ala Gln Thr Gln Lys Asn His Pro Asn His Ala Leu Lys Glu Ser Lys 225 230 235 240 Gln Asn Glu Met Asn Glu Leu Ile Ser Asp Ser Gly Gln Asn Ala Ile 245 250 255
50	Thr Gly Ser Gln Ala Lys His Phe Lys Val Lys Cys Ser Cys Val Ile 260 265 270 Arg Arg Leu Leu Ser Ser Pro Glu Gly Asn Thr Asn Leu Lys Val Pro 275 280 285 Ser Val Ala 290

55 <210> 160
 <211> 3951
 <212> DNA
 60 <213> *Homo sapien*
 <400> 160

65 tctgcatcca tattaaaaac ctgacacaat gtatgcagca ggctcagtgt gagtgaactg 60

ES 2 308 976 T3

	gaggcttctc	tacaacatga	cccaaaggag	cattgcagg	cctatttgca	acctgaagtt	120
5	tgtgactctc	ctggtgcct	taagttcaga	actcccattc	ctgggagctg	gagtacagct	180
	tcaagacaat	gggtataatg	gattgctcat	tgcaattaat	cctcaggta	ctgagaatca	240
	gaacctcatac	tcaaacatta	agggaaatgat	aactgaagct	tcattttacc	tatthaatgc	300
10	taccaagaga	agagtatttt	tcagaaaatat	aaagattttt	atacctgcca	catggaaaagc	360
	taataataac	agcaaaaataa	aacaagaatc	atatgaaaag	gcaaatagtca	tagtactgta	420
	ctggtatggg	gcacatggag	atgatccata	caccctacaa	tacagagggt	gtggaaaaga	480
	ggggaaatac	attcatttca	cacctaattt	cctactgaat	gataacttaa	cagctggcta	540
15	cggatcacga	ggccgagtgt	ttgtccatga	atggggccac	ctccgttggg	gtgtgttcga	600
	tgagtataac	aatgacaaaac	ctttctacat	aatggggcaa	aatcaaatta	aagtgacaag	660
	gtgttcatct	gacatcacag	gcattttgt	gtgtaaaaaa	ggtccttgcc	cccaagaaaa	720
	ctgttatttt	agtaagcttt	ttaaagaagg	atgcaccttt	atctacaata	gcacccaaaa	780
20	tgcaactgca	tcaataatgt	tcatgcaaag	tttatcttct	gtgggtgaat	tttgtaatgc	840
	aagtacccac	aaccaagaag	caccaaacct	acagaaccag	atgtgcagcc	tcagaagtgc	900
	atgggatgta	atcacagact	ctgctgactt	tcaccacagc	tttcccatga	acgggactgta	960
	gcttccacct	cctccacat	tctcgcttgt	agaggctggt	gacaaagtgg	tctgttttagt	1020
25	gctggatgtg	tccagcaaga	tggcagaggc	tgacagactc	cttcaactac	aacaagccgc	1080
	agaattttat	ttgatgcaga	ttgttgaat	tcatacctc	gtgggcattt	ccagtttcga	1140
	cagcaaaagga	gagatcagag	cccagctaca	ccaaatttaac	agcaatgatg	atcgaaaagtt	1200
	gctgggttca	tatctgcccc	ccactgtatc	agctaaaaca	gacatcagca	tttggttcagg	1260
30	gcttaagaaa	ggatttgagg	ttgttgaaaa	actgaatgga	aaagctttagt	gctctgtgt	1320
	gatatttagt	accagcggag	atgataagct	tcttggcaat	tgcttaccca	ctgtgctcag	1380
	cagtggttca	acaatttact	ccattgcctt	gggttcatct	gcagccccaa	atctggagga	1440
	attatcacgt	cttacaggag	gtttaaagtt	ctttgttcca	gatataatca	actccaatag	1500
35	catgattgtat	gcttcagta	gaatttccctc	tggaaactgga	gacattttcc	agcaacatata	1560
	tcaagtttga	agtacaggtg	aaaatgtcaa	acettacccat	caattgaaaaa	acacagtgac	1620
	tgtggataat	actgtgggca	acgacactat	gttcttagtt	acgtggcagg	ccagtggtcc	1680
	tcctgagatt	atattttttt	atcctgatgg	acgaaaatac	tacacaaata	attttatcac	1740
40	caatctaaat	tttcggacag	ctagtcattt	gattccagga	acagctaagc	ctgggcactg	1800
	gacttacacc	ctgaacaaata	cccatcattt	tctgcaagcc	ctgaaagtga	cagtgacctc	1860
	tcgcccctcc	aactcagctg	tgcffffccagc	cactgtggaa	gcctttgtgg	aaagagacag	1920
	cctccatttt	cctcatctg	tgatgatttta	tgccaatgtg	aaacagggtat	tttateccat	1980
45	tcttaatgcc	actgtcactg	ccacagttga	gccagagact	ggagatcctg	ttacgctgag	2040
	acttcgtat	gatggagcag	gtgctgatgt	tataaaaaat	gatggatttt	actcgaggtt	2100
	ttttttctcc	tttgctgcaa	atggtagata	tagcttggaa	gtgcatgtca	atactctcc	2160
	cagcataagc	accccagccc	actctattttc	agggagtcat	gctatgtatg	taccaggta	2220
	cacagcaaac	ggtaatattt	agatgaatgc	tccaaaggaaa	tcagtaggca	gaaatgagga	2280
	ggagcggaaag	tggggcttta	cccgagtcag	ctcaggaggc	tccttttcag	tgctgggagt	2340
50	tccagctggc	ccccaccctg	atgtgtttcc	accatgcaaa	attattgacc	tggaagctgt	2400
	aaaagttagaa	gaggaatttga	ccctatcttgc	gacagcacct	ggagaagact	ttgatcaggg	2460
	ccaggttaca	agttatgaaa	taagaatgag	taaaaatcttca	cagaatatcc	aagatgactt	2520
	taacaatgt	attttagttaa	atacatcaaa	gcgaaatctt	cagcaagctg	gcatcaggga	2580
	gatatttacg	ttctcaccctt	aaatttccac	gaatggacct	gaacatcagc	caaatggaga	2640
55	aacacatgaa	agccacagaa	tttatgttgc	aatacggac	atggatagga	actccttaca	2700
	gtctgctgtt	tctaacattt	cccaaggcgcc	tctgtttattt	cccccccaattt	ctgatcctgt	2760
	acctgccaga	gattatctt	tattgaaagg	agttttaaaca	gcaatgggtt	tgataggtt	2820
	catttgcctt	attatagttt	tgacacatca	tacttttaagc	aggaaaaaaga	gagcagacaa	2880
	gaaagagaat	ggaacaaaaat	tattataaaat	aaatatccaa	agtgtttcc	tttttagata	2940
	taagaccat	ggccttcgac	tacaaaaacaa	tactaacaaa	gtcaaaattaa	catcaaaaact	3000
	gtattaaaat	gcatttgagtt	tttgcataat	acagataaga	tttttacatg	gttagatcaac	3060
60	aaattttttt	tgggggtaga	ttagaaaaacc	cttacacttt	ggctatgaac	aaataataaa	3120
	aattttttt	taaagttaatg	tctttaaagg	caaagggaaag	ggttaaagtctg	gaccagtgtc	3180
	aaggaaaagtt	tgttttattt	aggtggaaaaa	atagccccaa	gcagagaaaaa	ggagggtagg	3240
	tctgcattat	aactgtctgt	gtgaagcaat	catttagtta	ctttgattaa	ttttttttttt	3300
	ctccttatct	gtgcagaaca	ggttgcttgc	ttacaactga	agatcatgt	atatttcata	3360

ES 2 308 976 T3

5	tatgaagccc ctaatgcaaa gctctttacc tcttgctatt ttgttatata tattacagat	3420
	gaaatctcac tgctaattgct cagagatctt ttttcaactgt aagaggtAAC cttaacaat	3480
	atgggtatTA ccttgcTcC ttcataccgg ttttatgaca aaggTctatt gaatttattt	3540
	gtttgtaagt ttctactccc atcaaAGCAG ctTTTAAGT tattgcTTG gttattatgg	3600
	atgatAGTTA tagCCCTTAATGCCTAA ctaAGGAAGA aaAGATGTTA ttCTGAGTTT	3660
10	gttttaatac atatatgaac atatAGTTT attcaattaa accaaAGAAG aggtcAGCAG	3720
	ggagatacta accttggaa atgattagCT ggCTCTGTT tttggtaaaa taAGAGTCTT	3780
	taatCCTTC tccatcaaga gttacttacc aaggcAGGG gaaggGGGat atagaggTCC	3840
	caaggAAATA aaaatcatCT ttcatCTTA atTTTACTCC ttCCtCTTat tttttaaaa	3900
	gattatcgaa caataAAATC atTTGCTTT ttaattaaaa acataaaaaa a	3951

20 <210> 161

15 <211> 943

<212> PRT

<213> *Homo sapien*

20 <400> 161

25	Met Thr Gln Arg Ser Ile Ala Gly Pro Ile Cys Asn Leu Lys Phe Val	
	1 5 10 15	
	Thr Leu Leu Val Ala Leu Ser Ser Glu Leu Pro Phe Leu Gly Ala Gly	
	20 25 30	
	Val Gln Leu Gln Asp Asn Gly Tyr Asn Gly Leu Leu Ile Ala Ile Asn	
	35 40 45	
30	Pro Gln Val Pro Glu Asn Gln Asn Leu Ile Ser Asn Ile Lys Glu Met	
	50 55 60	
	Ile Thr Glu Ala Ser Phe Tyr Leu Phe Asn Ala Thr Lys Arg Arg Val	
	65 70 75 80	
	Phe Phe Arg Asn Ile Lys Ile Leu Ile Pro Ala Thr Trp Lys Ala Asn	
35	85 90 95	
	Asn Asn Ser Lys Ile Lys Gln Glu Ser Tyr Glu Lys Ala Asn Val Ile	
	100 105 110	
	Val Thr Asp Trp Tyr Gly Ala His Gly Asp Asp Pro Tyr Thr Leu Gln	
40	115 120 125	
	Tyr Arg Gly Cys Gly Lys Glu Gly Lys Tyr Ile His Phe Thr Pro Asn	
	130 135 140	
	Phe Leu Leu Asn Asp Asn Leu Thr Ala Gly Tyr Gly Ser Arg Gly Arg	
	145 150 155 160	
45	Val Phe Val His Glu Trp Ala His Leu Arg Trp Gly Val Phe Asp Glu	
	165 170 175	
	Tyr Asn Asn Asp Lys Pro Phe Tyr Ile Asn Gly Gln Asn Gln Ile Lys	
	180 185 190	
50	Val Thr Arg Cys Ser Ser Asp Ile Thr Gly Ile Phe Val Cys Glu Lys	
	195 200 205	
	Gly Pro Cys Pro Gln Glu Asn Cys Ile Ile Ser Lys Leu Phe Lys Glu	
	210 215 220	
55	Gly Cys Thr Phe Ile Tyr Asn Ser Thr Gln Asn Ala Thr Ala Ser Ile	
	225 230 235 240	
	Met Phe Met Gln Ser Leu Ser Ser Val Val Glu Phe Cys Asn Ala Ser	
	245 250 255	
60	Thr His Asn Gln Glu Ala Pro Asn Leu Gln Asn Gln Met Cys Ser Leu	
	260 265 270	
	Arg Ser Ala Trp Asp Val Ile Thr Asp Ser Ala Asp Phe His His Ser	
	275 280 285	
65	Phe Pro Met Asn Gly Thr Glu Leu Pro Pro Pro Pro Thr Phe Ser Leu	
	290 295 300	

ES 2 308 976 T3

	Val Glu Ala Gly Asp Lys Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ser Ser			
5	305	310	315	320
	Lys Met Ala Glu Ala Asp Arg Leu Leu Gln Leu Gln Gln Ala Ala Glu			
	325	330	335	
	Phe Tyr Leu Met Gln Ile Val Glu Ile His Thr Phe Val Gly Ile Ala			
	340	345	350	
10	Ser Phe Asp Ser Lys Gly Glu Ile Arg Ala Gln Leu His Gln Ile Asn			
	355	360	365	
	Ser Asn Asp Asp Arg Lys Leu Leu Val Ser Tyr Leu Pro Thr Thr Val			
	370	375	380	
15	Ser Ala Lys Thr Asp Ile Ser Ile Cys Ser Gly Leu Lys Lys Gly Phe			
	385	390	395	400
	Glu Val Val Glu Lys Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Gly Ser Val Met Ile			
	405	410	415	
	Leu Val Thr Ser Gly Asp Asp Lys Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr			
	420	425	430	
20	Val Leu Ser Ser Gly Ser Thr Ile His Ser Ile Ala Leu Gly Ser Ser			
	435	440	445	
	Ala Ala Pro Asn Leu Glu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Gly Gly Leu Lys			
	450	455	460	
25	Phe Phe Val Pro Asp Ile Ser Asn Ser Asn Met Ile Asp Ala Phe			
	465	470	475	480
	Ser Arg Ile Ser Ser Gly Thr Gly Asp Ile Phe Gln Gln His Ile Gln			
	485	490	495	
30	Leu Glu Ser Thr Gly Glu Asn Val Lys Pro His His Gln Leu Lys Asn			
	500	505	510	
	Thr Val Thr Val Asp Asn Thr Val Gly Asn Asp Thr Met Phe Leu Val			
	515	520	525	
35	Thr Trp Gln Ala Ser Gly Pro Pro Glu Ile Ile Leu Phe Asp Pro Asp			
	530	535	540	
	Gly Arg Lys Tyr Tyr Thr Asn Asn Phe Ile Thr Asn Leu Thr Phe Arg			
	545	550	555	560
	Thr Ala Ser Leu Trp Ile Pro Gly Thr Ala Lys Pro Gly His Trp Thr			
	565	570	575	
40	Tyr Thr Leu Asn Asn Thr His His Ser Leu Gln Ala Leu Lys Val Thr			
	580	585	590	
	Val Thr Ser Arg Ala Ser Asn Ser Ala Val Pro Pro Ala Thr Val Glu			
	595	600	605	
45	Ala Phe Val Glu Arg Asp Ser Leu His Phe Pro His Pro Val Met Ile			
	610	615	620	
	Tyr Ala Asn Val Lys Gln Gly Phe Tyr Pro Ile Leu Asn Ala Thr Val			
	625	630	635	640
50	Thr Ala Thr Val Glu Pro Glu Thr Gly Asp Pro Val Thr Leu Arg Leu			
	645	650	655	
	Leu Asp Asp Gly Ala Gly Ala Asp Val Ile Lys Asn Asp Gly Ile Tyr			
	660	665	670	
55	Ser Arg Tyr Phe Phe Ser Phe Ala Ala Asn Gly Arg Tyr Ser Leu Lys			
	675	680	685	
	Val His Val Asn His Ser Pro Ser Ile Ser Thr Pro Ala His Ser Ile			
	690	695	700	
	Pro Gly Ser His Ala Met Tyr Val Pro Gly Tyr Thr Ala Asn Gly Asn			
60	705	710	715	720
	Ile Gln Met Asn Ala Pro Arg Lys Ser Val Gly Arg Asn Glu Glu Glu			
	725	730	735	
	Arg Lys Trp Gly Phe Ser Arg Val Ser Ser Gly Gly Ser Phe Ser Val			

ES 2 308 976 T3

	740	745	750
	Leu Gly Val Pro Ala Gly Pro His Pro Asp Val Phe Pro Pro Cys Lys		
	755	760	765
5	Ile Ile Asp Leu Glu Ala Val Lys Val Glu Glu Glu Leu Thr Leu Ser		
	770	775	780
	Trp Thr Ala Pro Gly Glu Asp Phe Asp Gln Gly Gln Ala Thr Ser Tyr		
	785	790	795
10	Glu Ile Arg Met Ser Lys Ser Leu Gln Asn Ile Gln Asp Asp Phe Asn		
	805	810	815
	Asn Ala Ile Leu Val Asn Thr Ser Lys Arg Asn Pro Gln Gln Ala Gly		
	820	825	830
15	Ile Arg Glu Ile Phe Thr Phe Ser Pro Gln Ile Ser Thr Asn Gly Pro		
	835	840	845
	Glu His Gln Pro Asn Gly Glu Thr His Glu Ser His Arg Ile Tyr Val		
	850	855	860
20	Ala Ile Arg Ala Met Asp Arg Asn Ser Leu Gln Ser Ala Val Ser Asn		
	865	870	875
	Ile Ala Gln Ala Pro Leu Phe Ile Pro Pro Asn Ser Asp Pro Val Pro		
	885	890	895
25	Ala Arg Asp Tyr Leu Ile Leu Lys Gly Val Leu Thr Ala Met Gly Leu		
	900	905	910
	Ile Gly Ile Ile Cys Leu Ile Ile Val Val Thr His His Thr Leu Ser		
	915	920	925
30	Arg Lys Lys Arg Ala Asp Lys Lys Glu Asn Gly Thr Lys Leu Leu		
	930	935	940

	<210> 162	
	<211> 498	
35	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<400> 162	
40	tggagaacca cgtggacagc accatgaaca ttttggcg gggaggcagt gctggccgga 60 agccccctcaa gtcgggtatg aaggagctgg ccgtgttccg ggagaaggtc actgagcagc accggcagat gggcaagggt ggcaagcatc accttggct ggaggagccc aagaagctgc 120 gaccacccccc tgccaggact ccctgccaac aggaactgga ccaggtctg gagcggatct 180 ccaccatgct cttccggat gagcggggcc ctctggagca cctctactcc ctgcacatcc 240 ccaactgtga caagcatggc ctgtacaacc tcaaacagtg gcaagatgtc tctgaacggg 300 cagcgtgggg agtgcgtgtg tgtgaacccc aacaccggga agctgatcca gggagccccc 360 accatccggg gggaccccgaa gtgtcatctc ttctacaatg agcagcagga ggctcgccggg 420 gtgcacaccc cagccgat 480	498
45		
50	<210> 163	
	<211> 1128	
	<212> DNA	
55	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<400> 163	
60	gccacctggc ctcctgtatc gacgacacac gcacttgaaa cttgttctca ggggtgtgtgg 60 aatcaacttt ccgaaagcaa ccagccacc agaggaggtc ccgagcgcga gcggagacga tgcagcggag actggttcag cagtggagcg tcgggtgtt cctgctgagc tacgcgggtgc 120 cctcctgccc ggcgtcggtg gagggtctca gcccggcct caaaagagct gtgtctgaac 180 atcagctct ccatgacaag gggaaatcca tccaagattt acggcgacga ttcttccttc 240 accatctgtat cgcagaaatc cacacagctg aaatcagagc tacctcgagg gtgtcccata 300 actccaagcc ctctccaaac acaaagaacc accccgtccg atttgggtct gatgatgagg 360	420
65		

ES 2 308 976 T3

	gcagataacct aactcaggaa actaacaagg tggagacgta caaagagcag ccgctcaaga	480
	cacctggaa gaaaaagaaa ggcaagcccg ggaaacgcaa ggagcaggaa aagaaaaaac	540
5	ggcgaactcg ctctgcctgg ttagactctg gagtgactgg gagtgggcta gaaggggacc	600
	acctgtctga cacctccaca acgtcgctgg agctcgattc acggaggcat tgaaaatttc	660
	agcagagacc ttccaaggac atattgcagg attctgtaat agtgaacata tggaaagtat	720
	tagaaatatt tattgtctgt aaataactgta aatgcattgg aataaaaactg tctccccat	780
	tgctctatga aactgcacat tggtcattgt gaatattttt tttttgcca aggctaattcc	840
10	aattattatt atcacattta ccataattta tttgtccat tgatgtattt attttgtaaa	900
	tgtatcttgg tgctgctgaa tttctatatt tttgtaaaca taatgcactt tagatataca	960
	tatcaagtat gttgataaaat gacacaatga agtgtctcta ttttgggtt gattttaaatg	1020
	aatgcctaaa tataattatc caaatgatt tccctttgtg catgtaaaaa taacagtatt	1080
	ttaaatttgt aaagaatgtc taataaaata taatctaatt acatcatg	1128
15	<210> 164	
	<211> 1310	
	<212> DNA	
20	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<400> 164	
	gggcctgggt cgcaaagaag ctgacttcag agggggaaac tttcttcttt taggaggcgg	60
25	ttagccctgt tccacgaacc caggagaact gctggccaga ttaatttagac attgttatgg	120
	gagacgtgt aacacactac ttatcattga tgcatatatata aaaccattttt attttcgcta	180
	ttatccaga ggaagcgcct ctgatttgg tctttttcc cttttgtctc tttctggctg	240
	tgtgggttgg agaaagcaca gttggagtag cccggttgcta aataagtccc gagcgcgagc	300
30	ggagacgtatc cagcggagac tggttcagca gtggagcgtc gcgggtttcc tgctgagcta	360
	cgcgggtccc tcctgcgggc gctcggtgaa ggggtctcagc cgccgcctca aaagagctgt	420
	gtctgaacat cagctcctcc atgacaaggg gaagtccatc caagatttac ggcgcacgatt	480
	cttccttcac catctgtatcg cagaatcca cacagctgaa atcagagcta cctcggaggt	540
	gtccccctaacttccaagccct ctcccaacac aaagaaccac cccgtcccgat ttgggtctga	600
35	tgatgaggc agatacctaa ctcaggaaac taacaaggtg gagacgtaca aagagcagcc	660
	gctcaagaca cctggaaaga aaaagaaaagg caagcccgaa aaacgcaagg agcagggaaaa	720
	aaaaaaacgg cgaactcgct ctgctgggtt agactctggta gtgactgggta gtgggctaga	780
	aggggaccac ctgtctgaca cttccacaac gtcgctggag ctcgattcac ggaggcattt	840
40	aaattttcag cagagacattt ccaaggacat attgcaggat tctgtatag tgaacatatg	900
	gaaagtatta gaaatattta ttgtctgtaa atactgtaaa tgcattggaa taaaactgtc	960
	tccccattt ctctatgaaa ctgcacattt gtcattgtga atattttttt ttttgc当地	1020
	gctaatccaa ttattattt cacattacc ataattttt ttgtccattt atgtatattt	1080
	tttgtaaatg tatcttgggtt ctgctgaatt tctatatttt ttgttaacata atgcacttta	1140
45	gatatacata tcaagtatgt tgataaatgaa cacaatgaaatgtcttatt ttgtgggttga	1200
	tttaatgaa tgcctaaata taattatcca aattgattttt ctttggcc cgtaaaaata	1260
	acagtattttt aaatttgtaa agaatgtcta ataaaatata atctaattac	1310
	<210> 165	
50	<211> 177	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
55	<400> 165	
	Met Gln Arg Arg Leu Val Gln Gln Trp Ser Val Ala Val Phe Leu Leu	
	1 5 10 15	
60	Ser Tyr Ala Val Pro Ser Cys Gly Arg Ser Val Glu Gly Leu Ser Arg	
	20 25 30	
	Arg Leu Lys Arg Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly	
	35 40 45	
65	Lys Ser Ile Gln Asp Leu Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile	

ES 2 308 976 T3

	50	55	60	
	Ala Glu Ile His Thr Ala	Glu Ile Arg Ala Thr Ser	Glu Val Ser Pro	
5	65	70	75	80
	Asn Ser Lys Pro Ser Pro Asn Thr Lys Asn His Pro Val Arg Phe Gly			
	85	90	95	
	Ser Asp Asp Glu Gly Arg Tyr Leu Thr Gln Glu Thr Asn Lys Val Glu			
10	100	105	110	
	Thr Tyr Lys Glu Gln Pro Leu Lys Thr Pro Gly Lys Lys Lys Gly			
	115	120	125	
	Lys Pro Gly Lys Arg Lys Glu Gln Glu Lys Lys Lys Arg Arg Thr Arg			
15	130	135	140	
	Ser Ala Trp Leu Asp Ser Gly Val Thr Gly Ser Gly Leu Glu Gly Asp			
	145	150	155	160
	His Leu Ser Asp Thr Ser Thr Ser Leu Glu Leu Asp Ser Arg Arg			
	165	170	175	
20	His			
	<210> 166			
	<211> 177			
25	<212> PRT			
	<213> <i>Homo sapien</i>			
	<400> 166			
30	Met Gln Arg Arg Leu Val Gln Gln Trp Ser Val Ala Val Phe Leu Leu			
	1	5	10	15
	Ser Tyr Ala Val Pro Ser Cys Gly Arg Ser Val Glu Gly Leu Ser Arg			
35	20	25	30	
	Arg Leu Lys Arg Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly			
	35	40	45	
	Lys Ser Ile Gln Asp Leu Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile			
40	50	55	60	
	Ala Glu Ile His Thr Ala Glu Ile Arg Ala Thr Ser Glu Val Ser Pro			
	65	70	75	80
	Asn Ser Lys Pro Ser Pro Asn Thr Lys Asn His Pro Val Arg Phe Gly			
	85	90	95	
45	Ser Asp Asp Glu Gly Arg Tyr Leu Thr Gln Glu Thr Asn Lys Val Glu			
	100	105	110	
	Thr Tyr Lys Glu Gln Pro Leu Lys Thr Pro Gly Lys Lys Lys Gly			
	115	120	125	
50	Lys Pro Gly Lys Arg Lys Glu Gln Glu Lys Lys Lys Arg Arg Thr Arg			
	130	135	140	
	Ser Ala Trp Leu Asp Ser Gly Val Thr Gly Ser Gly Leu Glu Gly Asp			
	145	150	155	160
55	His Leu Ser Asp Thr Ser Thr Ser Leu Glu Leu Asp Ser Arg Arg			
	165	170	175	
	His			
60	<210> 167			
	<211> 3362			
	<212> DNA			
	<213> <i>Homo sapien</i>			

ES 2 308 976 T3

<400> 167

5	cacaatgtat gcagcaggct cagtgtgagt gaactggagg cttctctaca acatgaccca aaggaggcatt gcaggtccta tttgcaacct gaagtttg actctcctgg ttgccttaag ttcagaactc ccattctgg gagctggagt acagctcaa gacaatgggt ataatggatt gctcattgca attaatcctc aggtacctga gaatcagaac ctcatctcaa acattaagga aatgataact gaagcttcat tttacctatt taatgctacc aagagaagag tatttttcag aaatataaag atttaataac ctgccacatg gaaagcta at aataacagca aaataaaaaca agaatcatat gaaaaggcaa atgtcatagt gactgactgg tatggggcac atggagatga tccatacacc ctacaataca gagggtgtgg aaaagaggga aaatacattc atttcacacc taatttccta ctgaatgata acttaacagc tggctacgga tcacgaggcc gagtgtttgt ccatgaatgg gcccacctcc gttgggtgt gttcgatgag tataacaatg acaaaccctt ctacataaaat gggcaaaaatc aaattaaagt gacaagggtgt tcatctgaca tcacaggcat tttgggtgt gaaaaaggtc cttgccccca agaaaaactgt attattagta agcttttaa agaaggatgc acctttatct acaatagcac ccaaaatgca actgcatcaa taatgttcat gcaaagttt tcttctgtgg ttgaattttg taatgcaagt acccacaacc aagaagcacc aaacctacag aaccagatgt gcagcctcag aagtgcattg gatgtatca cagactctgc tgactttcac cacagcttcc ccatgaacgg gactgagctt ccaccccttc ccacattctc gctttagag gctgggtgaca aagtggctg ttttagtgcg gatgtgtcca gcaagatggc agaggctgac agactccttc aactacaaca agccgcagaa ttttatttga tgcaagattgt tgaaaattcat accttcgtgg gcattggccag tttcgacagc aaaggagaga tcagagccca gctacaccaa attaacagaca atgatgatcg aaagttgctg gttcatatc tgcccaccac tgtatcagct aaaacagaca tcagcatttgc ttcagggctt aagaaaggat ttgaggtgg tgaaaaactg aatggaaaag cttatggctc tgtgatgata ttagtgacca gcccggatgaa taagcttctt ggcaattgtct tacccactgt gctcagcagt gttcaacaa ttcaactccat tgccctgggt tcatctgcag ccccaaactt gggaggaatta tcacgttca caggaggttt aaagttctt gttccagata tatcaaactc caatagcatg attgatgctt tcagtagaaat ttcctctgga actggagaca tttccagca acatattcag cttgaaagta caggtgaaaa tgtcaaacctt caccatcaat tgaaaaacac agtgactgtg gataatactg tggcaacga caactatgtt ctatgttacgt ggcaggccag tggctcttctt gagattatat tatttgatcc tgatggacga aaataactaca caaataattt tatcaccaat ctaactttc ggacagctag tctttggatt ccaggaacag ctaagcctgg gcaactggact tacaccctga tttttttcca ccatgcaaaaa ttattgacct ggaagctgta aaagtagaaag aggaattgac cctatcttgg acagcacctg gagaagactt tgatcaggc caggctacaa gctatgaaat aagaatgagt aaaagtctac agaatatcca agatgacttt aacaatgcta ttttagaaaa tacatcaaag cgaaatctc agcaagctgg catcaggag atatttacgt ttcacccca aatttccacg aatggacctg aacatcagcc aatggagaa acacatgaaa gcccacagaat ttatgttgca atacgagcaa tggataggaa ctcccttacag tctgtctgtat ctaacattgc ccaggcgcct ctgtttattc cccccaattt tgatcctgta cctgcccagag attatctt atgaaagga gttttaacag caatgggttt gataggaatc atttgccttta ttatgttgc gacacatcat actttaagca gggaaaaagag agcagacaag aaagagaatg gaacaaaattt attataaaata aatatccaaa gtgtcttcct tcttagatat aagacccatg gccttcgact acaaaaacat actaacaag tcaaattaaac atcaaaactg tattaaaatg cattgagttt ttgtacaata cagataagat ttttacatgg tagatcaaca aattttttt gggggtagat tagaaaaacc ttacactttg gctatgaaaca aataataaaa attattctt aaagtaatgt ctttaaaggc aaagggaaagg gtaaaagtccg accagtgtca aggaaagttt gttttatttga ggtggaaaa tagccccaaag cagagaaaaag gagggttagt ctgcattata actgtctgtg tgaagcaatc atttagttac tttgattaat ttttctttc tccttatctg tgcagaacag gttgcttgc tacaactgaa gatcatgcta tatttcatat atgaagcccc taatgcaaaag ctctttacct cttgcatttt ttttatatat attacagatg aaatctcaat gctaattgctc agagatctt tttcaactgta agaggttacc ttttacaataa tgggttattac ctttgcctct tcataccgg tttatgacaa aggtctattt aatttatttgc tttgttgc gtttatttgc tcaaaaggc tttctaagtt attgccttgg ttattatggta tgatgtttt agccctata atgccttaac taaggaagaa aagatgttat tctgaggttt ttttataaca tatatgaaaca tatagttta ttcaattaaa ccaaagaaga ggtcagcagg gagatactaa ctttggaaa tgattagctg gctctgtttt ttggtaaat aagagtctttt aatccttctt ccatcaagag ttacttacca agggcaggggg aagggggata tagaggtcac aaggaaataa aaatcatctt tcattttaa tttactctt tcctttattt tttttaaaag attatgaaac aataaaatca tttgcctttt tt	120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560 1620 1680 1740 1800 1860 1920 1980 2040 2100 2160 2220 2280 2340 2400 2460 2520 2580 2640 2700 2760 2820 2880 2940 3000 3060 3120 3180 3240 3300 3360 3362
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		

<210> 168

ES 2 308 976 T3

<211>	2784		
<212>	DNA		
<213>	<i>Homo sapien</i>		
5			
<400>	168		
10	tctgcaccca tattgaaaac ctgacacaat gtagcagca ggctcagtgt gagtgaactg gaggcttctc tacaacatga cccaaaggag cattgcaggt cctatttgc acctgaagtt tgtgactctc ctgggtgect taagttcaga actccccatc ctggggagctg gaggta tcaagacaat gggtataatg gattgctcat tgcaattaat cctcaggatc ctgagaatca gaacctcatc tcaaaccatc agggaaatgt aactgaagct tcattttacc tatttaatgc taccaagaga agaggatttt tcagaaatat aaagattttt atacctgcc catggaaagc taataataac agcaaaaataa aacaagaatc atatgaaaag gcaaattgtca tagtgactga ctggtatggg gcacatggag atgatccata cacccctacaa tacagagggt gtggaaaaga gggaaaatac attcatttca cacctaattt cctactgaat gataacttaa cagctggcta cgatcacga ggccgagtgt ttgtccatga atggggccac ctccggttggg gtgtgttcga tgagtataac aatgacaaaac ctttctacat aaatgggcaa aatcaaattt aagtgacaag gtgttcatct gacatcacag gcattttgt gtgtaaaaa ggtccttgcc cccaaagaaaa ctgttattt agtaagctt ttaaagaagg atgcacctt atctacaata gcacccaaaa tgcaactgca tcaataatgt tcatgcaaaag tttatcttct gtggttgaat tttgtaatgc aagtaccac aaccaagaag caccacaaacct acagaaccag atgtgcagcc tcagaagtgc atgggatgta atcacagact ctgctgactt tcaccacacgc tttcccatga acgggactga gttccacat cctcccacat tctcgcttgc agaggctggt gacaaagtggt tctgtttagt gctggatgtg tccagcaaga tggcagaggg tgacagactc cttcaactac aacaagccgc agaattttat ttgtatgcaga ttgttgaat tcataccttc gtgggcattt ccagttcga cagcaaaagga gagatcagag cccagctaca ccaaatttac agcaatgatg atcgaaagtt gctggtttca tatctgccc caactgtatc agctaaaaca gacatcagca tttgttcagg gcttaagaaa ggatttgagg tgggtgaaaa actgaatggg aaagctttagt gctctgtgat gatatttagt accagcggag atgataagct tcttggcaat tgcttaccca ctgtgctcag cagtggttca acaatttact ccattgcctt gggttcatct gcagccccaa atctggagga attatcacgt cttacaggag gttttaagtt ctttgccttca gatatatcaa actccaaatag catgattgtat gcttcagta gaatttgcctt tggaacttgg gacattttcc agcaacatat tcagcttggaa agtacaggtg aaaatgtcaa accttaccat caattggaaaa acacagtgc tgtggataat actgtggggca acgacactat gtttcttagt acgtggcagg ccagtggtcc tcctgagatt atattatgg atcctgtatgg acggaaaatac tacacaaata attttatcac caatctaact tttcgacag ctatgtttt gattccagga acagctaaggc ctggcactg gacttacacc ctgaacaata cccatcatc tctgcaagcc ctgaaagtga cagtgcaccc tcgcgcctcc aactcagctg tgccccccagc cactgtggaa gcctttgtgg aaagagacag cctccatttt cctcatctg tgatgattt tgccaatgtg aaacagggtt tttatccat tcttaatgcc actgtcaactg ccacagttga gccagagact ggagatccctg ttacgttag actccttgc gatggagcag gtgctgatgt tataaaaaat gatggaaattt actcgaggta tttttctcc tttgtgcaat atggtagata tagttggaa gtgcattgtca atcaactctcc cagcataagc accccagcccc actctattcc agggaggatcat gctatgtatg taccaggta cacagcaaaac ggtaatattt agatgaatgc tccaaaggaaa tcaatggca gaaatgagga ggagcgaaag tggggcttta gccgagtcag ctcaggaggc tcctttcag tgctggagtt tccagctggc cccccacccctg atgttttcc accatgcaaa attattgacc tggaagctgt aaatagaaga ggaatttgacc ctatgtgg cagcacctgg agaagacttt gatcaggggcc aggctacaag ctatgaaata agaatgagta aaagtttaca gaatatccaa gatgacttta acaatgtat tttatgaaat acatcaaaggc gaaatccctca gcaagctggc atcaggggaga tatttacgtt ctcaccccaa atttccacga atggacctga acatcagccca aatggagaaa cacatgaaag ccacagaatt tatgttgc当地 tacagacat ggataggaac tccttacagt ctgctgtatc taacattgcc caggcgcctc tggttattcc ccccaattct gatcctgtac ctgccagaga ttatcttata ttga	60	2784
60			

<210> 169
 <211> 592
 65 <212> PRT
 <213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<400> 169

	Met Thr Gln Arg Ser Ile Ala Gly Pro Ile Cys Asn Leu Lys Phe Val			
5	1	5	10	15
	Thr Leu Leu Val Ala Leu Ser Ser Glu Leu Pro Phe Leu Gly Ala Gly			
	20	25	30	
	Val Gln Leu Gln Asp Asn Gly Tyr Asn Gly Leu Leu Ile Ala Ile Asn			
10	35	40	45	
	Pro Gln Val Pro Glu Asn Gln Asn Leu Ile Ser Asn Ile Lys Glu Met			
	50	55	60	
	Ile Thr Glu Ala Ser Phe Tyr Leu Phe Asn Ala Thr Lys Arg Arg Val			
15	65	70	75	80
	Phe Phe Arg Asn Ile Lys Ile Leu Ile Pro Ala Thr Trp Lys Ala Asn			
	85	90	95	
	Asn Asn Ser Lys Ile Lys Gln Glu Ser Tyr Glu Lys Ala Asn Val Ile			
20	100	105	110	
	Val Thr Asp Trp Tyr Gly Ala His Gly Asp Asp Pro Tyr Thr Leu Gln			
	115	120	125	
	Tyr Arg Gly Cys Gly Lys Glu Gly Lys Tyr Ile His Phe Thr Pro Asn			
	130	135	140	
25	Phe Leu Leu Asn Asp Asn Leu Thr Ala Gly Tyr Gly Ser Arg Gly Arg			
	145	150	155	160
	Val Phe Val His Glu Trp Ala His Leu Arg Trp Gly Val Phe Asp Glu			
	165	170	175	
30	Tyr Asn Asn Asp Lys Pro Phe Tyr Ile Asn Gly Gln Asn Gln Ile Lys			
	180	185	190	
	Val Thr Arg Cys Ser Ser Asp Ile Thr Gly Ile Phe Val Cys Glu Lys			
	195	200	205	
35	Gly Pro Cys Pro Gln Glu Asn Cys Ile Ile Ser Lys Leu Phe Lys Glu			
	210	215	220	
	Gly Cys Thr Phe Ile Tyr Asn Ser Thr Gln Asn Ala Thr Ala Ser Ile			
	225	230	235	240
40	Met Phe Met Gln Ser Leu Ser Ser Val Val Glu Phe Cys Asn Ala Ser			
	245	250	255	
	Thr His Asn Gln Glu Ala Pro Asn Leu Gln Asn Gln Met Cys Ser Leu			
	260	265	270	
45	Arg Ser Ala Trp Asp Val Ile Thr Asp Ser Ala Asp Phe His His Ser			
	275	280	285	
	Phe Pro Met Asn Gly Thr Glu Leu Pro Pro Pro Pro Thr Phe Ser Leu			
	290	295	300	
	Val Glu Ala Gly Asp Lys Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ser Ser			
50	305	310	315	320
	Lys Met Ala Glu Ala Asp Arg Leu Leu Gln Leu Gln Gln Ala Ala Glu			
	325	330	335	
	Phe Tyr Leu Met Gln Ile Val Glu Ile His Thr Phe Val Gly Ile Ala			
	340	345	350	
55	Ser Phe Asp Ser Lys Gly Glu Ile Arg Ala Gln Leu His Gln Ile Asn			
	355	360	365	
	Ser Asn Asp Asp Arg Lys Leu Leu Val Ser Tyr Leu Pro Thr Thr Val			

60

65

ES 2 308 976 T3

	370	375	380
	Ser Ala Lys Thr Asp Ile Ser Ile Cys Ser Gly Leu Lys Lys Gly Phe		
5	385	390	395
	Glu Val Val Glu Lys Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Gly Ser Val Met Ile		400
	405	410	415
	Leu Val Thr Ser Gly Asp Asp Lys Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr		
10	420	425	430
	Val Leu Ser Ser Gly Ser Thr Ile His Ser Ile Ala Leu Gly Ser Ser		
	435	440	445
	Ala Ala Pro Asn Leu Glu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Gly Gly Leu Lys		
	450	455	460
15	Phe Phe Val Pro Asp Ile Ser Asn Ser Asn Ser Met Ile Asp Ala Phe		
	465	470	475
	Ser Arg Ile Ser Ser Gly Thr Gly Asp Ile Phe Gln Gln His Ile Gln		
	485	490	495
20	Leu Glu Ser Thr Gly Glu Asn Val Lys Pro His His Gln Leu Lys Asn		
	500	505	510
	Thr Val Thr Val Asp Asn Thr Val Gly Asn Asp Thr Met Phe Leu Val		
	515	520	525
25	Thr Trp Gln Ala Ser Gly Pro Pro Glu Ile Ile Leu Phe Asp Pro Asp		
	530	535	540
	Gly Arg Lys Tyr Tyr Thr Asn Asn Phe Ile Thr Asn Leu Thr Phe Arg		
	545	550	555
	560		
	Thr Ala Ser Leu Trp Ile Pro Gly Thr Ala Lys Pro Gly His Trp Thr		
	565	570	575
30	Tyr Thr Leu Met Cys Phe His His Ala Lys Leu Leu Thr Trp Lys Leu		
	580	585	590

35 <210> 170
 <211> 791
 <212> PRT
 <213> *Homo sapien*
 40 <400> 170

	Met Thr Gln Arg Ser Ile Ala Gly Pro Ile Cys Asn Leu Lys Phe Val		
45	1	5	10
	15		
	Thr Leu Leu Val Ala Leu Ser Ser Glu Leu Pro Phe Leu Gly Ala Gly		
	20	25	30
	Val Gln Leu Gln Asp Asn Gly Tyr Asn Gly Leu Leu Ile Ala Ile Asn		
50	35	40	45
	Pro Gln Val Pro Glu Asn Gln Asn Leu Ile Ser Asn Ile Lys Glu Met		
	50	55	60
	Ile Thr Glu Ala Ser Phe Tyr Leu Phe Asn Ala Thr Lys Arg Arg Val		
	65	70	75
55	80		
	Phe Phe Arg Asn Ile Lys Ile Leu Ile Pro Ala Thr Trp Lys Ala Asn		
	85	90	95
	Asn Asn Ser Lys Ile Lys Gln Glu Ser Tyr Glu Lys Ala Asn Val Ile		
	100	105	110
60	Val Thr Asp Trp Tyr Gly Ala His Gly Asp Asp Pro Tyr Thr Leu Gln		
	115	120	125
	Tyr Arg Gly Cys Gly Lys Glu Gly Lys Tyr Ile His Phe Thr Pro Asn		
	130	135	140
65	Phe Leu Leu Asn Asp Asn Leu Thr Ala Gly Tyr Gly Ser Arg Gly Arg		
	145	150	155
	160		
	Val Phe Val His Glu Trp Ala His Leu Arg Trp Gly Val Phe Asp Glu		

ES 2 308 976 T3

	165	170	175
	Tyr Asn Asn Asp Lys Pro Phe Tyr Ile Asn Gly Gln Asn Gln Ile Lys		
5	180	185	190
	Val Thr Arg Cys Ser Ser Asp Ile Thr Gly Ile Phe Val Cys Glu Lys		
	195	200	205
	Gly Pro Cys Pro Gln Glu Asn Cys Ile Ile Ser Lys Leu Phe Lys Glu		
10	210	215	220
	Gly Cys Thr Phe Ile Tyr Asn Ser Thr Gln Asn Ala Thr Ala Ser Ile		
	225	230	235
	Met Phe Met Gln Ser Leu Ser Ser Val Val Glu Phe Cys Asn Ala Ser		
15	245	250	255
	Thr His Asn Gln Glu Ala Pro Asn Leu Gln Asn Gln Met Cys Ser Leu		
	260	265	270
	Arg Ser Ala Trp Asp Val Ile Thr Asp Ser Ala Asp Phe His His Ser		
	275	280	285
20	Phe Pro Met Asn Gly Thr Glu Leu Pro Pro Pro Thr Phe Ser Leu		
	290	295	300
	Val Glu Ala Gly Asp Lys Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ser Ser		
	305	310	315
	Lys Met Ala Glu Ala Asp Arg Leu Leu Gln Leu Gln Gln Ala Ala Glu		
25	325	330	335
	Phe Tyr Leu Met Gln Ile Val Glu Ile His Thr Phe Val Gly Ile Ala		
	340	345	350
	Ser Phe Asp Ser Lys Gly Glu Ile Arg Ala Gln Leu His Gln Ile Asn		
30	355	360	365
	Ser Asn Asp Asp Arg Lys Leu Leu Val Ser Tyr Leu Pro Thr Thr Val		
	370	375	380
	Ser Ala Lys Thr Asp Ile Ser Ile Cys Ser Gly Leu Lys Lys Gly Phe		
	385	390	395
35	Glu Val Val Glu Lys Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Gly Ser Val Met Ile		
	405	410	415
	Leu Val Thr Ser Gly Asp Asp Lys Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr		
	420	425	430
	Val Leu Ser Ser Gly Ser Thr Ile His Ser Ile Ala Leu Gly Ser Ser		
40	435	440	445
	Ala Ala Pro Asn Leu Glu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Gly Gly Leu Lys		
	450	455	460
	Phe Phe Val Pro Asp Ile Ser Asn Ser Asn Ser Met Ile Asp Ala Phe		
45	465	470	475
	Ser Arg Ile Ser Ser Gly Thr Gly Asp Ile Phe Gln Gln His Ile Gln		
	485	490	495
	Leu Glu Ser Thr Gly Glu Asn Val Lys Pro His His Gln Leu Lys Asn		
50	500	505	510
	Thr Val Thr Val Asp Asn Thr Val Gly Asn Asp Thr Met Phe Leu Val		
	515	520	525
	Thr Trp Gln Ala Ser Gly Pro Pro Glu Ile Ile Leu Phe Asp Pro Asp		
	530	535	540
55	Gly Arg Lys Tyr Tyr Thr Asn Asn Phe Ile Thr Asn Leu Thr Phe Arg		
	545	550	555
	Thr Ala Ser Leu Trp Ile Pro Gly Thr Ala Lys Pro Gly His Trp Thr		
	565	570	575
60	Tyr Thr Leu Asn Asn Thr His His Ser Leu Gln Ala Leu Lys Val Thr		
	580	585	590
	Val Thr Ser Arg Ala Ser Asn Ser Ala Val Pro Pro Ala Thr Val Glu		
	595	600	605

ES 2 308 976 T3

Ala Phe Val Glu Arg Asp Ser Leu His Phe Pro His Pro Val Met Ile
 610 615 620
 Tyr Ala Asn Val Lys Gln Gly Phe Tyr Pro Ile Leu Asn Ala Thr Val
 625 630 635 640
 Thr Ala Thr Val Glu Pro Glu Thr Gly Asp Pro Val Thr Leu Arg Leu
 645 650 655
 Leu Asp Asp Gly Ala Gly Ala Asp Val Ile Lys Asn Asp Gly Ile Tyr
 660 665 670
 Ser Arg Tyr Phe Phe Ser Phe Ala Ala Asn Gly Arg Tyr Ser Leu Lys
 675 680 685
 Val His Val Asn His Ser Pro Ser Ile Ser Thr Pro Ala His Ser Ile
 690 695 700
 Pro Gly Ser His Ala Met Tyr Val Pro Gly Tyr Thr Ala Asn Gly Asn
 705 710 715 720
 Ile Gln Met Asn Ala Pro Arg Lys Ser Val Gly Arg Asn Glu Glu
 725 730 735
 20 Arg Lys Trp Gly Phe Ser Arg Val Ser Ser Gly Gly Ser Phe Ser Val
 740 745 750
 Leu Gly Val Pro Ala Gly Pro His Pro Asp Val Phe Pro Pro Cys Lys
 755 760 765
 25 Ile Ile Asp Leu Glu Ala Val Asn Arg Arg Gly Ile Asp Pro Ile Leu
 770 775 780
 Asp Ser Thr Trp Arg Arg Leu
 785 790

30 <210> 171

<211> 1491

<212> DNA

35 <213> *Homo sapien*

<400> 171

40	cctcctgcca gccaagtcaa gacatgctta cttccccc ttcc accttc ttcc atgatgtggg aagagtgc tg caaccaggcc ctggcaacg ccgcattgaga gggagtgtgc cgagggttcc tgagaaggtt tctctcacat ctggaaagaa ggcgttaaga tggcggcagcc cctcttcttc aagtggctt tggcttggatg tctcaaattt ctgcagcagc ctccacccag	60 120 180 240
45	cctgaggatg acatcaatac acagagggaa aagagtccagg aaaagatgag agaaggta gactctcctg ggcgaccccg agagcttacc attcctcaga cttcttcaca tggtgcta agatttgttc cttaaaatgaa agctcttagg ggcgtcaaat tggcaataga agccgggttc caccatattt attctgcaca tggcttacaat aatgaggaggc aggttggact ggccatccga agcaagattt cagatggcag tggtaagagaa gaagacatat tctacacttca aaagtttgg	300 360 420 480 540
50	agcaattccc atcgaccaga gttggcccg ccagccttgg aaaggtcact gaaaaatctt caattggact atgttgaccc tcatcttatt cattttccag tggctgtaaa gcccaggtag gaagtgtatcc caaaatggaaa atactattt acacagtgg tctctgtgcc acatgggggg ccatggagaa gtgtaaagat gcaggattgg ccaagtcacat cgggggttcc	600 660 720 780
55	aacctcaacc acaggctgtt ggagatgatc ctcaacaaggc cagggtctaa gtacaaggct gtctgcaacc aggtggatg tcatccttac ttcaaccaga gaaaactgtt ggattttctgc aagtcaaaatg acatttttctt ggttgcctat agtgccttgg gatccccatcg agaagaacca tgggtggacc cgaactcccc ggtgtcttgg gaggaccccg tcctttgtgc cttggcaaaa	840 900 960 1020
60	aaggcacaaggc gaaccccgcc cctgatttgc ctgcgttacc agtgcagcg tgggggttgc gtcctggcca agagctacaa tgaggcagcgc atcagacaga acgtgcaggt gtttgaattt cagttgaccc cagaggagat gaaaggccata gatggcttac acagaaatgt gcgatattt acccttgata tttttgttgg cccccctaat tatttttcttgc tttttttttt tttttttttt gggcatttgc tgagggttgc cagaaggccc tggcgtgttgg gtttgcacaca gaggatggct	1080 1140 1200 1260 1320
65	ctatgttgtt gactggacac atcgcccttgg gttttttttt tttttttttt tttttttttt aagctacaggc taaggccatc ggccggaaaa gaaagacaat aattttgtt ttcatttttga aaaaattttttt tgctcttcc taaagattttt tcaccaaaaa aaaaaaaaaaaa a	1380 1440 1491

ES 2 308 976 T3

<210> 172

<211> 364

<212> PRT

5 <213> *Homo sapien*

<400> 172

10	Met Trp Gln Pro Leu Phe Phe Lys Trp Leu Leu Ser Cys Cys Pro Gly			
	1	5	10	15
	Ser Ser Gln Ile Ala Ala Ala Ser Thr Gln Pro Glu Asp Asp Ile			
	20	25	30	
15	Asn Thr Gln Arg Lys Lys Ser Gln Glu Lys Met Arg Glu Val Thr Asp			
	35	40	45	
	Ser Pro Gly Arg Pro Arg Glu Leu Thr Ile Pro Gln Thr Ser Ser His			
	50	55	60	
20	Gly Ala Asn Arg Phe Val Pro Lys Ser Lys Ala Leu Glu Ala Val Lys			
	65	70	75	80
	Leu Ala Ile Glu Ala Gly Phe His His Ile Asp Ser Ala His Val Tyr			
	85	90	95	
25	Asn Asn Glu Glu Gln Val Gly Leu Ala Ile Arg Ser Lys Ile Ala Asp			
	100	105	110	
	Gly Ser Val Lys Arg Glu Asp Ile Phe Tyr Thr Ser Lys Leu Trp Ser			
	115	120	125	
30	Asn Ser His Arg Pro Glu Leu Val Arg Pro Ala Leu Glu Arg Ser Leu			
	130	135	140	
	Lys Asn Leu Gln Leu Asp Tyr Val Asp Leu Tyr Leu Ile His Phe Pro			
	145	150	155	160
	Val Ser Val Lys Pro Gly Glu Glu Val Ile Pro Lys Asp Glu Asn Gly			
35	165	170	175	
	Lys Ile Leu Phe Asp Thr Val Asp Leu Cys Ala Thr Trp Glu Ala Met			
	180	185	190	
	Glu Lys Cys Lys Asp Ala Gly Leu Ala Lys Ser Ile Gly Val Ser Asn			
40	195	200	205	
	Phe Asn His Arg Leu Leu Glu Met Ile Leu Asn Lys Pro Gly Leu Lys			
	210	215	220	
	Tyr Lys Pro Val Cys Asn Gln Val Glu Cys His Pro Tyr Phe Asn Gln			
45	225	230	235	240
	Arg Lys Leu Leu Asp Phe Cys Lys Ser Lys Asp Ile Val Leu Val Ala			
	245	250	255	
	Tyr Ser Ala Leu Gly Ser His Arg Glu Glu Pro Trp Val Asp Pro Asn			
	260	265	270	
50	Ser Pro Val Leu Leu Glu Asp Pro Val Leu Cys Ala Leu Ala Lys Lys			
	275	280	285	
	His Lys Arg Thr Pro Ala Leu Ile Ala Leu Arg Tyr Gln Leu Gln Arg			
	290	295	300	
55	Gly Val Val Val Leu Ala Lys Ser Tyr Asn Glu Gln Arg Ile Arg Gln			
	305	310	315	320
	Asn Val Gln Val Phe Glu Phe Gln Leu Thr Ser Glu Glu Met Lys Ala			
	325	330	335	
60	Ile Asp Gly Leu Asn Arg Asn Val Arg Tyr Leu Thr Leu Asp Ile Phe			
	340	345	350	
	Ala Gly Pro Pro Asn Tyr Pro Phe Ser Asp Glu Tyr			
	355	360		

65

<210> 173

<211> 1988

ES 2 308 976 T3

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 173

```

cgggagccgc ctccccgcgg cctttcgct tttgtggcgg cgccccgcgt cgcaggccac 60
tctctgctgt cgcccgccc gcgcgcgtt ccgaccgcgt ccgcgtccgt ccgcgtggcc 120
10 cccgcggcc cgtaaacatgt atccgcgtcg gcctggcctg cgagcgctgc cgctggatcc 180
tgccccctgct cctactcagc gccatcgct tcgacatcat cgcgctggcc ggccggcggct 240
ggttgcagtc tagcgaccac ggccagacgt cctcgctgtg gtggaaatgc tcccaagagg 300
gcggcggcag cgggtcctac gaggaggct gtcagagcct catggagtac gcgtggggta 360
gagcagcggc tgccatgtc ttctgtggct tcatacgtt ggtatctgt ttatcctct 420
15 ctttcttcgc cctctgtgga cccagatgc ttgtttcct gagagtgatt ggaggtctcc 480
ttgccttggc tgctgtgttc cagatcatct ccctggtaat ttacccgtg aagtacaccc 540
agaccttcac cttcatgtcc aaccctgctg tcacttacat ctataactgg gcctacggct 600
ttgggtgggc agccacgatt atccgtatcg gctgtgcctt cttctctgc tgcctccca 660
20 actacgaaga tgaccttcgt ggcaatgcca agcccaggta cttctacaca tctgccta 720
ttgggaatga atgtgggaga aaatcgctgc tgctgagatg gactccagaa gaagaaaactg 780
tttctccagg cgactttgaa cccatttttt ggcagtgttc atattattaa actagtcaaa 840
aatgctaaaa taatttggga gaaaatattt tttaagtagt gttatagttt catgtttatc 900
25 ttttattatg ttttgtgaag ttgtgtctt tcactaatta cctatactat gccaatattt 960
ccttatatatc atccataaca ttatatactac atttgtttaaa gaatatgcac gtgaaactta 1020
acactttata aggtaaaaat gaggtttcca agatttata atctgtatcaa gttcttggta 1080
tttccaaataa gaatggactt ggtctgttaa gggctaaggaa gaagaggaag ataaggtaa 1140
aagttgttaa tgaccaaaca ttctaaaaga aatgcaaaaaaaaat tttcaagcct 1200
30 tcgaactatt taaggaaagc aaaatcattt cctaaatgca tattttgtt gagaattttt 1260
cattaatatac ctgaatcattt catttcagct aaggcttcat gttgactcga tatgtcatct 1320
aggaaagtac tatttcattgg tccaaacctg ttgccatagt tggtaaggct ttcccttaag 1380
tgtgaaatat ttagatgaaa ttttctctt taaagttttt tatagggtta ggggtgtggaa 1440
35 aaatgtata ttaataaaatc ttagtgcgtt tgggtttata tggtaacac cagagttagac 1500
tggattgaaa gatggactgg gtctaaatc tcatgactga tagatctgtt taagttgtgt 1560
agtaaagcat taggagggtc attcytgca caaaagtgcc actaaaaacag cctcaggaga 1620
ataaaatgact tgctttcta aatctcaggt ttatctggc tctatcatat agacaggctt 1680
40 ctgatagttt gcarctgtaa gcagaaaacctt acatatagtt aaaatctgg tctttcttgg 1740
taaacagatt ttaaatgtct gatataaaac atgccacagg agaattcggg gatttgagtt 1800
tctctgaata gcataatataat gatgcattcg ataggtcattt atgattttt accatctcg 1860
cttacataat gaaaaccaat tcattttaaa tatcagatta ttatctgtt agttgtggaa 1920
aaagctaattt gtagtttca ttatgaagtt ttcccaataa accaggattt ctaaaaaaaaaa 1980
45 aaaaaaaaaa                                         1988

```

<210> 174

<211> 238

50 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

55 <400> 174

Gly	Ala	Ala	Ser
Pro	Arg	Pro	Leu
Leu	Arg	Pro	Arg

5

10

15

Arg	Arg	Pro	Leu
Ser	Leu	Ser	Ala
Ala	Val	Ala	Arg

20

25

30

Leu	Arg	Ser	Ala
Pro	Leu	Gly	Pro
Ala	Pro	Pro	Val

Asn	Met	Ile	Arg
-----	-----	-----	-----

65

ES 2 308 976 T3

	35	40	45
	Cys Gly Leu Ala Cys Glu Arg Cys Arg Trp Ile Leu Pro Leu Leu Leu		
5	50	55	60
	Leu Ser Ala Ile Ala Phe Asp Ile Ile Ala Leu Ala Gly Arg Gly Trp		
	65	70	75
10	Leu Gln Ser Ser Asp His Gly Gln Thr Ser Ser Leu Trp Trp Lys Cys		
	85	90	95
15	Ser Gln Glu Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Glu Gly Cys Gln Ser		
	100	105	110
	Leu Met Glu Tyr Ala Trp Gly Arg Ala Ala Ala Ala Met Leu Phe Cys		
	115	120	125
20	Gly Phe Ile Ile Leu Val Ile Cys Phe Ile Leu Ser Phe Phe Ala Leu		
	130	135	140
	Cys Gly Pro Gln Met Leu Val Phe Leu Arg Val Ile Gly Gly Leu Leu		
25	145	150	155
	Ala Leu Ala Ala Val Phe Gln Ile Ile Ser Leu Val Ile Tyr Pro Val		
	165	170	175
30	Lys Tyr Thr Gln Thr Phe Thr Leu His Ala Asn Pro Ala Val Thr Tyr		
	180	185	190
	Ile Tyr Asn Trp Ala Tyr Gly Phe Gly Trp Ala Ala Thr Ile Ile Leu		
	195	200	205
35	Ile Gly Cys Ala Phe Phe Cys Cys Leu Pro Asn Tyr Glu Asp Asp		
	210	215	220
40	Leu Leu Gly Asn Ala Lys Pro Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Ala		
	225	230	235
	<210> 175		
	<211> 4181		
45	<212> DNA		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<220>		
50	<221> poco fiable		
	<222> (3347)		
	<223> n=A,T,C o G		
55	<221> poco fiable		
	<222> (3502)		
	<223> n=A,T,C o G		
	<221> poco fiable		
60	<222> (3506)		
	<223> n=A,T,C o G		
	<221> poco fiable		
	<222> (3520)		
65	<223> n=A,T,C o G		
	<221> poco fiable		

ES 2 308 976 T3

<222> (3538)
 <223> n=A,T,C o G
 <221> poco fiable
 5 <222> (3549)
 <223> n=A,T,C o G
 <221> poco fiable
 10 <222> (3646)
 <223> n=A,T,C o G
 <221> poco fiable
 <222> (3940)
 15 <223> n=A,T,C o G
 <221> poco fiable
 <222> (3968)
 <223> n=A,T,C o G
 20 <221> poco fiable
 <222> (3974)
 <223> n=A,T,C o G
 25 <221> poco fiable
 <222> (4036)
 <223> n=A,T,C o G
 <221> poco fiable
 30 <222> (4056)
 <223> n=A,T,C o G
 <221> poco fiable
 <222> (4062)
 <223> n=A,T,C o G
 <221> poco fiable
 <222> (4080)
 40 <223> n=A,T,C o G
 <221> poco fiable
 <222> (4088)
 <223> n=A,T,C o G
 45 <221> poco fiable
 <222> (4115)
 <223> n=A,T,C o G
 50 <400> 175

```

    ggtggatgcg tttgggttgt agctaggctt tttctttctt ttctctttta aaacacatct 60
    agacaaggaa aaaacaagcc tcggatctga tttttcactc ctcgttcttg tgcttggttc 120
    ttactgtgtt tgtgtatttt aaaggcgaga agacgagggg aacaaaacca gctggatcca 180
    tccatcaccc tggtgggttt taattttcg tttttctcg ttatttttt ttaaacaacc 240
    actcttcaca atgaacaaac tgtatatcgg aaacctcagc gagaacgccc cccccctcgga 300
    ccttagaaagt atcttcaagg acgccaagat cccgggtgtcg ggacccttcc tggtaagac 360
    tggctacgcg ttctgtggact gcccggacga gagctgggcc ctcaaggcca tcgaggcgct 420
    60 ttcaggtaaa atagaactgc acggaaacc catagaagtt gagcactcgg tccccaaaaag 480
    gcaaaggatt cgaaaacttc agatacggaa tatcccgct cattacagt gggaggtgct 540
    ggatagttt ctagtccagt atggagtgggt ggagagctgt gagcaagtga acactgactc 600
    ggaaactgca gttgtaaatg taacctattc cagtaaggac caagctagac aagcactaga 660
    65 caaactgaat ggatttcagt tagagaattt cacctgaaa gtacccctata tccctgtatga 720
    aatggccgccc cagcaaaacc cttgcagca gccccgaggt cgccgggggc ttgggcagag 780
    gggctcctca aggcagggtt ctccaggatc cgtatccaag cagaaaccat gtgatttgc 840
  
```

ES 2 308 976 T3

tctgcgcctg ctgggtccca cccaatttgc tggagccatc ataggaaaag aaggtgccac 900
 cattcggAAC atcacAAAC agaccAGTC taaaatcgat gtccaccgtA aagAAAATGC 960
 gggggctgt gagaagtCGA ttactatCCT ctctactCCT gaaggcacCT ctgcggcttG 1020
 5 taagtctatt ctggagatta tgcatAGGA agctcaAGAT ataaaATTCA cagaAGAGAT 1080
 ccccttGAAG attttAGCTC ataATAACTT tgTTGGACGT CTTATTGGTA aagaAGGAAG 1140
 aaatCTTAAA AAAATTGAGC aagacACAGA cactAAATC acgataTCTC cattGCAGGA 1200
 attgaCGCTG tataatCCAG aacGCACAT tacAGTTAAA ggCAATGTT agacATGTGc 1260
 10 caaaAGCTGAG gaggAGATCA tgaAGAAAAT caggGGAGTCT tatGAAAATG atattGCTTC 1320
 tatgaatCTT caagcACATT taattCCTGG attAAATCTG aacGCCTTG gtCTGTTCC 1380
 acccacttCA gggatGCCAC ctcccACCTC aggGCCCCCT tcAGCCATGA ctccTCCCTA 1440
 cccgcAGTTT gagcaATCAG aaACGGAGAC tgTTcatCAG tttatCCAG ctctatCAGT 1500
 15 cggtGCCATC atcggcaAGC agggCCAGCA catcaAGCAG CTTCTCGCT ttGCTGGAGC 1560
 ttcaattaAG attgctCCAG cggaAGCACC agatGCTAAA gtGAGGATGG tgattatCAC 1620
 tggaccACCA gaggGCTAGT tcaAGGCTCA gggAAAGATT tatGGAAAAA ttaaAGAAGA 1680
 aaacttGTT agtCCTAAAG aagaggTGA aCTTGAAGCT catatCAGAG tgccatCCT 1740
 tgctGCTGGC agagTTATTG gaaaAGGAGG caaaACGGTG aatGAACCTC agaATTGTC 1800
 20 aagtGcAGAA gttGTTGtCC ctcGtGACCA gacacCTGAT gagaATGACC aagtGGTTGT 1860
 caaaATAACT ggtcaCTtCt atGCTtGCA ggttGCCAG agaaaaATTc aggAAATTCT 1920
 gactcaGGTA aagcAGCACC aacaACAGAA ggCTCTGCAA agtGGACCAC CTCAGTCAAG 1980
 acggaAGTAA aggCTCAGGA AACAGCCCAC cacAGAGGCA gatGCCAAAC caaAGACAGA 2040
 25 ttGCTTAACC AACAGATGGG cgCTGACCCC ctatCCAGAA tcACATGcAC aagtTTTAC 2100
 ctAGCAGTT gtttCTGAGG accAGGCAAC ttttGAACTC ctGtCTGT gagaATGTat 2160
 actttatGCT ctctGAAATG tatGACACCC agctttAAA caAAACAACA aacaAAACAAA 2220
 aaaaggGTGG gggAGGGAGG gaaAGAGAAG agctCTGcAC ttCCCTTGT tGtagtCTCA 2280
 30 cagtataACA gatattCTAA ttCTTCTAA tattCCCCCA taatGCCAGA aattGGCTTA 2340
 atgatGCTT cactAAATC atcaaATAGA ttGCTCCTAA atCCAATTGt taaaATTGGA 2400
 tcagaATAAT tatCACAGGA acttAAATGT taagCCATTa gcatAGAAA actGTTCTCA 2460
 gtttatttt tacctaACAC taACATGAGT aacctaAGGG aagtGCTGAA tggTGTGGC 2520
 agggGTtTA aacGtGcATT tttactCAAC tacCTCAGGT attCAGTAAT acaATGAAA 2580
 35 gcaAAATTGt ccTTTTTTT tgAAAATTt atataCTTA taatGATAGA agtCCAAccG 2640
 tttttAAA aataAAATTt AAATTtAAcA gcaATCAGt aacaggCAAA ttaAGATTt 2700
 tacttCTGGC tggTgACAGt aaAGCTGGAA aattaATTtC aggGTTTTT gaggCTTTG 2760
 acacAGTTAT tagTTAAATC AAATGTTCAA AAATACGGAG cAGTGCCTAG tatCTGGAGA 2820
 40 gcAGCActAC catttATTt ttcatttATA gttggAAAG ttttGACGG tactAAACAAA 2880
 gtggTCGAG gagATTTGG aacGGCTGGt ttaAAATGGCT tcAGGAGACT tcAGTTTT 2940
 gtttagCTAC atGATTGAAT gCATAATAAA tgTTTGTGc ttCTGACTAT caataACtAA 3000
 agaaAGTgCA tcAGTGAAGA gatGCAAGAC ttCAACTGA ctggCAAAA gcaAGCTtA 3060
 gcttGtCTTA taggATGCTT agTTGCCAC tacACTTCAG accaATGGGA cAGTCATAGA 3120
 45 tggTGTGACA gtGTTAAAC gcaACAAAAG gCTACATTc catGGGGCCA gcaCTGTcat 3180
 gagCCTCACT aagCTATTt gaAGATTTT aAGCActGAT AAATTAaaaa aaaaaaaaaa 3240
 aaattAGACT ccACCTTAAG tagTAAAGTA taACAGGATT tCTGTATACT gtGCAATCAG 3300
 ttCTTgAAA AAAAAGTCAA aAGATAGAGA ATACAAGAAA agTTTnGGG ATATAATTG 3360
 50 aatGACTGTG AAAACATATG ACCTTGTATA acGAACtCAT ttGCTCACTC CTTGACAGCA 3420
 aagCCCAGTA cgtACAATTG tggTggGTGT gggTggTCTC caaggCCACg ctGCTCTGT 3480
 aattGATTtT ttGAGTTTG gnttGNAAGA tgATCACAGN catGTTACAC tgATCTTNA 3540
 ggACATATNT tataACCCTT taaaaAAAAt atCCCTGCC tcattCTTAT ttCGAGATGA 3600
 atttCGATAc AGACTAGATG tCTTCTGAA gatCAATTGAC acatTTGAA aatGATTtAA 3660
 55 agtGTTTCC ttaATGTTCT ctggAAAACAA gtttCTTTG tagTTTAAC caaaaaAGTG 3720
 ccCTTTTGT cactGGTTc tCTTAGCATT catGATTtTT ttttCACACA atGAATTtAA 3780
 attGCTAAAAT tcatGGACTG gCTTCTGGT tggATTCAG gtaAGATGTG tttAGGcCA 3840
 gagCTTTCT cAGTATTGA ttttttCCCA caatATTGA tttttAAAAt atACACAT 3900
 60 aggAGCTGCA ttAAAACCT gCTGGTTAA attCTGTcAN atttCACTTC tagCCTTTA 3960
 gtatGGCNAAt tcANAATTtA CTTTACTTA agCATTGTA attTGGAGTA tCTGGTACTA 4020
 gCTAAGAAAT aattCNATAA ttGAGTTTG tactCNCCAA anATGGGTCA ttCCTCATGN 4080
 ataATGTnCC cccaATGcAG cttcATTtTC cAGAnACCTT gacGcAGGAT aatTTTtC 4140
 65 atcatttagg tccccAAAAA aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 4181

<210> 176

<211> 580

ES 2 308 976 T3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 176

	Met Asn Lys Leu Tyr Ile Gly Asn Leu Ser Glu Asn Ala Ala Pro Ser			
	5	10	15	
10	Asp Leu Glu Ser Ile Phe Lys Asp Ala Lys Ile Pro Val Ser Gly Pro			
	20	25	30	
15	Phe Leu Val Lys Thr Gly Tyr Ala Phe Val Asp Cys Pro Asp Glu Ser			
	35	40	45	
20	Trp Ala Leu Lys Ala Ile Glu Ala Leu Ser Gly Lys Ile Glu Leu His			
	50	55	60	
	Gly Lys Pro Ile Glu Val Glu His Ser Val Pro Lys Arg Gln Arg Ile			
	65	70	75	80
25	Arg Lys Leu Gln Ile Arg Asn Ile Pro Pro His Leu Gln Trp Glu Val			
	85	90	95	
30	Leu Asp Ser Leu Leu Val Gln Tyr Gly Val Val Glu Ser Cys Glu Gln			
	100	105	110	
	Val Asn Thr Asp Ser Glu Thr Ala Val Val Asn Val Thr Tyr Ser Ser			
	115	120	125	
35	Lys Asp Gln Ala Arg Gln Ala Leu Asp Lys Leu Asn Gly Phe Gln Leu			
	130	135	140	
40	Glu Asn Phe Thr Leu Lys Val Ala Tyr Ile Pro Asp Glu Met Ala Ala			
	145	150	155	160
	Gln Gln Asn Pro Leu Gln Gln Pro Arg Gly Arg Arg Gly Leu Gly Gln			
	165	170	175	
45	Arg Gly Ser Ser Arg Gln Gly Ser Pro Gly Ser Val Ser Lys Gln Lys			
	180	185	190	
50	Pro Cys Asp Leu Pro Leu Arg Leu Leu Val Pro Thr Gln Phe Val Gly			
	195	200	205	
	Ala Ile Ile Gly Lys Glu Gly Ala Thr Ile Arg Asn Ile Thr Lys Gln			
55	210	215	220	
	Thr Gln Ser Lys Ile Asp Val His Arg Lys Glu Asn Ala Gly Ala Ala			
	225	230	235	240
60	Glu Lys Ser Ile Thr Ile Leu Ser Thr Pro Glu Gly Thr Ser Ala Ala			
	245	250	255	

ES 2 308 976 T3

	Cys Lys Ser Ile Leu Glu Ile Met His Lys Glu Ala Gln Asp Ile Lys			
	260	265	270	
5	Phe Thr Glu Glu Ile Pro Leu Lys Ile Leu Ala His Asn Asn Phe Val			
	275	280	285	
10	Gly Arg Leu Ile Gly Lys Glu Gly Arg Asn Leu Lys Lys Ile Glu Gln			
	290	295	300	
15	Asp Thr Asp Thr Lys Ile Thr Ile Ser Pro Leu Gln Glu Leu Thr Leu			
	305	310	315	320
20	Tyr Asn Pro Glu Arg Thr Ile Thr Val Lys Gly Asn Val Glu Thr Cys			
	325	330	335	
25	Ala Lys Ala Glu Glu Glu Ile Met Lys Lys Ile Arg Glu Ser Tyr Glu			
	340	345	350	
30	Asn Asp Ile Ala Ser Met Asn Leu Gln Ala His Leu Ile Pro Gly Leu			
	355	360	365	
35	Asn Leu Asn Ala Leu Gly Leu Phe Pro Pro Thr Ser Gly Met Pro Pro			
	370	375	380	
40	Pro Thr Ser Gly Pro Pro Ser Ala Met Thr Pro Pro Tyr Pro Gln Phe			
	385	390	395	400
45	Glu Gln Ser Glu Thr Glu Thr Val His Gln Phe Ile Pro Ala Leu Ser			
	405	410	415	
50	Val Gly Ala Ile Ile Gly Lys Gln Gly Gln His Ile Lys Gln Leu Ser			
	420	425	430	
55	Arg Phe Ala Gly Ala Ser Ile Lys Ile Ala Pro Ala Glu Ala Pro Asp			
	435	440	445	
60	Ala Lys Val Arg Met Val Ile Ile Thr Gly Pro Pro Glu Ala Gln Phe			
	450	455	460	
65	Lys Ala Gln Gly Arg Ile Tyr Gly Lys Ile Lys Glu Glu Asn Phe Val			
	465	470	475	480
70	Ser Pro Lys Glu Glu Val Lys Leu Glu Ala His Ile Arg Val Pro Ser			
	485	490	495	
75	Phe Ala Ala Gly Arg Val Ile Gly Lys Gly Gly Lys Thr Val Asn Glu			
	500	505	510	
80	Leu Gln Asn Leu Ser Ser Ala Glu Val Val Val Pro Arg Asp Gln Thr			
	515	520	525	
85	Pro Asp Glu Asn Asp Gln Val Val Val Lys Ile Thr Gly His Phe Tyr			
	530	535	540	

ES 2 308 976 T3

Ala Cys Gln Val Ala Gln Arg Lys Ile Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val
545 550 555 560

5 Lys Gln His Gln Gln Lys Ala Leu Gln Ser Gly Pro Pro Gln Ser
565 570 575

Arg Arg Lys

10

<210> 177

<211> 401

<212> DNA

¹⁵ <213> *Homo sapiens*

<400> 177

20	atgccccgt aatgtcttca gtgttcttca gggtagttgg gatctcaaaa gatttggttc 60 agatccaaac aaatacacat tctgttttt agctcagtgt ttcttaaaaa aagaaaactgc 120 cacacagcaa aaaattgttt actttgttgg acaaaccaaa tcagttctca aaaaatgacc 180 ggtgcttata aaaagttata aatatcgagt agctctaaaa caaaccacct gaccaagagg 240
25	gaagtggagct tgtgcttagt atttacattt gatgccagtt ttgttaatcac tgacttatgt 300 gcaaaactggt gcagaaaattt tataaactct ttgctgttt tgataacctgc tttttgtttc 360 attttgtttt gtttgtaaa aatgataaaaa cttcagaaaa t 401

<210> 178

30 <211> 561

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

35 <400> 178

```
acgcctttca agggtgtacg caaagcactc attgataccctttggatgg ctatgaaaaca 60  
ggcccgctatggacagggggtttggccagaatgagtacc tacgctatca ggaggccctg 120  
agttagctggccactgcggtaaagcacgaattggagcttcagcgaca tcaccagtca 180  
gcagccccaaagacttaactca gtcggcttggaggtctcccaa caaccatcca ggtgacatac 240  
ctccccctcca gtcagaagag taaacgtgcc aagcacttcc ttgaattgaa gagctttaag 300  
gataactata acacattggagtgactctgtgacggagctgaaggactctgcccgtatgt 360  
taagccagtc agttgcaatgtgcaagacag gctgcttggccggccctcgaaacatct 420  
ggccccagcag gcccagactgtatccatccaaatccccgtt gtatccagag ttcttagagc 480  
ttgtgtctaa agggtaattccccacccttccttatgagcattttagaa cattggctaa 540  
gactattttccccagtagc g 561
```

50 <210> 179

<211> 521

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

55

<400> 1/9

ccccacgcgt ttgcaaatac tccccggta gcctacttcc ttaccccgaa atattggtaa 60
gatcgagcaa tggttcagg acatgggttc tcttctccgt tgatcattca agtgctca 120
gcatgaagac tggttgtct cagtgttca acctcaccag ggctgtctct tggccacac 180
ctcgctccct gtttagtgcgg tatgacagacc cccatcaaata gaccttggcc aagtacgg 240
ttctctgtgg tcaagggttgg ttggctgatt ggtggaaaagt agggtggacc aaaggaggcc 300
acgtgagcag tcagcaccag ttctgcacca gcagcgcctc cgtccctagtg ggtgttccctg 360
tttctctgg ccctgggtgg gctagggcct gattcgggaa gatgccttgc cagggagggg 420
aggataagtgcgatctacca attgattctg gcaaaaacaat ttctaagatt ttttgcattt 480
atqtqqqaaa caqatctaaa tctcattttt tqctqtattt t 521

ES 2 308 976 T3

<210> 180
 <211> 417
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 180
 10 ggtggaattc gccgaagatg gcggagggtgc aggtcctggc gcttcatggt cgaggccatc 60
 tcctggcccg cctggcgccc atcggtggcta aacaggtact gctggggccgg aaggtgggtgg 120
 tcgtacgctg tgaaggcatc aacatttctg gcaatttcta cagaaacaag ttgaagtacc 180
 tggctttctt ccgcaagccgg atgaacaccca acccttccccg aggccccctac cacttccggg 240
 cccccagcccg catcttctgg cggaccgtgc gaggtatgtc gccccacaaa accaagcggag 300
 15 gccaggccgc tctggaccgt ctcaaggtgt ttgacggcat cccaccgcccc tacgacaaga 360
 aaaagcgat ggtggttctt gctgccctca aggtcggtcg tctgaagcct acaagaa 417
 <210> 181
 20 <211> 283
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <221> poco fiable
 <222> (35)
 <223> n=A,T,C o G
 30 <400> 181
 gatttcttct aaataggatg taaaacttct ttcanattac tcttcctcag tcctgcctgc 60
 35 caagaactca agtgtaactg tgataaaata acctttccca ggttatattgg caggtatgtg 120
 tgtaatctca gaatacacacag gtgacataga tatgatatga caactggtaa tggtgattc 180
 atttacattt tttacacttc tatgaccagg ccttaaggga agtcagttt tttaaaaaaac 240
 caagtagtgtt cttcctaccc atctccagat acatgtcaaa aaa 283
 40 <210> 182
 <211> 401
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 182
 atattttgc tgcttatgca gctgacatttgg ttgcctccc taaagcaacc aagtagcctt 60
 50 tattttccac agtgaagaaa aacgctggcc tatcaggattac attacaaaag gcagatttca 120
 agaggattga gtaagtagtt ggatggcttt cataaaaaaca agaattcaag aagaggattc 180
 atgcttaag aaacattttgttatacattcc tcacaaaatta tacctggat aaaaactatg 240
 tagcaggcag tgggtttcc ttccatgtct ctctgcacta cctgcagtgt gtcctctgag 300
 gctgcaagtc tgccatatctt gaaatcccag cagaaggact aagaagctcc accctatcac 360
 55 ctagcagata aaactatggg gaaaacttaa atctgtgcat a 401
 <210> 183
 <211> 366
 60 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 65 <221> poco fiable
 <222> (325)
 <223> n=A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 183

accgtgtcca agttttaga acccttgttta gccagacccga ggtgtcctgg tcaccgtttc 60
accatcatgc tttgatgttc ccctgtcttt ctctcttctg ctctcaagag caaaggtaaa 120
tttaaggaca aagatgaagt cactgtaaac taatctgtca ttgtttttac cttcctttc 180
tttttcagtg cagaaaattaa aagtaagtat aaagcacccgt gattgggagt gtttttgcgt 240
gtgtcgaaat cactggtaaa tgttggctga gaacaatccc tcccccttgca ctgtgaaaa 300
cactttgagc gctttaagag attancctga gaaataatta aatatctttt ctcttcaaaaa 360
aaaaaaaa 366

<210> 184

<211> 370

15 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 184

20 tcttacttca aaagaaaaat aaacataaaa aataagtgc tggttcctaa cagaaaaat 60
ttaataatt gtactgagag aaactgctta cgtacacatt gcagatcaaattttggagt 120
taaaatgtta gtctacatag atgggtgatt gtaactttat tgccattaaa agatttcaaa 180
ttgcattcat gcttctgtgt acacataatg aaaaatgggc aaataatgaa gatctctcct 240
tcagtctgct ctgttaatt ctgctgtctg ctcttctcta atgctgcgtc cctaattgtt 300
cacagtttag tgatatctag gagtataaag ttgtcgccca tcaataaaaa tcacaaaagtt 360
ggtttaaaaaa 370

30 $\varepsilon_{210} = 185$

<211> 107

<212> DNA

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 185

40 ctcatattat ttcccttttg agaaattgga aactcttct gttgttatta tattaataaa 60
gttgggtttt attttcttgtt agtcaccccccattttaaa aaaaaaaaaa 107

<210> 186

<211> 309

45 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

50 <400> 186

gaaaggatgg ctctgggtgc cacagagctg ggacttcatg ttcttctaga gagggccaca 60
agagggccac aggggtggcc gggagttgtc agctgatgcc tgctgagagg caggaattgt 120
gccagtgagt gacagtcatg agggagttgtc tcttcttggg gaggaaagaa ggttagagcct 180
ttctgtctga atgaaaaggcc aaggctacag tacagggccc cgccccagcc agggtgttaa 240
tgccccacgta gtggaggcct ctggcagatc ctgcattcca aggtcaactgg actgtacgtt 300
tttatgttt 309

60 <210> 187

<211> 477

<212> DNA

<213> Homo sapiens

ES 2 308 976 T3

<400> 187

5 ttcagtccta gcaagaagcg agaattctga gatcctccag aaagtgcgac agcacccacc 60
tccaacctcg ggccagtgtc ttcaggctt actggggacc tgcgagctgg cctaatgtgg 120
tggcctgcaa gccaggccat ccctgggcgc cacagacgag ctccgagcca ggtcaggctt 180
cgaggccac aagtcagcc tcagggccag gcactgattt tggcagaggg gccactaccc 240
aaggtctagc taggcccag acctagttac ccagacagtg agaagccccct ggaaggcaga 300
10 aaagttggga gcatggcaga cagggaaaggg aaacattttc aggaaaaaga catgtatcac 360
atgtcttcag aagcaagtca ggttcatgt aaccgagtgt cctcttgcgt gtccaaaagt 420
agcccaggc tgtagcacag gcttcacagt gatttgtgt tcagccgtga gtcacac 477

15 <210> 188

<211> 220

<212> DNA

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 188

25 taaatatggt agatattaaat attcctctta gatgaccagt gattccaatt gtcccaagtt 60
ttaaaataagt accctgtgag tatgagataa attagtaca atcagaacaa gtttcagtat 120
cagatgttca agaggaagtt gctattgcat tgatttaat atttgtacat aaacactgat 180
tttttgagc attattttgt atttgttgc tttaatacc 220

30 <210> 189

<211> 417

<212> DNA

35 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> poco fiable

40 <222> (76)

<223> n=A,T,C o G

<221> poco fiable

45 <222> (77)

<223> n=A,T,C o G

<400> 189

50

accatcttga cagaggatac atgctccaa aacgtttgtt accacactta aaaatcactg 60
ccatcattaa gcatcnntt caaaattata gccattcatg attactttt tccagatgac 120
tatcattatt ctatgcctt gaatttgtaa gggaaaaaaa aacaaaaaca aaaacttacg 180
55 atgcactttt ctccagcaca tcagattca aattgaaaat taaagacatg ctatgtaat 240
gcacttgcta gtactacaca ctttgtacaa caaaaaacag agcaagaaa caacggaaag 300
agaaaagcct tcctttgtt gcccttaaac tgagtcaaga tctgaaatgt agagatgatc 360
tctgacgata cctgtatgtt cttattgtgt aaataaaatt gctggtatga aatgaca 417

60

<210> 190

<211> 497

<212> DNA

65 <213> *Homo sapiens*

ES 2 308 976 T3

<400> 190

```

5      gcactgcggc gctctccgt cccgcggtgg ttgctgctgc tgccgctgct gctgggcctg 60
       aacgcaggag ctgtcattga ctggcccaca gaggagggca aggaagtatg ggattatgtg 120
       acggtccgca aggatgccta catgttctgg tgctctatt atgccaccaa ctcctgcaag 180
       aacttcttag aactgcccct ggtcatgtgg cttcaggcg gtccaggcg ttctagcact 240
       ggatttggaa actttgagga aattgggccc cttgacagtg atctcaaacc acggaaaacc 300
       acctggctcc aggctgccag tctccttattt gtggataatc ccgtggcac tgggttcagt 360
10     tatgtgaatg gtagtggtgc ctatgccaag gacctggcta tggtggcttc agacatgatg 420
       gttctcctga agaccttctt cagttgccac aaagaattcc agacagttcc attctacatt 480
       ttctcagagt cctatgg                                         497

```

15 <210> 191

<211> 175

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 191

```

25     atgttgaata ttttgcttat taactttgtt tattgtcttc tccctcgatt agaatattag 60
       ctacttgagt acaaggattt gagcctgtta cattcaactgc tgaattttag gctcctggaa 120
       gatacccagc attcaataga gaccacacaa taaatatatg tcaaataaaaa aaaaaa    175

```

<210> 192

<211> 526

30 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 192

35 agtaaacatt attattttt ttatatttgc aaaggaaaca tatctaattcc ttcctataga 60
 aagaacagta ttgctgtaat tcctttctt ttcttcctca ttccctctgc cccttaaaag 120
 attgaagaaa gagaaacttg tcaactcata tccacgttat ctagcaaagt acataagaat 180
 ctatcaactaa gtaatgtatc cttcagaatag tgggggtttt ccagtgacac cccatattca 240
40 tcacaaaatt aaagcaagaa gtccatagta atttatttgc taatagtggta tttttaatgc 300
 tcagagttc tgaggtcaaa ttttatctt tcacttacaa gctctatgat cttaaataat 360
 ttacttaatg tattttggtg tattttcctc aaattaatat tgggttcaa gactataatct 420
 aattcctctg atcaactttga gaaacaaaact tttttaatat gtaaggcaact tttctatgaa 480
45 ttttaatataat aaaaataataat attgttctga ttattactga aaaaaa 526

<210> 193

<211> 553

50 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<220>

55 <221> poco fiable

<222> (290)

<223> n=A,T,C o G

<221> poco fiable

60 <222> (300)

<223> n=A,T,C o G

<221> poco fiable

65 <222> (411)

<223> n=A,T,C o G

<221> poco fiable

ES 2 308 976 T3

<222> (441)

<223> n=A,T,C o G

5 <400> 193

```

tccattgtgg tggaaattcgc tctctggtaa aggcggtgcag gtgttggccg cggcctctga 60
gctgggatga gccgtgtc cggtggaagc aaggagccc agccggagcc atggccagta 120
cagtggtagc agttggactg accattgctg ctgcaggatt tgcaaggccgt tacgtttgc 180
10 aagccatgaa gcatatggag cctcaagtaa aacaagttt tcaaagccta caaaaatctg 240
ccttcagtagg tggctattat agaggtgggt ttgaacccaa aatgacaaan cgggaagcan 300
cattaatact aggtgttaagc cctactgcca ataaaaggaa aataagagat gctcatcgac 360
gaattatgct tttaaatcat cctgacaaag gaggatctcc ttatatacgca nccaaaatca 420
15 atgaagctaa agatttacta naaggtcaag ctaaaaaatg aagtaaatgt atgatgaatt 480
ttaagttcgt attagtttat gtatatgagt actaagttt tataataaaa tgcctcagag 540
ctacaatttt aaa
                                         553

```

20 <210> 194

<211> 320

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 194

```

cccttcccaa tccatcagta aagacccat ctgccttgc catgccgtt cccaacaggg 60
atgtcaacttgc atatgagaat ctcaaatctc aatgccttgc aagcatttc tccgtgtcc 120
30 attaagactc tgataattgt ctccctccca taggaatttc tcccaaggaa gaaatatatc 180
cccatctccg tttcatatca gaactaccgt ccccgatatt cccttcagag agattaaaga 240
ccagaaaaaaaaa gtgagcctt tcatctgcac ctgtaatagt ttcagttcctt atttcttcc 300
attgacccat atttataacct
                                         320

```

35 <210> 195

<211> 320

<212> DNA

40 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> poco fiable

45 <222> (203)

<223> n=A,T,C o G

<221> poco fiable

<222> (218)

50 <223> n=A,T,C o G

<400> 195

```

aagcatgacc tggggaaatg gtcagacattt gtattgtgtt tttggccttg aaagtagcaa 60
gtgaccagaa tctgccatgg caacaggctt taaaaaagac ccttaaaaag acactgtctc 120
aactgtggtg ttagcacccag ccagctctt gtacatttc tagctttag, ttttctaaga 180
ctgagtaaac ttcttatttt taaaagggg aggctgnntt gtaactttcc ttgtacttaa 240
60 ttgggtaaaa gtctttccca caaaccacca tctattttgtt gaactttgtt agtcatctt 300
tatttggtaa attatgact
                                         320

```

<210> 196

<211> 357

65 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

ES 2 308 976 T3

<220>
 <221> poco fiable
 <222> (36)
 5 <223> n=A,T,C o G

 <400> 196

 10 atataaaata atacgaaaact ttaaaaagca ttggantgtc agtatgttga atcagtagtt 60
 tcactttaac tgtaaacaat ttcttaggac accatttggg ctagttctg tgtaagtgt 120
 aataactacaa aaacttattt atactgttct tatgtcattt gttatattca tagatttata 180
 tgatgatatg acatctggct aaaaagaaaat tattgaaaaa ctaaccacta tgtactttt 240
 15 tataaaatact gtatggacaa aaaatggcat ttttatattt aaattgttta gctctggcaa 300
 aaaaaaaaa ttttaagagc tggtactaat aaaggattat tatgactgtt aaaaaaa 357

 20 <210> 197
 <211> 565
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 25 <220>
 <221> poco fiable
 <222> (27)
 30 <223> n=A,T,C o G

 <400> 197

 35 tcagctgagt accatcagga tattnanccc tttaagtgtc gttttggag tagaaaacta 60
 aagcaacaat acttccttctt gacagcttgc attggaatgg ggttatttgc tcattcacct 120
 tggccttaca cttttagga tgcttggta acataacacc acttataatg aacatccctg 180
 gttcctatat tttgggctat gtgggttagga attgttactt gttactgcag cagcagccct 240
 40 agaaaagtaag cccaggcctt cagatctaag tttagtccaaa agctaaatga tttaaagtca 300
 agttgtatg cttaggcataa gcactctata atacattaaa ttataggccg agcaattagg 360
 gaatgtttctt gaaacattaa acttgttattt atgtcactaa aattctaaca caaacttaaaa 420
 aaatgtgtct catacatatg ctgtactagg ctctcatcatg catttctaaa tttgtgtatg 480
 45 atttgaatat atgaaagaat ttataacaaga gtgttattta aaatttattaa aaataaatgt 540
 atataatttg tacctattgt aaaaaa 565

 50 <210> 198
 <211> 484
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 55 <400> 198

 60 tatgttaagta ttgggtgtc tttaaaaaaa ggagacccag acttcacctg tccttttaa 60
 acatttgaga acagtgttac tctgagcagt tgggccacct tcacccatttc cgacagctga 120
 ctgttggatg tggccattgt cgccagtttgc gctgttgcgg ggacaggaca ggacccat 180
 tggcgccagc agcagggtggc aggggtgtgg cttgaggtgg gtggcagcgt ctggccctcc 240
 tctctgggtc ttctctgagag ggtctctaaa gcagagtgtg gttggcctgg gggaaaggcag 300
 agcacgtatt tctcccccttctt agtacccctg catttgcgt gttccctctt ggctttctga 360
 65 agggcagcag actcttgagt atactgcaga ggacatgctt tatcagttagg tcctgagggc 420
 tccagggcgtt caactgacca agtaacacag aagttgggtt atgtggccta tttgggtcgg 480
 aaac 484

ES 2 308 976 T3

<210> 199
<211> 429
<212> DNA
5 <213> *Homo sapiens*

<220>
10 <221> poco fiable
<222> (77)
<223> n=A,T,C o G
<221> poco fiable
15 <222> (88)
<223> n=A,T,C o G
<221> poco fiable
<222> (134)
20 <223> n=A,T,C o G
<221> poco fiable
<222> (151)
<223> n=A,T,C o G
25 <221> poco fiable
<222> (189)
<223> n=A,T,C o G
30 <221> poco fiable
<222> (227)
<223> n=A,T,C o G
<221> poco fiable
35 <222> (274)
<223> n=A,T,C o G
<221> poco fiable
40 <222> (319)
<223> n=A,T,C o G

<400> 199

45 gcttatgttt tttgttttaa cttttgtttt ttaacattta gaatattaca ttttgtatta 60
tacagtacct ttctcanaca ttttgtanaa ttcatttcgg cagctcacta ggattttgct 120
gaacattaaa aagngtgata gcgcatttag ngccaatcaa atggaaaaaa ggtagtccta 180
ataaaacaana cacaacgtt ttatacaaca tactttaaaa tattaanaaa actcccttaat 240
50 attgtttcct attaagtatt attctttggg caanattttc tgatgtttt gatttctct 300
caatttagca ttgccttng gttttttct ctathtagca ttctgttaag gcacaaaaac 360
tatgtactgt atgggaaatg ttgtaaatat tacctttcc acatttaaa cagacaactt 420
55 tgaatccaa 429

<210> 200
<211> 279
60 <212> DNA
<213> *Homo sapiens*

ES 2 308 976 T3

<400> 200
 5 gctttttga ggaattacag ggaagctcct ggaattgtac atggatatct ttatccctag 60
 ggggaaatca aggagctggg caccctaat tctttatgga agtgtttaaa actatcaa 120
 ttttattaca agtattacta gagtagtggt tctactctaa gattcaaaa gtgcattaa 180
 aatcatacat gttcccgct gcaaataatat ttttatggt gtggagaaaa aaatagtata 240
 ttctacataa aaaattaaag atattaacta agaaaaaaaaa 279

10 <210> 201
 <211> 569
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 201
 taggtcagta ttttagaaa ctcttaatag ctcatactct tgataccaaa agcagccctg 60
 attgttaaag cacacacctg cacaagaagc agtgatggg gcattacat ttccctgggtg 120
 20 cacaaaaaaaaa aattctaaa aagcaaggac ttacgcttt tgcaaagcct ttgagaagtt 180
 actggatcat aggaagctta taacaagaat ggaagattct taaataactc actttcttg 240
 gtatccagta acagtagatg ttcaaaatat gtagctgatt aataccagca ttgtgaacgc 300
 tgtacaacct tgtgttatt actaaggcaag ttactactag cttctgaaaa gtagcttcat 360
 25 aattatgtt atttatacac tgccttccat gactttact ttgccttaag ctaatctcca 420
 aaatctgaaa tgctactcca atatcagaaa aaaaggggga ggtgaaatta tatttcctgt 480
 gatttaaga gtacagagaa tcatgcacat ctctgattag ttcatatatg tctagtgtgt 540
 aataaaagtc aaagatgaac tctcaaaaaa 569

30 <210> 202
 <211> 501
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 202
 attaataggc ttaataattg ttggcaagga tcctttgct ttctttggca tgcaagctcc 60
 40 tagcatctgg cagtggggcc aagaaaataa ggtttatgca tttatgtatgg ttttcttctt 120
 gagcaacatg attgagaacc agtgtatgtc aacaggtgca tttgagataa cttaaatgaa 180
 ttttcttgc tggctctaagg tggaaatctgg tccaccccaac aacttggatca 240
 aattcttgc aatgaaatga agtcaatgt gcatatggat tcaatccccac accatcgatc 300
 45 atagcaccac ctatcagcac tggaaaactct tttgcattaa gggatcattt caagagcagc 360
 gtgactgaca ttatgaaggc ctgtactgaa gacagcaagc ttttagtaca gaccagatgc 420
 tttcttggca ggctcggtt acctcttgaa aaacctcaat gcaagatagt gtttcagtg 480
 tggcatattt tggattctg c 501

50 <210> 203
 <211> 261
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

55 <220>
 <221> poco fiable
 <222> (36)

60 <223> n=A,T,C o G
 <221> poco fiable
 <222> (96)

65 <223> n=A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 203

```

gacaagctcc tggtcttgag atgtcttctc gttaangaga tgggccttt ggaggtaaag 60
gataaaatga atgagttctg tcatttata acattgcata cctttactgt 120
5      gtagctctt tgaatgttct tgaaatttt gactttctt gtaaacaaat gatatgtcct 180
tatcattgtt taaaaagctgt tatgtcaac agtgtggaga ttcccttgtct gatccaataa 240
aatacttaaa cactgaaaaa a 261

```

10 <210> 204

<211> 421

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

15 <400> 204

```

agcatctttt ctacaacgtt aaaattgcag aagtagctt tcattaaaaa acaacaacaa 60
caacaataac aataaattcct aagtgtaaat cagttattct accccctacc aaggatataa 120
20      gcctgtttt tccctttttt ctccctggaa taattgtggg cttcttccca aatttctaca 180
gcctcttcc tcttcctcatg cttgagctt cctgtttgca cgcatgcgtg tgcaggactg 240
gcttgtgtgc ttggactcgg ctccaggtgg aagcatgtt tcccttgtta ctgttggaga 300
aactcaaacc ttcaagccct aggtgttagcc attttgtcaa gtcataact gtattttgt 360
25      actggcatta acaaaaaaaag aagataaaat attgtaccat taaactttaa taaaacttta 420
a 421

```

<210> 205

<211> 460

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

35 <400> 205

```

tactctcaca atgaaggacc tggaatgaaa aatctgtgtc taaacaagtc ctcttttagat 60
tttagtgcaa atccagagcc agcgctcggtt gcctcgagta attctttcat gggtaacctt 120
ggaaaagctc tcaggagacc tcacccatgt gccttattcaa gctttggaca gccatcagat 180
40      tgtcagccaa gagccttttta tttgaaagct cattctccc cagacttggc ctctgggtca 240
gaggaagatg gaaaagaaaag gacagatttt caggaagaaa atcacatttg tacctttaaa 300
cagacttttag aaaactacag gactccaaat tttcagttt atgacttggc cacatagact 360
gaatgagacc aaaggaaaag cttaacatac tacctcaagg tgaactttta tttaaaagag 420
45      agagaatctt atgtttttta aatggagtt tgaattttaa 460

```

<210> 206

<211> 481

<212> DNA

50 <213> *Homo sapiens*

<400> 206

```

tgtggtggaa ttccggacgc cccccagaccc tgactttttc ctgcgtggc cgtctccctcc 60
tgcggaaagca gtgacctctg accccctgggt accttcgctt tgagtgcctt ttgaacgctg 120
gtcccgccgg acttggttt ctcaagctt gtctgtccaa agacgctccg gtcgagggtcc 180
55      cgcctccct gggtggtatc ttgaacccca gacgccccctc tggctgtctg tgcgggagg 240
cgccctccccc atctgcctgc ccacccggag ctctttccgc cggcgcaggg tcccaagccc 300
60      acctcccgcc ctcaagtcctg cggtgtgcgt ctgggcacgt cctgcacaca caatgcaagt 360
cctggcctcc gcccacgcga gcccgtacccg cccccaactc tgttatttt 420
ggtgtgaccc cctggagggtg ccctcggccc accggggcta tttattgttt aatttatttg 480
t 481

```

65 <210> 207

<211> 605

ES 2 308 976 T3

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 207

acccttttg gattcagggc tcctcacaat taaaatgagt gtaatgaaac aaggtaaaa 60
tatagaagca tcccttgcatactgttttgcacttacag tgtacttggc attgctttat 120
ctcaactggat ttcacggta ggatttctga gatcttaatc taagctccaa agttgtctac 180
tttttgatc cttaggggtcgt ccttttgcatacagagcag ggtcacttga tttgcttagct 240
ggtggcagaa ttggcaccat tacccaggc tgactgacca ccagttagag gcactttatt 300
tgtatcatga aatgatttgcatacattgtaaagcagcgaa gtctgataat gaatgccagc 360
tttccttgcatacacttgcataaaagactcca aatattctgg agaacctggataaaagtttgc 420
aagggtctaga ttgggatttgcatacacttgcataaaat tgtaggaaat cttacatttt tgcaataaca 480
aacattaatgcatacacttgcataaaac attataaaatgcatacacttgcataatttcaccacata 540
tcttgatgct tccaaatgac atctaccaga tatggtttgcatacacttgcataattttctgttta 600
cataa 605

20

<210> 208

<211> 655

<212> DNA

25

<213> *Homo sapiens*

<400> 208

30

```
ggcggttgc tggattcccg tcgttaactta aaggaaaact ttacacaatgt ccggagccct 60  
tgatgtcctg caaatgaagg aggaggatgt ccttaagttc cttgcagcag gaaccacctt 120  
aggtgtggcacc aatcttgact tccagatgga acagtacatc tataaaagga aaagtgtatgg 180  
catctatatac ataaaatctca agaggacctg ggagaagctt ctgtggcag ctegtgcaat 240  
tggtgccatt gaaaaccctg ctgatgtcag tgttatatec tccaggaata ctggccagag 300  
ggctgtgctg aagtttgctg ctgcaactgg agccactcca attgctggcc gttcaactcc 360  
tggAACCTTC actaaccaga tccaggcagc cttccggag ccacggcttc ttgtggttac 420  
tgacccccagg gctgaccacc agcctctcac ggaggcatct tatgttaacc tacctaccat 480  
tgcgctgtgt aacacagatt ctcctctgcg ctagtggac attgcccattc catgcaacaa 540  
caagggagct cactcagtgg gtttgcgtg gtggatgctg gctcgggaag ttctgcgcatt 600  
gcgttgcacc atttccctgt aacacccatq ggaggtcatq cctgtatgtt acttc 655
```

45 <210> 209

<211> 621

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

1400-200

50

100 209

55

cattttagaac	atggtttatca	tccaaagacta	ctctacccttg	caacattgaa	ctcccaagag	60
caaatccaca	ttcctcttga	gttctgcagc	ttctgtgtaa	atagggcagc	tgtcgcttat	120
gccgtagaat	cacatgatct	gaggaccatt	catggaagct	gctaaatagc	ctagtctggg	180
gagttttcca	taaagtttt	catggagcaa	acaaaacagga	ttaaactagg	tttggttcct	240
tcagccctct	aaaagcatag	ggcttagcct	gcaggcttcc	ttgggcttcc	tctgtgtgt	300
tagttttgt	aacactatag	catctgttaa	gatccagtgt	ccatggaaac	cttcccacat	360
gccgtgactc	tggactata	cagttttgg	aaagcaggg	tcctctgcct	gctaacaagc	420
ccacgtggac	cagtctgaat	gtcttcctt	tacacctatg	tttttaaata	gtcaaacttc	480
aagaaacaat	ctaaacaagt	ttctgttgca	tatgtgttt	tgaacttgta	tttgtattta	540
gtaggcttct	atattgcatt	taacttgtt	ttgtaactcc	tgattcttcc	tttcggata	600
ctattqatqa	ataaaqaaat	t				621

ES 2 308 976 T3

<210> 210
 <211> 533
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapiens*

<220>
 <221> poco fiable
 10 <222> (20)
 <223> n=A,T,C o G
 <221> poco fiable
 15 <222> (21)
 <223> n=A,T,C o G
 <221> poco fiable
 <222> (61)
 20 <223> n=A,T,C o G

<400> 210

25 **cgccttgggg agccggcggn ngagtccggg acgtggagac ccggggtccc ggcagccggg 60**
 nggcccgccg gcccagggtg gggatgcacc gccgcggggt gggagctggc gccatcgcca 120
 agaagaaaact tgcagaggcc aagtataagg agcgaggac ggtcttggct gaggaccagc 180
 tagcccatat gtcaaaggcag ttggacatgt tcaagaccaa cctggaggaa tttgccagca 240
 aacacaagca ggagatccgg aagaatcctg agttccgtgt gcagttccag gacatgtgtg 300
 30 **caaccattgg cgtggatccg ctggcctctg gaaaaggatt ttggcttgag atgctggcg 360**
 tgggggactt ctattacgaa ctaggtgtcc aaattatcga agtgtgcctg gcgctgaagc 420
 atcggaatgg aggtctgata actttggagg aactacatca acaggtgttg aagggaaggg 480
 gcaaggttcgc ccaggatgtc agtcaagatg acctgatcag agccatcaag aaa 533

35 <210> 211
 <211> 451
 <212> DNA
 40 <213> *Homo sapiens*

<400> 211

45 **ttagcttgag ccgagaacga ggcgagaaaag ctggagaccg aggagaccgc ctagagcgg 60**
 gtgaacgggg aggggaccgt ggggaccggc ttgatcgtgc gcccacaccc gctaccaagc 120
 ggagcttcag caaggaagtg gaggagcggc gtagagaacg gcccctccag cctgaggggc 180
 tgcgcaaggc agcttagcctc acggaggatc gggaccgtgg gccccatgcc gtgaagcgg 240
 aagctccct acccccagtg agccccctga aggccgtct ctctgaggag gagtttagaga 300
 50 **agaaatccaa gcctatcatt gaggaatatc tccatctcaa tgacatgaaa gaggcagtcc 360**
 agtgcgtgca ggagctggcc tcaccctct tgctcttcat ctttgtacgg catgggtcg 420
 agtctacgct ggagcgcagt gccattgctc g 451

55 <210> 212
 <211> 471
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

60 <220>
 <221> poco fiable
 <222> (54)

65 <223> n=A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 212

```

5      gtgattattc ttgatcaggg agaagatcat ttagatttg tttgcattcc ttanaatgga 60
      gggcaacatt ccacagctgc cctggctgtg atgagtgtcc ttgcaggggc cgaggtagga 120
      gcactgggtt gggggcggaa ttggggttac tcgatgttaag ggatttcctt tggttgtgtt 180
      gagatccagt gcagttgtga tttctgtgga tcccagctt gttccaggaa ttttgtgtga 240
      ttggcttaaa tccagtttc aatcttcgac agctgggctg gaacgtgaac tcagtagctg 300
10     aacctgtctg acccggtcac gttcttgat ctcagaact ctttgtctt gtcgggggtgg 360
      gggtgggaaac tcacgtgggg agcggtggct gagaaaaatgt aaggattctg gaatacatat 420
      tccatggac ttcccttccc tcttcgtctt cctctttcc tgctccctaa c           471

```

15 <210> 213

<211> 511

<212> DNA

20 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> poco fiable

25 <222> (27)

<223> n=A,T,C o G

<221> poco fiable

<222> (63)

30 <223> n=A,T,C o G

<221> poco fiable

<222> (337)

35 <223> n=A,T,C o G

<221> poco fiable

<222> (442)

<223> n=A,T,C o G

40 <400> 213

```

55      ctaattagaa acttgctgtt cttnnttt tcttttaggg gtcaaggacc ctctttatag 60
      ctnccatttg cctacaataa attattgcag cagtttgc当地 tactaaaata tttttatag 120
      acttttatatt ttccctttt当地 ataaaggat gctgcatagt agagttgggtg taattaaact 180
      atctcagccg ttccctctg ttcccatatgc ctcattgtcc ttccaggag 240
      ctcttttaat cttaaagttc tacatttcat gctcttagtc aaattctgtt accttttaa 300
      taactcttcc cactgcataat ttccatctt当地 aattggnggt tctaaattct gaaactgttag 360
      ttgagatatac gctatttaat atttctggat gatgtgc当地 cctcttctt gtggttgcc 420
      aaggttgttt tgc当地 taactg atatgcttca gagaatttag gcaaacactg 480
      gccatggccg tggagactt gggagtaaaa t           511

```

55 <210> 214

<211> 521

<212> DNA

60 <213> *Homo sapiens*

ES 2 308 976 T3

<400> 214

```

5      agcattgcc aataatccct aattttccac taaaaatata atgaaatgat gttaagctt 60
      ttgaaaagtt taggttaaac ctactgttgt tagattaatg tattttgtgc ttccctttat 120
      ctggaatgtg gcatttagctt ttttattta accctctta attcttattc aattccatga 180
      cttaaaggttg gagagctaa cactgggatt tttggataac agactgacag ttttgataa 240
      ttataatcggtt cattgtacat agaaaaggata tggctacett ttgttaaattc tgcaatttct 300
      aaatatcaaa aaagggaaat gaagtataaa tcaatttttgc tataatctgt ttgaaacatg 360
      agttttattt gcttaatattt agggcttgc ccctttctg taagtctctt gggatcctgt 420
      gtagaagctg ttctcattaa acaccaaaca gttaagtcca ttctctggta ctagctacaa 480
      attcggtttc atattctact taacaattta aataaactga a                                521

```

15 <210> 215

<211> 381

<212> DNA

20 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> poco fiable

25 <222> (17)

<223> n=A,T,C o G

<221> poco fiable

30 <222> (20)

<223> n=A,T,C o G

<221> poco fiable

<222> (60)

35 <223> n=A,T,C o G

<221> poco fiable

<222> (61)

<223> n=A,T,C o G

40 <221> poco fiable

<222> (365)

<223> n=A,T,C o G

45 <400> 215

```

50      gagcggagag cgaccnngtn agagccctga gcagccccac cgccgcccgc ggcctagtt 60
      ncatcacacc ccggggaggag ccgcagctgc cgcagccgc cccagtcacc atcaccgcaa 120
      ccatgagcag cgaggcccgag acccagcagc cgcggccgc cccccccgc gccccggccc 180
      tcagcgcgcg cgacaccaag cccggcacta cgggcagcgg cgcagggagc ggtggcccg 240
      gcggcctcac atcggcggcg cctgcccggcg gggacaagaa ggtcatcgca acgaaggttt 300
      tggAACAGT aaaatggttc aatgttaagga acggatatgg tttcatcaac aggaatgaca 360
      ccaangaaga tgtatTTGTA C                                381

```

<210> 216

60 <211> 425

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

ES 2 308 976 T3

<400> 216

ttaactaacta	ggtcattcaa	ggaagtcaag	ttaacttaaa	catgtcacct	aaatgcactt	60
gatggtgttg	aatgtccac	cttcttaaat	ttttaagatg	aacttagttc	taaagaagat	120
aacaggccaa	tcctgaaggt	actccctgtt	tgctgcagaa	tgtcagatat	tttggatgtt	180
gcataagagt	cctatttgcc	ccagtttaatt	caacttttg	ctgcctgttt	tgtggactgg	240
ctggctctgt	tagaactctg	tccaaaaagt	gcatgaaata	taacttgtaa	agcttcccac	300
aattgacaat	atatatgcat	gtgtttaaac	caaatccaga	aagcttaaac	aatagagctg	360
cataatagta	tttattaaag	aatcacaact	gtaaaacatga	gaataactta	aggattctag	420
tttag						425

<210> 217

<211> 181

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 217

gagaaaccaa atgatagggtt gtagagcctg atgactccaa acaaagccat caccgcatt 60
cttcctccctt cttctgggtgc tacagctcca agggcccttc acttcatgt ctgaaatgga 120
actttggctt tttcagtggta agaatatgtt gaaggtttca ttttgttcta gaaaaaaaaa 180
a 181

25

a

<210> 218

<211> 405

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 218

35

cagg

caggccttcc agttcaactga caaacatggg gaagtgtgcc cagctggctg gaaacctggc 60
agtgtatcca tcaaggcctga tgtccaaaag agcaaagaat atttctccaa gcagaagtga 120
gcgctgggct gtttagtgc caggctgcgg tggcagcca tgagaacaaa acctctctg 180
tatttttttt ttccatttagt aaaacacaag acttcagatt cagccgaatt gtggtgtctt 240
acaaggcagg ccttcctac aggggggtgga gagaccagcc tttcttcctt tggttaggaat 300
ggcctgagtt ggcgttgtgg gcaggctact ggtttgtatg atgtatttagt agagcaaccc 360
attaatctt tgttagttgt attaaacttg aactgagaaa aaaaaa 405

219

<211> 216

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

50 <220>

<221> poco fiable

1
<222> (207)

<223> n=A.

<221> poco

<222> (210)

<223> n=A

part 1

ttaatttacc atgtaaaaat gctgtaaatg ataatgtgta cagattttct gttcaaataat 120
tcaattgtaa acttcttggtt aagactgtta cgtttctatt gctttgtat gggatattgc 180
aaaaataaaa aggaaagaac cctcttnaan aaaaaaa 216

ES 2 308 976 T3

<210> 220
 <211> 380
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 220
 10 cttacaaatt gccccatgt gtaggggaca cagaaccctt tgagaaaaact tagatttttg 60
 tctgtacaaa gtcttcgcct ttttccttct tcattttttt ccagtacatt aaatttgtca 120
 atttcatctt tgagggaaac tgatttagatg ggttgtgtt gtgttctgtat ggagaaaaaca 180
 gcaccccaag gactcagaag atgatttaa cagttcagaa cagatgtgtg caatattgg 240
 gcatgtataa atgttgagtg gcagtcaaaa gtcatgattt ttatcttagt tcttcattac 300
 tgcattgaaa aggaaaaacct gtctgagaaa atgcctgaca gtttaattta aaactatgg 360
 gtaagtcttt gacaaaaaaaaaa 380
 <210> 221
 20 <211> 398
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 221
 ggttagtaag ctgtcgactt tgtaaaaaag ttaaaaatga aaaaaaaagg aaaaatgaat 60
 tgtatattta atgaatgaac atgtacaatt tgccactggg aggaggttcc tttttgttgg 120
 gtgagtcgtc aagtgaattt cactgatgtt gatattcatt gtgtgttagtt ttatccgtt 180
 30 cccagccccg ttccctttt ttttggagct aatgccagct gcgtgtctag ttttgagtgc 240
 agtaaaatag aatcagcaaa tcactttat ttccatccct tttccggtat tttttgggtt 300
 gtttctgtgg gagcagtgtt caccaactct tcctgtatat tgccttttg ctggaaaaatg 360
 ttgtatgtt aataaaaattt tctataaaaa ttaaaaaaaaaa 398
 35 <210> 222
 <211> 301
 <212> DNA
 40 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <221> poco fiable
 45 <222> (49)
 <223> n=A,T,C o G
 <221> poco fiable
 <222> (64)
 50 <223> n=A,T,C o G
 <400> 222
 55 ttcgataatt gatctcatgg gctttccctg gaggaaaggt ttttttgnt gtttattttt 60
 taanaacttg aaacttgtaa actgagatgt ctgtagctt tttgcccattc tgtgtgtat 120
 gtgaagattt caaaacctga gagcactttt tctttgttta gaattatgag aaaggcacta 180
 gatgactttt ggatttgcat tttccctttt attgcctcat ttcttgtgac gccttgg 240
 ggagggaaat ctgttttattt ttccctacaa ataaaaagct aagattctat atcgcaaaaa 300
 a 301
 <210> 223
 <211> 200
 65 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 308 976 T3

<400> 223

5 gtaaagtgtt aggaagaaac tttgcaaaca tttaatgagg atacactgtt cattttaaa 60
 attccttcac actgttaattt aatgtgtttt atattttttt qtagaaaaac aacataactc 120
 5 agatttctac aggagacagt ggttttattt ggattgtctt ctgtaatagg tttcaataaaa 180
 gctggatgaa cttaaaaaaa 200

<210> 224

10 <211> 385

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

15 <400> 224

20 gaaagggttg atccggactc aaagaaagca aaggagtgtg agccgccatc tgctggagca 60
 gctgttaactg caagacctgg acaagagatt cgtcagcgaa ctgcagctca aagaaacccc 120
 tctccaaacac cagcaagccc taaccaggc cctcctccac aagttccagt atctcctgga 180
 ccacccaaagg acagttctgc ccctgggta ccccccagaaa ggactgttac tccagcccta 240
 tcataaaatg tggtaaccaag acatctgga tccccctgcta cttcagtgcc tggaatgggt 300
 aaacagagca cttaatgtta tttacagttt atattgtttt ctctgggttac caataaaaacg 360
 ggcattttc aggtggtaaa aaaaa 385

25 <210> 225

<211> 560

<212> PRT

30 <213> *Homo sapien*

<400> 225

35 Met Glu Cys Leu Tyr Tyr Phe Leu Gly Phe Leu Leu Ala Ala Arg
 1 5 10 15

Leu Pro Leu Asp Ala Ala Lys Arg Phe His Asp Val Leu Gly Asn Glu
 20 25 30

40 Arg Pro Ser Ala Tyr Met Arg Glu His Asn Gln Leu Asn Gly Trp Ser
 35 40 45

Ser Asp Glu Asn Asp Trp Asn Glu Lys Leu Tyr Pro Val Trp Lys Arg
 50 55 60

Gly Asp Met Arg Trp Lys Asn Ser Trp Lys Gly Gly Arg Val Gln Ala
 65 70 75 80

45 Val Leu Thr Ser Asp Ser Pro Ala Leu Val Gly Ser Asn Ile Thr Phe
 85 90 95

Ala Val Asn Leu Ile Phe Pro Arg Cys Gln Lys Glu Asp Ala Asn Gly
 50 100 105 110

Asn Ile Val Tyr Glu Lys Asn Cys Arg Asn Glu Ala Gly Leu Ser Ala
 115 120 125

Asp Pro Tyr Val Tyr Asn Trp Thr Ala Trp Ser Glu Asp Ser Asp Gly
 55 130 135 140

Glu Asn Gly Thr Gly Gln Ser His His Asn Val Phe Pro Asp Gly Lys
 145 150 155 160

Pro Phe Pro His His Pro Gly Trp Arg Arg Trp Asn Phe Ile Tyr Val
 60 165 170 175

Phe His Thr Leu Gly Gln Tyr Phe Gln Lys Leu Gly Arg Cys Ser Val
 180 185 190

Arg Val Ser Val Asn Thr Ala Asn Val Thr Leu Gly Pro Gln Leu Met
 195 200 205

65 Glu Val Thr Val Tyr Arg Arg His Gly Arg Ala Tyr Val Pro Ile Ala

ES 2 308 976 T3

	210	215	220
	Gln Val Lys Asp Val Tyr Val Val Thr Asp Gln Ile Pro Val Phe Val		
5	225 230 235 240		
	Thr Met Phe Gln Lys Asn Asp Arg Asn Ser Ser Asp Glu Thr Phe Leu		
	245 250 255		
	Lys Asp Leu Pro Ile Met Phe Asp Val Leu Ile His Asp Pro Ser His		
	260 265 270		
10	Phe Leu Asn Tyr Ser Thr Ile Asn Tyr Lys Trp Ser Phe Gly Asp Asn		
	275 280 285		
	Thr Gly Leu Phe Val Ser Thr Asn His Thr Val Asn His Thr Tyr Val		
	290 295 300		
15	Leu Asn Gly Thr Phe Ser Leu Asn Leu Thr Val Lys Ala Ala Ala Pro		
	305 310 315 320		
	Gly Pro Cys Pro Pro Pro Pro Pro Arg Pro Ser Lys Pro Thr		
	325 330 335		
20	Pro Ser Leu Gly Pro Ala Gly Asp Asn Pro Leu Glu Leu Ser Arg Ile		
	340 345 350		
	Pro Asp Glu Asn Cys Gln Ile Asn Arg Tyr Gly His Phe Gln Ala Thr		
	355 360 365		
25	Ile Thr Ile Val Glu Gly Ile Leu Glu Val Asn Ile Ile Gln Met Thr		
	370 375 380		
	Asp Val Leu Met Pro Val Pro Trp Pro Glu Ser Ser Leu Ile Asp Phe		
	385 390 395 400		
	Val Val Thr Cys Gln Gly Ser Ile Pro Thr Glu Val Cys Thr Ile Ile		
30	405 410 415		
	Ser Asp Pro Thr Cys Glu Ile Thr Gln Asn Thr Val Cys Ser Pro Val		
	420 425 430		
	Asp Val Asp Glu Met Cys Leu Leu Thr Val Arg Arg Thr Phe Asn Gly		
35	435 440 445		
	Ser Gly Thr Tyr Cys Val Asn Leu Thr Leu Gly Asp Asp Thr Ser Leu		
	450 455 460		
	Ala Leu Thr Ser Thr Leu Ile Ser Val Pro Asp Arg Asp Pro Ala Ser		
	465 470 475 480		
40	Pro Leu Arg Met Ala Asn Ser Ala Leu Ile Ser Val Gly Cys Leu Ala		
	485 490 495		
	Ile Phe Val Thr Val Ile Ser Leu Leu Val Tyr Lys Lys His Lys Glu		
	500 505 510		
45	Tyr Asn Pro Ile Glu Asn Ser Pro Gly Asn Val Val Arg Ser Lys Gly		
	515 520 525		
	Leu Ser Val Phe Leu Asn Arg Ala Lys Ala Val Phe Phe Pro Gly Asn		
	530 535 540		
50	Gln Glu Lys Asp Pro Leu Leu Lys Asn Gln Glu Phe Lys Gly Val Ser		
	545 550 555 560		

<210> 226

<211> 9

55 <212> PRT

<213> *Homo sapien*

<400> 226

60

Ile Leu Ile Pro Ala Thr Trp Lys Ala	1	5
-------------------------------------	---	---

65

<210> 227

<211> 9

ES 2 308 976 T3

<212> PRT
<213> *Homo sapien*

5 <400> 227

10 **Phe Leu Leu Asn Asp Asn Leu Thr Ala**
 1 5

15 <210> 228
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapien*

20 <400> 228

25 **Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr Val**
 1 5

30 <210> 229
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapien*

35 <400> 229

40 **Lys Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr Val**
 1 5 10

45 <210> 230
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapien*

50 <400> 230

55 **Arg Leu Thr Gly Gly Leu Lys Phe Phe Val**
 1 5 10

60 <210> 231
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapien*

65 <400> 231

70 **Ser Leu Gln Ala Leu Lys Val Thr Val**
 1 5

75 <210> 232
 <211> 20
 <212> PRT

ES 2 308 976 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 232

5

Ala Gly Ala Asp Val Ile Lys Asn Asp Gly Ile Tyr Ser Arg Tyr Phe
5 10 15

10 Phe Ser Phe Ala
20

<210> 233

<211> 21

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 233

Phe Phe Ser Phe Ala Ala Asn Gly Arg Tyr Ser Leu Lys Val His Val
5 10 15

25 Asn His Ser Pro Ser
20

<210> 234

30 <211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

35 <400> 234

Phe Leu Val Thr Trp Gln Ala Ser Gly Pro Pro Glu Ile Ile Leu Phe
5 10 15

40 Asp Pro Asp Gly
20

<210> 235

45 <211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

50 <400> 235

Leu Gln Ser Ala Val Ser Asn Ile Ala Gln Ala Pro Leu Phe Ile Pro
5 10 15

55 Pro Asn Ser Asp
20

60 <210> 236

<211> 20

<212> PRT

65 <213> *Homo sapiens*

ES 2 308 976 T3

<400> 236

Ile Gln Asp Asp Phe Asn Asn Ala Ile Leu Val Asn Thr Ser Lys Arg
5 10 15

5

Asn Pro Gln Gln
20

10 <210> 237

<211> 21

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15

<400> 237

Arg Asn Ser Leu Gln Ser Ala Val Ser Asn Ile Ala Gln Ala Pro Leu
5 10 15

20

Phe Ile Pro Pro Asn
20

25 <210> 238

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 238

Thr His Glu Ser His Arg Ile Tyr Val Ala Ile Arg Ala Met Asp Arg
5 10 15

35

Asn Ser Leu Gln
20

40 <210> 239

<211> 20

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

45

<400> 239

Arg Asn Pro Gln Gln Ala Gly Ile Arg Glu Ile Phe Thr Phe Ser Pro
5 10 15

50

Gln Ile Ser Thr
20

55 <210> 240

<211> 21

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

<400> 240

Gly Gln Ala Thr Ser Tyr Glu Ile Arg Met Ser Lys Ser Leu Gln Asn
5 10 15

65

Ile Gln Asp Asp Phe
20

ES 2 308 976 T3

ES 2 308 976 T3

<400> 245

Lys Pro Gly His Trp Thr Tyr Thr Leu Asn Asn Thr His His Ser Leu
5 10 15

5 Gln Ala Leu Lys
20

10 <210> 246
<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 246

Asn Leu Thr Phe Arg Thr Ala Ser Leu Trp Ile Pro Gly Thr Ala Lys
5 10 15

20 Pro Gly His Trp
20

25 <210> 247
<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 247

Leu His Phe Pro His Pro Val Met Ile Tyr Ala Asn Val Lys Gln Gly
5 10 15

35 Phe Tyr Pro Ile
20

40 <210> 248
<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45 <400> 248

Pro Glu Thr Gly Asp Pro Val Thr Leu Arg Leu Leu Asp Asp Gly Ala
5 10 15

50 Gly Ala Asp Val
20

55 <210> 249
<211> 20
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

60 <400> 249

Gly Phe Tyr Pro Ile Leu Asn Ala Thr Val Thr Ala Thr Val Glu Pro
5 10 15

65 Glu Thr Gly Asp
20

ES 2 308 976 T3

ES 2 308 976 T3

<400> 253

	atggccagtg tccgcgtggc ggcctacttt gaaaactttc tcgcggcgta gcggccccgtg	60
5	aaaggcctctg atggagatta ctacacccctg gctgtaccga tggagatgt accaatggat	120
	ggtatctctg ttgcgtat tggagcagcc gtctctagca tttttaattc tccagaggaa	180
	tttttaggca aggccgtggg gtcagtgca gaagcactaa caatacagca atatgctgat	240
	gttttgccttca aggcttggg gaaagaagtc cgagatgcaa agattacccc ggaagctttc	300
10	gagaagctgg gattccctgc agcaaagaa atagccaata tgtgtcggtt ctatgaaatg	360
	aagccagacc gagatgtcaa tctcaccac caactaaatc ccaaagtcaa aagcttcagc	420
	cagtttatct cagagaacca gggagccttc aaggcatgt ag	462

15 <210> 254

<211> 8031

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

20 <400> 254

	tggcgaatgg gacgcgcctt gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggtaacgcg	60
25	cagcgtgacc gctacacccctg ccagcgcctt agcgcgcctt cctttcgctt tttcccttc	120
	ctttctcgcc acgttcgcgg gctttccccc tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg	180
	gttccgattt agtgccttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgatttagg gtatggttc	240
	acgtatgtggg ccacatgcgcctt gatagacggt ttttcgcctt ttgacgttgg agtccacgtt	300
30	ctttaatagt ggaccccttgc tccaaactgg aacaacactc aaccctatct cggcttattc	360
	ttttgattta taagggattt tgccgattt ggccttattgg taaaaaaatg agctgattt	420
	acaaaaaattt aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaatttcag gtggcacttt	480
	tcggggaaat gtgcgcggaa ccccttatttg ttttattttc taaatacatt caaatatgtt	540
35	tccgctcatg aattaattct tagaaaaact catcgagcat caaatgaaac tgcaatttt	600
	tcatatcagg attatcaata ccataattttt gaaaaagccg tttctgtat gaaggagaaa	660
	actcacccgg gcaaggccat aggatggcaa gatcctggta tcggctcgatccatcc	720
	gtccaaacatc aatacaacactt attaatttcc cctcgtaaaa aataaggta tcaagtgaga	780
	aatcaccatg agtgcacgact gaatccgggtt agaatggcaa aagtttatgc attttttcc	840
40	agacttgttc aacaggccag ccattacgt cgatcgatccatcc tcaacccaaac	900
	cgttatttcat tcgtgatttgc gcctgagcga gacgaaatac gcgatcgctt taaaaggac	960
	aattacaaac aggaatcgaa tgcacccggc gcaggaaacac tgcgcgcgc tcaacaaat	1020
	tttcacctga atcaggatatttcttctataata cctggatgc tggatccccc gggatcgcc	1080
	tggtgatgaa ccacatcata tcaggagatc ggataaaaatg ttttgcgtt ggaagaggca	1140
45	taaattccgt cagccagttt agtgcacca tctcatctgt aacatcatcg gcaacgcgtac	1200
	ctttgccatg tttcagaaac aactctggcg catcggttcccataat cgtatgttt	1260
	tcgcacctga ttgcggaca ttatcgccat cccattata cccatataaa tcagcatcca	1320
	tgttggattt taatcgccgc ctatcgatca acgtttcccg ttgatatgg ctcataacac	1380
	cccttgcattt actgtttatg taagcagaca gtttattgt tcatgacca aatccctaa	1440
50	cgtgatgtttt cgttccactg agcgtcagac cccgtagaaa agatcaaagg atcttcttgc	1500
	gatcctttttt ttctcgccgt aatctgcgtc ttgacaaacaa aaaaaccacc gctaccagcg	1560
	gtggttttttt tgccggatca agatcgatca actcttttc cgaaggtaac tggatccgc	1620
	agagcgcaga taccaaaatac tgccttcttgcgtt gatgttgcgtt agttagggca ccacttcaag	1680
55	aactctgtatc caccgcctac atacccgtct ctgtatcc ttttaccatgttggatcgcc	1740
	agtggcgata agtgcgtgttcc taccgggttgc gactcaagac gatagttacc ggataaggcg	1800
	cagcggtcggtt gctgaacgggg gggatcgcc acacagccca gcttggagcg aacgacccatc	1860
	accgaactga gatacctaca gctgtgagacta tgagaaagcg ccacgcttcc cgaaggggaga	1920
60	aaggcgccaca ggtatccgggtt aagcgccagg gtcggaaacag gagagcgcac gagggagctt	1980

ES 2 308 976 T3

	ccagggggaa acgcctggta tctttatagt cctgtcggtt ttccgcaccc ctgacttgag	2040
	cgtcgatttt tgtgtatgtc gtcagggggg cgagccatgg gaaaaaacgc cagcaacgcg	2100
	gccttttac ggttcctggc ctttgcgtt cttttgcgtc acatgttctt tcctgcgtt	2160
5	tccccgttattt ctgtggataa ccgttattacc gcctttgagt gagctgatac cgctcgccgc	2220
	agccgaacga ccgagcgcag cgagtcgtg agcgaggaag cggaagagcg cctgatgcgg	2280
	tattttccttcc ttacgcattt gtgcgttattt tcacacccca tataatgggtc actctcagta	2340
	caatctgcgtc tgatgcgcga tagttaagcc agtatacact ccgcatacg tacgtgactg	2400
10	ggtcattggct gcgccccgac acccgccaac acccgctgac ggcgcctgac gggcttgct	2460
	gctccggca tccgcttaca gacaagctgt gacccgtctcc gggagctgca tttgtcagag	2520
	gttttcaccgc tcatacccgaa aacgcgcgag gcagctgcgg taaagctcat cagcgtggc	2580
	gtgaagcgat tcacagatgt ctgcctgttc atccgcgtcc agctcggttga gtttctccag	2640
15	aaggcgttaat gtctggcttc tgataaaagcg gcccattgtt agggcgggtt tttcctgtt	2700
	ggtcactgtat gcctccgtgt aagggggatt tctgttcatg ggggtaatga taccgatgaa	2760
	acgagagagg atgcacacgaa tacgggttac tgatgtgaa catgcccgt tactggAACG	2820
	ttgtgagggt aaacaactgg cggtatggat gcccggggac cagagaaaaa tcactcagg	2880
	tcaatgccag cgcttcgttta atacagatgt aggtgttcca cagggttagcc agcagcatcc	2940
20	tgcgtgcgtc atccggaaaca taatgggtca gggcgctgac ttccgcgtt ccagacttta	3000
	cgaaaacacgg aaaccgaaga ccattcatgt ttttgcgtcag gtcgcagacg ttttgcagca	3060
	gcagtcgtt cacgttcgtc cgcgtatcg tgattcatc tgctaaccag taaggcaacc	3120
	ccgcacccctt agccgggttcc tcaacgcacag gggcacgtc atgcgcaccc gttggggccgc	3180
	catgcccggcgtt ataatgggtt gtttcgttcc gaaacgtttt gttgggggac cagtgcacgaa	3240
25	ggcttgcgtcggc agggcggttca agattccgaa taccgcacgc gacaggccga tcatcgtcgc	3300
	gctccagcga aagcggttcc cggccaaaaat gacccagagc gtcgcggca cctgtcttac	3360
	gagttgcattt ataaagaaga cagtcataaag tgcggcgacg atagtcattt cccgcgccttca	3420
	ccggaaaggag ctgactgggtt tgaaggcttca caagggcatc ggtcgagatc cgggtgccttca	3480
	atgagtgcgtc taacttacat taatttgcgtt ggcgttactt cccgtttcc agtgcggaaa	3540
30	cctgtcggtc cagctgcattt aatgaatcggtt ccaacgcgcg gggagaggcg gtttgcgttat	3600
	tggggcccgat ggtggttttt ttttccatca gttttttttt caacagctgtt ttgccttca	3660
	ccgcctggcc ctgagagagt tgcaggcaacgc gttccacgtt gttttttttt agcaggcgaa	3720
	aatccgtttt gatgggtgggtt aacgggggaa tataacatgtt gttttttttt gttttttttt	3780
35	atcccaactac cgagatatacc gcaccaacgc gcaaggccga ctcggtaatg ggcgcatttgc	3840
	cgccccagcgc catctgtatcc ttggcaacca gcatcgttca gttttttttt cccttattttttttt	3900
	gcattttgtcat gttttttttt aaacccggaca ttggcaacttca gttttttttt cccttattttttttt	3960
	tcggctgttcaat ttgtattttttt gttttttttt ttggatattt tttttttttt tttttttttt	4020
	agacagaact taatggggccc gttttttttt ttggatattt tttttttttt tttttttttt	4080
40	gctccacgcgtt cagtcgttccat gggagaaaaat aataactgtt gttttttttt atgggtgtt	4140
	ggtcagagac atcaagaaaaat aacgcggaa cattttttttt tttttttttt tttttttttt	4200
	cattttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	4260
	tgtgcacccgc cgtttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	4320
	tggccacccatgg tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	4380
45	ggggccacact ggaggtggca acgcaatca gcaacgttcc tttttttttt tttttttttt	4440
	ccacgcgggtt gggaaatgtttaa ttccatccgc tttttttttt tttttttttt tttttttttt	4500
	tcgcagaaac gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	4560
	cataactctgc gacatcgat tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	4620
	ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	4680
50	tcttcggccgtt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	4740
	ccgttgcgtt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	4800
	ccggccacgg gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	4860
	cgagcccgat tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	4920
55	ggtttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	4980
	ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	5040
	ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	5100
	ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	5160
60	ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	5220
	ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt	5280

ES 2 308 976 T3

	gaaagctaat aataacagca aaataaaaaca agaatcatat gaaaaggcaa atgtcatagt	5340
5	gactgactgg tatggggcac atggagatga tccatacacc ctacaataca gaggggtgtgg	5400
	aaaagaggga aaatacattc atttcacacc taatttctta ctgaatgata acttaacagc	5460
	tggctacgga tcacgaggcc gagtgtttgt ccatgaatgg gcccacctcc gttgggtgt	5520
	gttcgatgag tataacaatg acaaaccctt ctacataaat gggaaaatc aaattaaagt	5580
	gacaagggtgt tcatctgaca tcacaggcat ttttgtgtgt gaaaaaggtc cttcccccca	5640
10	agaaaaactgt attatttagta agcttttaa agaaggatgc acctttatct acaatagcac	5700
	ccaaaatgca actgcatcaa taatgttcat gcaaagttt tcttctgtgg ttgaattttg	5760
	taatgcaagt acccacaacc aagaaggcacc aaacctacag aaccagatgt gcagcctcag	5820
	aagtgcattgg gatgtaatca cagactctgc tgactttcac cacagcttc ccatgaacgg	5880
	gactgagctt ccaccccttc ccacatttc gctttagag gcttggtaga aagtggctg	5940
	tttagtgcgt gatgtgtcca gcaagatggc agaggctgac agactccctc aactacaaca	6000
15	agccgcagaa ttttatttga tgcaagttgt tgaaattcat accttcgtgg gcattgccag	6060
	tttcgcacagc aaaggagaga tcagagccca gctacaccaa attaacagca atgtatgc	6120
	aaagttgcgt gtttcatatc tgcccacccac tgatcagct aaaacagaca tcagcatttgc	6180
	ttcagggttt aagaaaggat ttgagggtgt tgaaaaactg aatggaaaag cttatggctc	6240
	tgtatgata ttatgtacca gcgaggatga taagcttctt ggcaatttgc taccactgt	6300
20	gctcagcagt gtttcaacaa ttcactccat tgccctgggt tcatctgcag cccaaatct	6360
	ggaggaatta tcacgtctt caggagggtt aaagttctt gttccagata tatcaaactc	6420
	caatagcatg attgtatgctt tcagtagaat ttccctctgg actggagaca tttccagca	6480
	acatatttcacg cttgaaagta caggtgaaaa tgtcaaacct caccatcaat tgaaaaacac	6540
	agtgactgtg gataatactg tggcaacga cactatgtt ctatgtcgt ggcaggccag	6600
25	tggtcctctt gagattatac tatttgcgtcc tgatggacga aaataactaca caaataattt	6660
	tatcaccaat ctaacttttc ggacagctag tctttggatt ccaggaacag ctaagcctgg	6720
	gcactggact tacaccctga acaataacca tcattctctg caagccctga aagtgcacgt	6780
	gacctctcgc gcctccaaact cagctgtgcc cccagccact gtggaaagct ttgtggaaag	6840
30	agacagccctc cattttccctc atcctgtgtat gatttatgcc aatgtgaaac agggatttt	6900
	tcccattttt aatgccactg tcactgccac agttgagcca gagactggag atcctgttac	6960
	gctgagactc cttgtatgatg gaggcaggc tgatgtata aaaaatgtatc gaatttactc	7020
	gaggtatattt ttctccctttc ctgcaaatgg tagatatagc ttgaaaatgc atgtcaatca	7080
35	ctctcccaagc ataagcaccc cagcccactc tattccagg agtcatgta tgtatgtacc	7140
	aggttacaca gcaaaacggta atattcagat gaatgtcca agggaaatcag taggcagaaa	7200
	tgaggaggag cgaaagtggg gcttttagccg agtcatgta ggaggctctt ttctcatgt	7260
	gggagttcca gctggccccc accctgtatgt gttttccacca tgcaaaatgg ttgacctgg	7320
	agctgtaaaa gtagaaagagg aattgaccct atcttggaca gcacctggag aagactttga	7380
40	tcaggggccag gctacaagct atgaaataag aatgagtaaa agtctacaga atatccaaga	7440
	tgacttttaac aatgtatattt tagtaaatac atcaaagcga aatcctcagc aagctggcat	7500
	cagggagata ttacgttct caccctaaat ttccacgaat ggacctgaac atcagccaa	7560
	tggagaaaca catgaaagcc acagaattta tggttcaata cgagcaatgg ataggaactc	7620
	cttacagtct gctgtatcta acattggccca ggcgcctctg ttatccccc ccaattctga	7680
45	tcctgtaccc gccagagatt atcttataatt gaaaggagtt ttaacagcaa tgggtttgat	7740
	aggaatcatt tgccttattta tagttgtac acatcataact ttaagcagga aaaagagagc	7800
	agacaagaaa gagaatggaa caaaattatt ataatgaatt ctgcagatata ccatcacact	7860
	ggcggccgct cgagcaccac caccaccacc actgagatcc ggctgctaac aaagcccgaa	7920
	aggaagctga gttggctgct gccaccgctg agcaataact agcataaccc cttggggcct	7980
50	ctaaacgggt cttgagggtt ttttgcgtga aaggaggaac tatatccgga t	8031

<210> 255
 55 <211> 401
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*
 60 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(401)
 65 <223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 255

5	gtggccagng actagaaggc gaggcgccgc gggaccatgg cggcggcgcc ggacgagcgg agtccanagg acggagaaga cgaggaagag gaggagcagt tggttctggt ggaatttatca ggaatttattg attcagactt cctctaaaaa tggaaaata aatcaaggt tttgggcatt gacactgaga ggcccattct gcaagtggac agctgtgtct ttgtctggga gtatgaagac actctangga cctgtgttat atttgaagaa aatgnntnaac atgctgatac agaaggcaat aataaaaacag tgctaaaata taaaatgccat acaatgaaga agctcagcat gacaagaact ctcctgacag agaagaagaa aacatangtg g	60 120 180 240 300 360 401
---	---	--

10

<210> 256

<211> 401

<212> DNA

15

<213> *Homo sapien*

<220>

20

<221> característica_misc

<222> (1)...(401)

<223> n = A,T,C o G

25 <400> 256

30	tggtgtgnccct gggatgggga accgcggtgg cttccgnngga ggtttcggca ntggcatccg gggcgggggt cgccggccngn gacggggcccg gggccnangc cgnnganctc gcggangcaa ggccgaggat aaggagtggta tgcccgtaac caacttgggc cgcttgncca aggacatgaa nancaagccc ctgnaggaga tctatntctt ctccctgccc ccattaagga atcaagagat catttgattt ctccctgggg gectctctca aggttnaggt ttttgaagat tatgccagtg canaaanan accccgttgc ccngtccatc tncacccaac ncttccaagg gcnattnnn tttaggcctc attncngggg ggaaccttaa cccaaatttgg g	60 120 180 240 300 360 401
----	--	--

35 <210> 257

<211> 401

<212> DNA

40

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica_misc

45

<222> (1)...(401)

<223> n = A,T,C o G

<400> 257

50

55	atgtatgtaa aacacttcat aaaatgtaaa gggctataac aaatatgtta taaagtgatt ctctcagccc tgaggtatac agaatcattt gcctcagact gctgtggat tttaaaattt ttaaaatatac tgctaagttaa ttgtctatgt cttctccac actatcaata tgcctgctc taacaggctc cccactttct tttaatgtgc ttttatgagc tttggacatg agataaccgt gcctgttcag agtgtctaca gtaagagctg gacaaactct ggagggacac agtctttgag acagctcttt tggttgtctt ccactttct gaaagggtca cagtaacctt ctagataata gaaaactccca gttaaagcct angctancaa ttttttttag t	60 120 180 240 300 360 401
----	--	--

<210> 258

60

<211> 401

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

65

ES 2 308 976 T3

<400> 258

5	ggagcgctag gtcgggtgtac gaccgagatt agggtgcgtg ccagctccgg gaggccgcgg	60
	tgaggggccc ggcccaagct gccgaccgcga gccgatcgtc agggtcgcca ggcgcctcagc	120
	tctgtggagg agcagcagta gtcggagggt gcaggatatt agaaatggct actccccagt	180
	caatttcat ctttgcatac tgcatttta tgataacaga attaattctg gcctcaaaaa	240
	gctactatga tatcttaggt gtgccaaaat cgccatcaga ggcgcctc aagaaggcct	300
10	ttcacaagg ttccatgaag taccaccctg acaaaaataa gacccagatg ctgaagcaaa	360
	attcagagag attgcagaag catatgaaac actctcagat g	401

<210> 259
<211> 401
<212> DNA
15 <213> *Homo sapien*

<400> 259

20	atgggtttg gagggaggat gatgacagag gaatgcctt tggccatcac gggtttgatt	60
	ctccagaata ttgtgggtt gatcatcaat gcagtcatgt taggctgcat tttcatgaaa	120
	acagtcagg ctcacagaag ggcagaaact ttgatttca gccgcctgc tggattgcc	180
	gtccgaaatg gcaagctgtg cttcatgtt cggatgggtg acctgagaa aagcatgatc	240
25	attagtgccct ctgtgcgcatt ccaggtggtc aagaaaaacaa ctacacctga agggaggtg	300
	gttcctattt accaacttggaa cattcctgtt gataacccaa tcgagagcaa taacatttt	360
	ctgggtggccc ctttgcatac tgcacacgtt attgacaagg g	401

<210> 260
<211> 363
30 <212> DNA
<213> *Homo sapien*

<220>

35 <221> característica_misc
<222> (1)...(363)
<223> n = A,T,C o G

40 <400> 260

45	aggaganang gagggggana tgaatagggta tggagaggga natagtggat gagcagggca	60
	canggagagg aancagaaag gagaggcaag acagggagac acacancaca nangangana	120
	caggtggggg ctgggggtgg gcatggagag ccttnangt cncccagggcc accctgtct	180
	cgctggncgt ttgaaacccca ctccatggct tcctgcact gcagttggc ccagggctgg	240
	cttattnctg gaatgcaagt ggctgtggct tggagcctcc cctctggnnn angaaaann	300
	attgctccct tatctgcttg gaatatctga gttttccan cccggaaata aaacacacac	360
	aca	363

50 <210> 261
<211> 401
<212> DNA
<213> *Homo sapien*

55 <220>

59 <221> característica_misc
<222> (1) ... (401)
60 <223> n = A,T,C o G

<400> 261

65	cggctctccg ccgctctccc ggggttcgg ggcacttggg tcccacagtc tggccctgct	60
	tcacccccc ctgcacctgag tagtcgcatt ggcacaggtt ctcagagggca ctngactga	120

ES 2 308 976 T3

	cttccctgga tttgatgagc gggctgatgc anaaactctt cggaaggcta taaaaggctt	180
	gggcacagat gaggagagca tcctgactct gttgacatcc cgaagtaatg ctcagcgcca	240
	ggaaatctct gcagcttta agactctgtt tggcagggat cttctggatg acctgaaatc	300
5	agaactaact ggaaaatttg aaaaattaat tgtggctctg atgaaaccct ctcggcttta	360
	tqatqcttat gaactgaaac atgccttcaa gggagctgaa a	401
	<210> 262	
	<211> 401	
10	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
15	<221> característica_misc	
	<222> (1)... (401)	
	<223> n = A,T,C o G	
20	<400> 262	
	agtctanaac atttctaata ttttngctt tcataatataca aaggagatta tgtgaaacta	60
	tttttaataaata ctgtaaatgt acatatagtt ataagatata tttctgtaca gtagagaaaag	120
25	agtttataac atgaagaata ttgtaccatt atacatttc attctcgatc tcataagaaa	180
	ttcaaaaagaa taatgataga ggtgaaaata tgtttacttt ctctaaatca agcctagttg	240
	tcaactcaaa aattatgntg catagttta tttgaattt aggtttggg actactttt	300
	tccancttca atgagaaaat aaaatctaca actcaggagt tactacagaa gttctaaanta	360
	ttttttgtt aannagcnaa aaatataaac atatgaaaat g	401
30	<210> 263	
	<211> 401	
	<212> DNA	
35	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
	<221> característica_misc	
40	<222> (1)...(401)	
	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 263	
45	ctgtccgacc aagagaggcc ggccgagccc gaggcttggg cttttgcttt ctggcgagg	60
	gatctcgccg ggtttaggag gcggcgctga tcctggagg aagaggcagc tacggcgccg	120
	gcggcggtgg cggctaggcc ggcggcgaat aaaggggccg ccggccgggtg atgcgggtac	180
50	cactgcggca ggcccaggag ctgagttggc cccggccctc agcccgcccc gnccggaccgg	240
	ctttcttcaa ctctccatct ttcctgtccg accgagatcg ccgaggcggn ctcaggctcc	300
	ctanccttccccgtcccc tcccccccccc cgtccccggc ccggggggccg ccgccaccgg	360
	cctccacca tggctctgaa ganaatccac aaggaattga a	401
55	<210> 264	
	<211> 401	
	<212> DNA	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
60	<400> 264	
	aacaccagcc actccaggac ccctgaaggc ctctaccagg tcaccagtgt tctgcgccta	60
	aagccacccc ctggcagaaa cttcagctgt gtgttctgaa atactcacgt gagggaaactt	120
65	actttggcca gcattgaccc tcaaagtca agtggaaaccca ggaccatcc aacttggctg	180
	tttcacatcc tcatccccctc ctgcattcatt gtttcattt tcataccac agtgcataacc	240
	ctaagaaaac aactctgtca aaagctgtat tcttcaaaaag acacaacaaa aagacctgtc	300

ES 2 308 976 T3

accacaacaa agagggaaat gaacagtgcgtgtaatctga acctgtggtc ttgggagccaa	360
gggtgacactg atatgacatc taaaagaagct tctggactct g	401
<210> 265	
5 <211> 271	
<212> DNA	
<213> <i>Homo sapien</i>	
10 <220>	
<221> característica_misc	
<222> (1)...(271)	
15 <223> n = A,T,C o G	
<400> 265	
20 gcccacttcct gtggacatgg gcagagcgct gctgccagtt cctggtagcc ttgaccacna	60
cgctgggggg tctttgtat ggtcatgggt ctcatttgca cttgggggtg tggattcaa	120
gttagaagggt tctagatctg gccgggcgca gtggctcaca cctgtaatcc cagcacatata	180
ggaggctgag gcaggcgat catgaggctca ggagatcgag accgtccctgg ctaacacagt	240
gaaaccccggt ctctactaaa aataaaaaaa a	271
25 <210> 266	
<211> 401	
<212> DNA	
<213> <i>Homo sapien</i>	
30 <220>	
<221> característica_misc	
<222> (1)...(401)	
35 <223> n = A,T,C o G	
<400> 266	
40 attcataaat ttagctgaaa gatactgatt caatttgtat acagngaata taaatgagac	60
gacagcaaaa ttttcatgaa atgtaaaata tttttatagt ttgttcatac tataatgaggt	120
tctattttaa atgactttct ggatttaaa aaatttctt aaatacaatc atttttgtaa	180
tatTTTATTT atgcttatga tctagataat tgcagaatat catTTTATCT gactctgtct	240
tcataagaga gctgtggccg aatTTTGAAC atCTGTTATA gggagtgtac aaattagaag	300
45 gcaatgtgaa aaaacaattc tgggaaagat ttctttatata gaagtccctg ccactagcca	360
gccatcctaa ttgatgaaag ttatctgttc acaggcctgc a	401
<210> 267	
<211> 401	
50 <212> DNA	
<213> <i>Homo sapien</i>	
<220>	
55 <221> característica_misc	
<222> (1)...(401)	
<223> n = A,T,C o G	
60 <400> 267	
gaagaggcat cacctgatcc cggagacctt tggagttaaag aggccggcga agcgagggcc	60
tgtggagtctg gatcccttcc ggggtgagcc agggctggcg cgccggctg tctcanaact	120
65 catgcagctg ttcccccgag gcctgtttga ggacgcgctg ccgcggatcg tgctgaggag	180
ccaggtgtac agccttgtgc ctgacaggac cgtggccgac cggcagctga aggagttca	240
agagcanggg gagacaaaaat cgtccagctg ggcttcnact tggatgcccc tggaaanttat	300

ES 2 308 976 T3

<pre> tcttcnctt ganggactta cnngggaccc aagaancct tncaagggc ctttgtgga tgggccccga aaccccnnta tttgccttg ggggggncca a </pre>	360 401
5 <210> 268	
<211> 223	
<212> DNA	
10 <213> <i>Homo sapien</i>	
<400> 268	
<pre> tcgccatgtt ggccaggctg gtcttgaact cctgacttta agtgatccac ccgcctcaac ctcccaaagt gctgggattt caggtgttag ccaccgcgc tggcctgata catactttt gaatcaagta gtcacgcact ttttctgttc atttttctaa aaagtaaata tacaaatgtt ttgttttttgg tttttttgtt ttgtttgttt ctgtttttttt ttt </pre>	
60 120 180 223	
20 <210> 269	
<211> 401	
<212> DNA	
25 <213> <i>Homo sapien</i>	
<400> 269	
<pre> actatgtaaa ccacattgtt ctttttttta ctttggcaac aaatattttt acataaca tgcttagttca tttgaatattt tctccaaact tatccaagga tctccagctc taacaaaat gtttttttt atttaaatgtt caatagttgt tttttaaaat ccaaattcaga ggtgcaggcc accagttaaa tgccgtctat caggtttgtt gccttaagag actacagagt caaagctcat ttttaaagga gtaggacaaa gttgtcacag gttttttgtt ttgtttttat tgcccccaaa attacatgtt aatttccatt tataatcaggg attctattta cttgaagact gtgaagttgc catttgtctt cattgttttc tttgacataa ctaggatcca t </pre>	
60 120 180 240 300 360 401	
35 <210> 270	
<211> 401	
<212> DNA	
40 <213> <i>Homo sapien</i>	
<220>	
<221> característica_misc	
45 <222> (1)...(401)	
<223> n = A,T,C o G	
<400> 270	
<pre> tggctgttga ttcacctcaag cactgcttgg tatctgcacc ctacctctct ttagaggctg ccttgcac taaaaatgc acctgacttc gagcaagact ctttccttag gttctggatc tgtttgcact ccatggact gagctgaaat ctgagggtct tggccaagg atgtgatgat gtgggagaat gttctttgaa agagcagaaa tccagtctgc atggaaacag cctgttagagn agaagttcc agtgataagt gttcaactt ctaaggaggtt acaccacagc tacctgaatt ttcccaaaaat gagtgcttctt gtgcgttaca actggcctttt gtacttgact gtgtatgactt tgtttttctt tttcaattctt anatgaacat gggaaaaat g </pre>	
60 120 180 240 300 360 401	
50 <210> 271	
<211> 329	
<212> DNA	
55 <213> <i>Homo sapien</i>	
60 <213> <i>Homo sapien</i>	

ES 2 308 976 T3

<400> 271

	ccacagcctc	caagtcaagg	ggggtggagt	cccagagctg	cacagggttt	ggcccaagtt	60
5	tctaagggag	gcacttcctc	ccctcgccca	tcagtgccag	ccccctgttgtt	ctggtgccctg	120
	agccccctcag	acagccccct	gccccgcagg	cctgccttct	cagggacttc	tgccccccct	180
	gaggcaagcc	atggagttag	accaggagc	cggacacttc	tcagggaaatg	gtttttccca	240
	accccccagcc	cccacccgg	gttcttctt	gttctgtgac	tgtgtatagt	gccaccacag	300
	tttatggcat	ctcattgagg	acaaaaaaaaa				329

10 <210> 272
 <211> 401
 <212> DNA
 15 <213> *Homo sapien*

<220>
 <221> característica_misc
 20 <222> (1)...(401)
 <223> n = A,T,C o G

<400> 272

25	nggctgntaa	cntcggaggt	nacttcctgg	actatcctgg	agacccccc	cgcttccacg	60
	nncatnatat	cnctcatngc	tggcccn	angacacnat	cccactccaa	cacctgngng	120
	atgctggncn	cctnggaacc	ancntcagaa	ngaccctgt	cntntgttnnt	ccgcaanctg	180
30	aagnnaangc	gggnatcaccc	tncntgcan	ggnccacnct	gcngggaaact	ntacacacact	240
	acgggatgtg	gctgcgccan	gagccaagag	cnttctgg	tgattccca	gcctttgn	300
	agggantcta	caacattgct	nnntacctt	ntccnnncngc	nnntnntgga	ntacaggn	360
	tnntaacact	acatttttt	tactgcnn	tncttgg	g		401

35 <210> 273
 <211> 401
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

40 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1) ... (401)
 45 <223> n = A,T,C o G

<400> 273

50	cagcaccatg	aagatcaaga	tcatcgacc	cccagagcgc	aagtactcg	tgtggatcg	60
	tggctccatc	ctggcctcac	tgtccac	ccagcagatg	tggattagca	agcaggagta	120
	cgacgagtcg	ggccctcca	tgtccac	caaatgctt	taaacggact	cagcagatgc	180
	gtacgatttgc	ctgcattgg	taattgagaa	tagaaatttgc	ccccctggca	atgcacacac	240
55	ctcatgctag	cctcacgaaa	ctggaataag	ccttcgaaaa	gaaattgtcc	ttgaagcttgc	300
	tatctgat	cagcactgga	ttttagaaact	tgttgctgtat	tttgaccttgc	tattgaagtt	360
	aactgttccc	cttggattt	acgtgtcagg	gctgagtgt	nt		401

57 <210> 274
 <211> 401
 60 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<400> 274

5	ccacccacac ccacccgcgc ctcgttcgccc tcttctccgg gagccagttcc ggcgcaccgc cgccgcggcag gccatcgcca ccctccgcag ccatgtccac caggccgtg tcctcgctcct cctaccgcag gatgttcggc ggccccggca ccgcgagccg gccgagctcc agccggagct acgtgactac gtccacccgc acctacagcc tgggcagcgc gctgcgcccc agcaccagcc gcagccctca ccgcctcgcc cccggccggc tgtagccac gcgcctctt gccgtgcgcc tgccggagcag cgtgccccgg gtgcggctcc tgccaggactc ggtggacttc tcgcgtggccg acgccccatcaa caccgagttc aagaacaccc gcaccaacga g	60 120 180 240 300 360 401
---	---	--

10

<210> 275

<211> 401

<212> DNA

15

<213> *Homo sapien*

<400> 275

20	ccacttccac cactttgtgg agcagtgcct tcagcgcaac ccggatgccaa ggtatccctg ctggccctggg cctggggcttc gggagagcag agggtgctca ggagggttaag gccagggtgt gaaggggactt acctcccaaa gttctgcag gggaaatctgg agctacacac aggagggatc agctcctggg tttgtcagag gccagccctgg ggagctctgg ccactgccttc ccatgagctg 25 agggagaggg agagggggacc cgaggctgag gcataagtgg caggatttcg ggaagctggg gacacggcag ttagtgcgtcg gtctctcctc ccctttccct ccaggccca gtcggccacc ctcctgaacc actctttctt caagcagatc aagcgacgtg c	60 120 180 240 300 360 401
----	--	--

<210> 276

30

<211> 401

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

35 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(401)

<223> n = A,T,C o G

40

<400> 276

45	tctgatattt ntacccttga gccacctaag tttagaagaaa ttggaaatca agaagttgtc atttgtaaag aagcacagag ttccagaagac tttaacatgg gctcttcctc tagcagccag tatactttct gtcagccaga aactgtattt tcatctcagc ctatgtatca tgaatcaagt agtatgaaa ccagtaatca gcccagtccct gccttttagac gacgcccgtgc taggaagaag accgtttctg ttccagaatc tgaagaccgg ctatgtggg aacaagaaaac tgaaccttct 50 aaggagttga gtaaacgtca gttcagtagt ggtctcaata agtgtgttat acttgctttg gtgattgcaa tcagcatggg atttggccat ttctatggca c	60 120 180 240 300 360 401
----	--	--

<210> 277

<211> 401

55

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

60

<221> característica_misc

<222> (1)...(401)

<223> n = A,T,C o G

65

ES 2 308 976 T3

<400> 277

	aactttggca acatatctca gcaaaaacta cagctatgtt attcatgcc	aaataaaagc	60
5	tgtgcagagg agtggctgca atgaggtcac aacgggtgg	gatgtaaaag agatcttcaa	120
	gtcctcatca cccatccc	tc	180
	gactcaagt cccgctcatt acaaattttt cttgccagtg		240
	tccacacatc ctgccccatc aagatgttct catcatgtgt tacgagnggc	gctcaaggat	300
	gatgcttctt gaaaattgct tagttgaaaa atggagagat cagcttagta aaagatccat		360
10	acagtggaa gagaggctgc aggaacagcg ganaacagtt caggacaaga	agaaaacagc	
	cggcgccacc agtcgtagta atccccccaa accaaaggga a		401

<210> 278
<211> 401
<212> DNA
15 <213> *Homo sapien*

<220>
<221> característica_misc
20 <222> (1)...(401)
<223> n = A,T,C o G

<400> 278

25	aatgagtgtg agaccacaaa tgaatgccgg gaggatgaaa tgtgttgaa ttatcatggc	60
	ggcttccgtt gttatccacg aaatccttgt caagatccct acattctaacc accagagaac	120
	cgatgtgtt gcccagtctc aaatgccatg tgccgagaac tgcccccagtc aatagtctac	180
30	aaatacatga gcatccgatc tgataggtct gtgcctatcg acatcttcca gatacaggcc	240
	acaactattt atgcacacac catcaatact ttccggatta aatctggaaa tgaaaatgga	300
	gagtctacct acgacaacaa anccctgtaa gtgcaatgtct tgcgtcgta aagnccattat	360
	caggaccaag agaacatatac gtggacctgg agatgctgac a	401

35 <210> 279
<211> 401
<212> DNA
<213> *Homo sapien*

40 <220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(401)
45 <223> n = A,T,C o G

<400> 279

50	aaattattgc ctctgataca tacctaagtn aacanaacat taataccaa gtaaacataa	60
	cattacttgg agggttgcag nttctaantg aaactgtatt tgaaactttt aagtataactt	120
	taggaaacaa gcatgaacgg cagtctagaa taccagaaac atctacttgg gtagcttgn	180
	gccatttatcc tgtgaatct gatatgtctg gnagcatgtc attgtatggaa catgaagaca	240
55	tctttggaaa tgatgagatt atttcctgtg ttaaaaaaaaaaaaaatctt aaattcctac	300
	aatgtgaaac tgaaactaat aattttgcac ctgatgtatg ggacagcgta tctgtaccag	360
	gctctaaata acaaaagnata gggngacaag nacatgttcc t	401

<210> 280
60 <211> 326
<212> DNA
<213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<400> 283

agtgtggtgg aattcacttg cttaaantgt gggcaaaaaga gaaaaagaag gattgatcg	60
agcattgtgc aatacagttt cattaactcc ttccctcgct ccccccaaaaa tttgaatttt	120
tttttcaaca ctcttacacc tgttatggaa aatgtcaacc tttgtaaagaa aaccaaaata	180
aaaaa	184

<210> 284

<211> 421

10 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

15 <221> característica_misc
<222> (1)...(421)
<223> n = A,T,C o G

<400> 284

	ctattaatcc tgccacaata ttttaatta cgtacaaaga tctgacatgt cacccaggga	60
25	cccatttcac ccactgtct gttggccgc cagttttg tctctctt cagcaatgggt	120
	gaggcggata cccttcctc ggggaanana aatccatggt ttgttgcct tgccaataaac	180
	aaaaatgtt gaaagtgcag tggcaaagct gtgcatttgc gcatcttca cgtgaaccac	240
	gtcaaaagat ccagggtgcc tctctctt ggtatcaca ccaattttc cttaggttagc	300
	acctccagtc accatacaca ggtaaccagt gtgcacttg atgaaatcag taatcttgcc	360
30	agtctctaaa tcaatctgaa tggtatcatt cactttgatg aggggatcg ggtagcggat	420
	g	421

<210> 285

<211> 361

35 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

40 <221> característica_misc
<222> (1)...(361)
<223> n = A,T,C o G

45 <400> 285

	ctgggtggta	actctttatt	tcattgtccg	gaanaaaagat	gggagtggga	acagggtgga	60
	cactgtgcag	gcttcagctt	ccactccggg	caggattcag	gctatctggg	accgcaggga	120
	ctgccagggtg	cacagccctg	gtccccgagg	caggcaggca	aggtgacggg	acttggaaagcc	180
	cttttcanag	ccttggagga	gctggtccgt	ccacaagcaa	ttagtgcac	tctgcagttt	240
	gcaggggatg	gataaacagg	gaaacactgt	gcattcctca	cagccaaacag	ttaggtctt	300
	ggtgaagccc	cggcgcttag	ctaagctcag	gctgttccag	ggagccacga	aactgcaggt	360
50	a						361

55

211-226

211 550

60 <213> *Homo sapiens*

-220-

<221> característica misc

65 <222> (1) (336)

<223> n = ATC e G

ES 2 308 976 T3

<400> 286

5	tttgagtgcc agcgccctta tttgtgggg cttcaaggn agggtcgtgg ggggcagegg ggaggaanag ccganaaaact gtgtgaccgg gcctcaggt ggtggcatt ggggctcct	60 120
	cttgcanatg cccattggca tcaccggtagt agccattgggt ggcaggggtt accggtcctt tcttgttcaa catagggttag gtggcagcca cgggtccaac tcgcttgagg ctgggcctg	180 240
	ggcgctccat ttgtgttcc angagcatgt gggtctgtgg cgggagcccc acgcaggccc tgaggatgtt ctgcgtggc ggaaaaa	300 336

10 <210> 287

<211> 301

<212> DNA

15 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica_misc

20 <222> (1)...(301)

<223> n = A,T,C o G

<400> 287

25	tgggtaccaa atttnnttat ttgaaggaat ggnacaaatc aaanaactta agnggatgtt ttggtacaac ttatanaaaa ggnaaaggaa accccaacat gcatgcnctg ccttggngac	60 120
	cagggaaagtc accccacggc tatggggaaa ttancccag gcttancttt cattatcact gtctcccaagg gngngcttgtt caaaaanata ttccnccaag ccaaattcgg ggcgtcccat	180 240
30	nttgcncaag ttggtcacgt ggtcacccaa ttctttgatg gctttcacct gtcattcag g	300 301

<210> 288

<211> 358

35 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

40 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(358)

<223> n = A,T,C o G

45 <400> 288

50	aagtttttaa actttttattt tgcatattaa aaaaatttggm cattccaata attaaaatca tttgaacaaa aaaaaaaaaatg gcactctgat taaaactgcat tacagcctgc aggacaccc	60 120
	gggccagctt ggttttactc tanatttcaat tgctgtcccc ccccaacttct tccaccccac	180
	ttcttccttc accaacatgc aagtttttc cttccctgcc agccanatag atagacagat gggaaaggca ggccggccct tcgttgcag tagtttttgc atgtgaaagg ggcagcacag	240 300
	tcattttaaac ttgtatccaac ctctttgcat cttacaaagt taaacagcta aaagaagt	358

55 <210> 289

<211> 462

<212> DNA

60 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica_misc

65 <222> (1)...(462)

<223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 289

	ggcatcagaa atgctgttta tttctctgct gctcccaagc tggctggcct ttgcagagga	60
5	gcagacaaca gatgcatagt tgggganaaa gggaggacag gttccaggat agagggtgca	120
	ggctgagggaa ggaagggtaa naggaaggaa ggccatcctg gatccccaca tttcagtctc	180
	anatgaggac aaaggactc ccaagcccc aatcatcan aaaacaccaa ggagcaggag	240
	gagcttgagc aggccccagg gagcctcana gccataccag ccactgtcta ctcccattcc	300
10	tcctctccca ttccctgtct gcttcanacc acctcccagc taagcccag ctcattccc	360
	ccaatcctgg ccctgcccag cttgacagtc acagtgcctg gaattccacc actgaggctt	420
	ctcccaagttt gattaggacg tcgcctgtt agcatgctgc cc	462

<210> 290

<211> 481

15 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

20 <221> característica_misc

<222> (1)...(481)

<223> n = A,T,C o G

25 <400> 290

	tactttccta aactttatta aagaaaaaaag caataagcaa tggnggtaaa tctctanaac	60
30	atacccaatt ttctgggctt cctcccccga gaatgtgaca ttttgatttc caaacatgcc	120
	anaagtgtat ggttcccaac tgtactaaag taggtganaa gctgaagtcc tcaagtgttc	180
	atcttccaac ttttccagt ctgtggcttg tctttggatc agcaataatt gcctgaacag	240
	ctactatggc ttctgttattt tttgtctgtt gctctctgag ctcccttatg tgcagcaatc	300
35	gcanaatttg agcagcttca ttaanaactg catctctgt gtcaaaacca anaatatgtt	360
	tgtctaaaggc aacaggtaag ccctctttt tttgatttgc cttancaact gcattctgtg	420
	tcaggcgctc ctgaacccaaa atccgaattt ccttaagcat taccaggtaa tcattcatgac	480
	g	481

<210> 291

40 <211> 381

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

45 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(381)

<223> n = A,T,C o G

50

<400> 291

	tcatagtaat gtaaaaccat ttgtttaatt ctaaatcaaa tcactttcac aacagtgaaa	60
55	attagtgact ggttaaggng tgccactgta catacatca ttttctgact ggggtcagga	120
	cctggccta gtccacaagg gtggcaggag gagggtggag gctaanaaca cagaaaaacac	180
	acaaaaanaaa ggaagctgc cttggcanaa ggatgaggng gtgagctgc cgaaggatgg	240
	tgggaagggg gtcctgtt gggccggc caggagttccc aagtgcgtc tcctgcctta	300
60	cttagctct ggcanaagggt gagtggggac ctacgagggtt caaaatcaaa tggcatttgg	360
	ccagcctggc ttactaaca g	381

<210> 292

<211> 371

65 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(371)
 5 <223> n = A,T,C o G

 <400> 292

10	gaaaaaataa tccgtttaat tgaaaaaacct gnaggatact attccactcc cccanatgag	60
	gaggctgagg anaccaaacc cctacatcac ctcgtagcca cttctgatac tttcacgag	120
	gcagcaggca aagacaattc cccaaacctc nacaaaagca attccaaggg ctgctgcagc	180
	taccaccanc acattttcc tcagccagcc cccaatttc tccacacagc cttcatttg	240
15	gatcgcttc tcgttgaat taatcccaca gcccacagta acattaatgc ancaggagtc	300
	ggggactcgg ttcttcgaca tggaaaggat tttctccaa tctgtgtagt tagcagcccc	360
	acagcaactta a	371

<210> 293
 <211> 361
 20 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

25 <220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(361)
 <223> n = A,T,C o G

 30 <400> 293

35	gatttaaaag aaaacacttt attgttcagc aattaaaagt tagccaaata tttttttc	60
	tccataattt attgngatgt tatcaacatc aagtaaaatg ctcattttca tcatttgctt	120
	ctgttcatgt ttcttgaac acgtcttcaa tttcccttcc aaaatgctgc atgccacact	180
	tgaggtAACG aagcanaagt attttaaac atgacagcta anaacattca tctacagcaa	240
	cctatatgtc caatacatgc cgctgtatcc tagtagttt ttcacaacct tctacaagtt	300
	tttggaaaac atctgttatgt atgactttca tacacccatc cttccaaaggc tttttgcac	360
40	C	361

<210> 294
 <211> 391
 <212> DNA
 45 <213> *Homo sapien*

<220>
 <221> característica_misc
 <222> (1)...(391)
 <223> n = A,T,C o G

 50 <400> 294

55	tattttaaag tttaattatg attcanaaaa aatcgagcga ataactttct ctgaaaaaat	60
	atattgactc tgtatanacc acagtatttgggganaagg gctggtaggt taaattatcc	120
	tattttttat tctgaaaatg atattaatn aaagtccgt ttccagtctg attataaaga	180
60	tacataatgcc caaaatggct ganaataat acaacaggaa atgaaaaagc tgtaaagcta	240
	agggcatgca ananaaaatc tcanaatacc caaagnggca acaaggaacg tttggctgga	300
	atttgaagtt atttcatgtca tctttgtctt tggctccatg tttcaggatg cgtgtgaact	360
	cgatgtattt gaaattcccc ttttatcaa t	391

65 <210> 295
 <211> 343
 <212> DNA

ES 2 308 976 T3

<213> *Homo sapien*

<220>

5 <221> característica_misc

<222> (1)...(343)

<223> n = A,T,C o G

10 <400> 295

ttctttgtt ttattgataa cagaaaactgt gcataattac agatggatg aggaatctgc aaataataaa gaatgtgtct actgccagca aaataacaatt attccatgcc ctctcaacat acaaaatatacg agtttccac accanatggc tctgggttaa caaagccatt ttanatgttt 15 aattgtgtttt ctacaaaacc ttcanagcat gaggttagttt ctttaccta cnatatttc cacatttcca ttattacact ttttagtgagc taaaatcctt ttaacatagc ctgcggatga tctttcacaa aagccaagcc tcatttacaa agggtttatt tct	60 120 180 240 300 343
---	---------------------------------------

<210> 296

20 <211> 241

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(241)

30 <223> n = A,T,C o G

<400> 296

ttcttgata ttgggtgttt ttgtaaaaaa gttttgttt ttcttctcag tcaactgaat tatttctcta cttgccctc ctgatgccca catgananaa cttaanataa tttctaacag cttccacttt ggaaaaaaaaaaa aaaacctgtt ttcctcatgg aaccccagga gttgaaagtg 35 gatanatcgc tctaaaaatc taaggctctg ttcagctta cattatgtta cctgacgttt t	60 120 180 240 241
---	--------------------------------

40 <210> 297

<211> 391

<212> DNA

45 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica_misc

50 <222> (1) ... (391)

<223> n = A,T,C o G

<400> 297

gttgtggctg anaatgctgg agatgctcag ttcttccct cacaaggtag gccacaaatt cttgggtggc ccctcacatc tgggtcttc aggccccgc catgcctgcc gaggagtgt gtcaggacan accatgtccg tgctaggccc aggccccgc caaccactcc tcattcaagt 55 ctctcccagg tttctggtcc cgatggccaa ggatgacccc tccagtggt ggtacccac catcccaacta cccctcacat gctctactc tccatcaggt ccccaatcct ggcttccctc 60 ttcacgaact ctcaaagaaa aggaaggata aaacctaaat aaaccagaca gaagcagctc tggaaaagta caaaaagaca gccagaggtg t	60 120 180 240 300 360 391
---	--

<210> 298

65 <211> 321

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(321)

5 <223> n = A,T,C o G

<400> 298

10	caagccaaac tgcgttccagc ttatataan atactttcca taaacaatca tggtatttca ggcaggacat gggcanacaa tcgttaacag tatacaacaa ctttcaaact cccttnttca atggactacc aaaaatcaaa aagccactat aaaacccaat gaagtctca tctgatgctc tgaacaggg aagtttaaag ngagggttga catttcacat ttagcatgtt gtttacaac ttttcacaag ccgaccctga ctccaggaa gtgaaatgaa aatggcanaa tttatctgaa 15 natccacaat ctaaaaaatgg a	60 120 180 240 300 321
----	--	---------------------------------------

<210> 299

<211> 401

20 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

25 <221> característica_misc

<222> (1) ... (401)

<223> n = A,T,C o G

30 <400> 299

35	tatcataaaag agtgttgaag ttatatttatt atagcaccat tgagacattt tgaaatttgg atttgtaaaa aaataaaaca aaaagcattt gaattgtatt tggnggaaca gcaaaaaaaag agaagtatca tttttcttttgc tcaaattata ctgtttccaa acattttgg aataaataac tggaaatttttgc tggctactt gcactgggt acaagattag aacaagagga acacatatgg agttaaattttttttgttgg gatttcanat agagtttggt ttataaaaag caaacaggc caacgtccac accaaattct tgatcaggac caccaatgtc atagggngca atatctacaa taggttagtct cacagccttg cgtgtcgat attcaaagac t	60 120 180 240 300 360 401
----	--	--

40 <210> 300

<211> 188

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

45 <220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(188)

50 <223> n = A,T,C o G

<400> 300

55	tgaatgttt gtcatattaa gaaagttaaa gtgcataat gtttgaanac aataagtgg ggtgtatctt gtttctaata agataaaactt ttttgtttt gctttatctt attagggagt tgtatgtcag tgtataaaac atactgtgtg gtataacagg cttataaaat tctttaaaag aaaaaaaaaa	60 120 180 188
----	--	-------------------------

60 <210> 301

<211> 291

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

65

ES 2 308 976 T3

<400> 301

	aagattttgt tttatTTTtat tatggctaga aagacactgt tatAGCCAA atCGGCAATG	60
5	acactaaaga aatCCTCTGT gCTTTcaat atgcaaataat atttCTTCCA agAGTTGCC	120
	tggTGTGACT tcaAGAGTTC atGTTAACTT CTTTCTGGa aACTTCCTT TCTTAGTTGT	180
	TGTATTCTG aAGAGCCTGG gCCATGAAGA gCTTGCTAA GTTTGGGCA GTGAACtCCT	240
	TGATGTTCTG gCAGTAAGTG tttatCTGGC CTGCAATGAG cAGCGAGTCC a	291

<210> 302

<211> 341

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(341)

<223> n = A,T,C o G

<400> 302

25	TGATTTTCa TAATTTTATT AAATNATCAC TGGAAAAct AATGGTTCGC GTATCACACA	60
	attacactac aatctgatag gagtggtaaa accagccaat ggaatccagg taaagtacaa	120
	aaacGCCACC TTTTATTGTC CTGTCTTATT TCTCGGGAAAG gAGGGTTCTA CTTTACACAT	180
	ttcatgagcc agcagtggac ttgagttaca atgtgttaggt tccttGTTGT tataGCTGCA	240
30	gaagaagcca tcaaattctt gaggacttga catctctcgG aaagaagcaa actagtggat	300
	ccccCGGCT gcaggaattc gatATCAAGC ttATCGATAc c	341

<210> 303

<211> 361

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(361)

<223> n = A,T,C o G

<400> 303

45	TGCAGACAGT AAATNAATTt TATTGNGTT cacAGAACAT ACTAGGCGAT CTGACAGTC	60
	GCTCCGTGAC AGCCACCAA CCCCCAACCC TntacCTCGC AGCCACCCta aAGGCGACTT	120
50	caanaanatG gaaggatCTC acggatCTCA ttCCCTTAATGG TCCGCCGAAG TCTCACACAG	180
	TANACAGACG gagttGANAT GCTGGAGGAT GCAGTCACCT CCTAAACTTA CGACCCACCA	240
	CCANACTTCA TCCCAGCCGG gacgtCTCC cCCACCCGAG TCTTCCCCAT TTCTTCTCCT	300
	ACTTTGCCGC AGTTCCAGGN GTCCTGCTTC CACCAGTCCC ACAAAAGCTCA ATAAATACCA	360
	a	361

<210> 304

<211> 301

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(301)

<223> n = A,T,C o G

ES 2 308 976 T3

<400> 304

5	ctctttacaa cagcctttat ttncggccct tgatcctgct cggatgctgg tggaggccct tagctccgccc egccaggctc tgtgcgcct ccccgccaggc gcanattcat gaacacggtg ctcaggggct tgaggccgtt ctccccccaggc gggagctggc cctccagggg ctccccctcg aaggtcagcc anaacagggtc gtctgcaca ccctccaggc cgctcacttg ctgcttcagg tggccacgg tctgcgttag ccgcacctcg taggtgctgc tgccggccctt gttattccctc a	60 120 180 240 300 301
---	--	---------------------------------------

10

<210> 305

<211> 331

15 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

20 <221> característica_misc

<222> (1)...(331)

<223> n = A,T,C o G

25 <400> 305

30	ganaggctag taacatcagt tttattgggt tggggnggca accatagcct ggctgggggn ggggctggcc ctcacaggtt gttgagttcc agcagggtct ggtccaagggt ctgggtgaatc tcgacgttct cctccttggc actggccaag gtctcttcta ggtcatcgat gttttctcc aaccttgcca canacctctc ggc当地actct gctcgggtct cancctcctt cagttctcc tccaacagtt tgatctctc ttcatattta tcttctttgg ggaaataactc ctctctgag gccatcaggg acttgagggc ctggccatg g	60 120 180 240 300 331
----	---	---------------------------------------

35

<210> 306

<211> 457

40 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 306

45	aatatgtaaa ggtaataact tttatttat taaagacaat gcaaacgaaa aacagaatg agcagtgcaa aattttaaagg actgtttgt tctcaaagggtt gcaaggttca aagccaaaag aatttatatgt atcaaataata taagtaaaaa aaagtttagac tttcaaggcct gtaatcccag cactttggga ggctgaggca ggtggatcac taacattaaa aagacaacat tagattttgt 50 cgatttatag caattttata aatatataac tttgtcaatt ggatcctgaa gcaaaataat aaagtgaatt tgggattttt gtacttggta aaaagttaa caccctaaat tcacaactag tggatcccccc ggctgcagg aattcgatata caagcttatac gataccgtcg acctcgaggg ggggcccggt acccaattcg ccctatagtg agtcgtt	60 120 180 240 300 360 420 457
----	---	---

55

<210> 307

<211> 491

<212> DNA

60 <213> *Homo sapien*

65

ES 2 308 976 T3

<400> 307

	gtgcttggac ggaacccggc gctcgttccc caccggccgc ggccgccccat agccagccct	60
5	ccgtcaccc ttcacccgac cctcgaaactg ccccaaggcc cccggccggcc ctccagcgcc	120
	gcccggccac cgccggccgc gcccgccttc ctttagtcgc gccatgacga cccggtccac	180
	ctcgccagggtg cgccagaact accaccagga ctcagaggcc gccatcaacc gccagatcaa	240
	cctggagctc tacggcttc acgtttaccc gtccatgtct tactacttg accggcatga	300
10	tgtggctttg aagaactttg ccaaatactt tcttcaccaa tctcatgagg agagggaca	360
	tgctgagaaa ctgatgaagc tgcagaacca acgagggtggc cgaatctcc ttcaaggat	420
	caagaaacca gactgtgatg actgggagag cgggctgaat gcaatggagt gtgcattaca	480
	tttggaaaaa a	491

<210> 308

15 <211> 421

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

20 <400> 308

	ctcagcgctt cttctttctt gttttgatcc tgactgctgt catggcggtgc cctctggaga	60
	aggccctgga tgttatggtg tccaccctcc acaagtactc gggcaaaagag ggtgacaagt	120
25	tcaagctcaa caagtcagaa ctaaaggagc tgctgaccgg ggagctgccc agcttcttgg	180
	ggaaaaggac agatgaagct gctttccaga agctgatgag caacttggac agcaacaggg	240
	acaacgaggt ggacttccaa gagtactgtg tcttcctgtc ctgcattcgcc atgatgtgt	300
	acgaatttt tgaaggcttc ccagataagc agcccaggaa gaaataaaaa ctccctgtat	360
30	gtgggtgggg ggtctgccag ctggggccct ccctgtcgcc agtgggcaact ttttttttc	420
	c	421

<210> 309

<211> 321

35 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 309

40	accaaattggc ggatgacgccc ggtgcagcgg gggggcccccgg gggccctgggt ggccctggga	60
	tggggAACCG cggggcttc cggggagggtt tggcagtgg catccggggc cggggtcgg	120
	gccgtggacg gggccgggc cggggccggc gagctcggc aggcaaggcc gaggataagg	180
	agtggatgcc cgtcaccaag ttggggccgtt tggtcaagga catgaagatc aagtccctgg	240
45	aggagatcta tctttctcc ctgcccatta aggaatcaga gatcattgtat ttcttcctgg	300
	ggccctctct caaggatgag g	321

<210> 310

50 <211> 381

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55 <400> 310

	ttaaccagcc atattggctc aataaatagc ttccggtaagg agttaatttc ttcttagaaa	60
	tcagtgccta tttttctgg aaactcaatt ttaaatagtc caattccatc tgaagccaag	120
	ctgttgtcat ttccattcgg tgacatttc tcccatgaca cccagaagg gcagaagaac	180
60	cacatttttc atttatacat gtttgcattcc tttgtattaa aattattttg aaggggttgc	240
	ctcattggat ggctttttt tttttctcc agggagaagg ggagaaatgt acttggaaat	300
	taatgtatgt ttacatctc ttgcaaatcc ctgtacatag agatataat tttaagtgtg	360
	aatgtaacaa catactgtga a	381

65 <210> 311

<211> 538

<212> DNA

ES 2 308 976 T3

<213> *Homo sapien*

<400> 311

5	tttgaattta caccaagaac ttctcaataa aagaaaatca tgaatgctcc acaatttcaa	60
	cataccacaa gagaagttaa ttcttaaca ttgtgttcta tgattatttgc taagaccttc	120
	accaagttct gatatcttt aaagacatag ttcaaaaattt ctttggaaaa tctgtattct	180
	tgaaaatatac ctgttgtgt attagggttt taaataaccag ctaaaggatt acctcactga	240
10	gtcatcagta ccctccttattt cagctccccca agatgatgtg ttttgctta ccctaagaga	300
	ggttttcttc ttatTTTtag ataattcaag tgcttagata aattatgttt tctttaagtgt	360
	tttatggtaa actcttttaa agaaaatata atatgttata gctgaatctt ttttgtgtgt	420
	ttaaatcttt atcatagact ctgtacatata gttcaaaatata gctgcttgcc tgatgtgtgt	480
	atcatcggtt ggatgacaga acaaacatata ttatgatcat gaataatgtg ctttgtaa	538

15 <210> 312

<211> 176

<212> DNA

20 <213> *Homo sapien*

<400> 312

25	ggaggaggcag ctgagagata gggtcagtga atgcgggtca gcctgctacc tctcctgtct	60
	tcatagaacc attgccttag aattattgtt tgacacgttt tttgttggtt aagctgttaag	120
	gtttttttctt ttgtgaacat gggatttttgg aggggagggt ggaggaggta ggaaag	176

<210> 313

30 <211> 396

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

35 <400> 313

40	ccagcaccccc caggccctgg gggacactggg ttctcagact gccaaagaag ctttgccatc	60
	tggcgctccc atggcttttca acatctcc cttcggttt tgagggggtc atgcccgggg	120
	agccaccagc ccctcactgg gttcgagga gagtcaggaa gggccaagca cgacaaagca	180
	gaaacatcggttggaa cgcgttcaa tccctgtgc cgcagggtcg ggcggggagag	240
	actgttctgt tcttgtgttactgtgtgc tgaaagacta cctcggtttt gtcttgatgt	300
	gtcacccgggg caactgcctg gggccggggta tggggggcagg gtggaagcgg ctccccattt	360
	tataccaaag gtgctacatc tatgtgtatgg gtgggg	396

45 <210> 314

<211> 311

<212> DNA

50 <213> *Homo sapien*

<400> 314

55	cctcaacatc ctcagagagg actggaaagcc agtccttacg ataaactcca taatTTATGG	60
	cctgcgttat ctcttcttgg agcccaaccc cgaggaccca ctgaacaagg aggccgcaga	120
	ggtcctgcag aacaaccggc ggctgtttga gcagaacgtg cagcgctcca tgcgggggtgg	180
	ctacatcggtc tccacctact ttgagcgctg cctgaaatag ggttggcgca taccaccc	240
	cgccacggcc acaagccctg gcatccccctg caaatattta ttgggggcca tgggttaggg	300
	tttggggggc g	311

60 <210> 315

<211> 336

<212> DNA

65 <213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<400> 315

	ttagaacat ggtagtatcatc caagactact ctaccctgca acattgaact cccaaagagca	60
5	aatccacatt cctcttgagt tctgcagctt ctgtgttaat agggcagctg tcgtctatgc	120
	cgtagaatca catgatctga ggaccattca tggaagctgc taaatagcct agtctggga	180
	gtcttcata aagtttgca tggagcaaac aaacaggatt aaactagtt tggttccttc	240
	agccctctaa aagcataggg cttagcctgc aggcttcctt gggcttctc tgtgtgtga	300
	gttttgtaaa cactatagca tctgttaaga tccagt	336

10 <210> 316
 <211> 436
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

15 <400> 316

	aacatggtct gcgtgcctta agagagacgc ttccctgcaga acaggacctg actacaaaga	60
20	atgtttccat tggaattgtt ggttaaagact tggagttac aatctatgtat gatgtatgt	120
	tgtctccatt cctggaaggt cttgaaagaaa gaccacagag aaaggcacag cctgctcaac	180
	ctgctgtatga acctgcagaa aaggctgtatg aaccaatgaa acattaatgt ataaaggccatg	240
	ctatatatgt attatcaaattt atgtaagaat acaggccatca catactgtatg acaataatct	300
25	atactttgaa cccaaaatgtt cagagtgttga gaatgtatg ttttagaaat cagtcagat	360
	gtgagttttt tccaaagcaac ctcactgaaa cctatataat ggaatacatt ttttttgaa	420
	agggtctgtatca taatca	436

<210> 317
 <211> 196
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

35 <400> 317

	tattccttgtt gaagatgata tactatttt gttaagcggt tctgtatTTA tgtgtgagga	60
	gtctgtggct tgcagtgcgc gtgcacgtgg agagctgggt cccggagatt ggacggcctg	120
40	atgctccctc ccctgcccctg gtccaggaa gctggccgag gtcctggct cctgaggggc	180
	atctgccccctt ccccca	196

<210> 318
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> *Homo sapien*

<220>
 50 <221> característica_misc
 <222> (1)...(381)
 <223> n = A,T,C o G

55 <400> 318

	gacgcttnng ccgtAACGAT gatcgaggac atccctgtgt tcgggacgtt gctgtatgaat	60
	gccggggccgg tgctgaacctt taagctgaaa aagaaggaca cncaggcctt tggggaggag	120
60	tncaggggac ccaacacagg tgacaacatc cggaaattct tgctganctt cagatacttt	180
	cnaatcttca tcnccctgtg gaacatcttc atgatgttct gcatgtattgt gctgntcgcc	240
	tcttgaatcc cancgatgaa accannaact cacttcccg ggatGCCan tctccattcc	300
	tccattcccg atgacttcaa naatgtttt gacaaaaaaa ccgacaaacct tcccagaaag	360
	tccaaagctcg tggtgggnng a	381

65 <210> 319
 <211> 506
 <212> DNA

ES 2 308 976 T3

<213> *Homo sapien*

<400> 319

5	ctaagcttta cgaatgggt gacaacttat gataaaaact agagctagt aattagccta	60
	tttgtaaata ccttgttat aattgatagg atacatctt gacatggaa tggtaagcca	120
	cctctgagca gtgtatgtca ggacttggc attaggttg cagcagagg gcagaaggaa	180
	ttatacaggt agagatgtat gcagatgtt ccataatgtt ccatattttac atttttag	240
10	ccattgtatgt atgcatttc tggctgtact ataagaacac attaattcaa tggaaataca	300
	ctttgtataat attttaatgg tatagatctt ctaatgaatt ctctaaaaa catactgtat	360
	tctgttgctg tgggtttcat tttaaattga gcattaagg aatgcagcat tttaatcaga	420
	actctgccaa tgcttttatac tagaggcggtg ttgccatccc tgtcttatat gaaatttctg	480
	tcccaagaaa ggcaggattt catctt	506

15 <210> 320

<211> 351

<212> DNA

20 <213> *Homo sapien*

<400> 320

25	ctgacctgca ggacgaaacc atgaagagcc tgatccttct tgccatcctg gccgccttag	60
	cggtagtaac ttgtgttat gaatcacatg aaagcatgaa atcttatgaa cttaatccct	120
	tcattaaacag gagaaatgca aatacctca tattccctca gcagagatgg agagctaaag	180
	tccaaagagag gatccgagaa cgctctaagc ctgtccacga gctcaatagg gaaggctgtg	240
	atgactacag actttgcgaa cgctacgcca tggtttatgg atacaatgct gcctataatc	300
30	gctacttcag gaagcgccga gggaccaaat gagactgagg gaagaaaaaa a	351

<210> 321

<211> 421

<212> DNA

35 <213> *Homo sapien*

<400> 321

40	ctcggaggcg ttctagctgc tcaagatgaa gctgaacatc tccttccag ccactggctg	60
	ccagaaactc attgaagtgg acgatgaacg caaacttcgt actttctatg agaagcgtat	120
	ggccacagaa gttgctgtg acgctctggg tgaagaatgg aagggttatg tggccgaat	180
	cagtgggtgg aacgacaaac aaggttccc catgaagcag ggtgtttga cccatggccg	240
45	tgtccgcctg ctactgagta agggccattc ctgttacaga ccaaggagaa ctggagaaag	300
	aaagagaaaa tcaagttcggtt gttgcattgt ggtatgcattt ctgagcgatc tcaacttgg	360
	tattgtaaaa aaaggagaga aggtatcc tggactgact gatactacag tgcctcgccg	420
	c	421

50 <210> 322

<211> 521

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55 <400> 322

60	agcagctctc ctgccacacgc tcctcaccccc ctgaaaatgt tcgcctgctc caagtttgc	60
	tccactccc ctttgtcaaa gggcacatca cagctgtca gcccgtcgat atctgcgtt	120
	gtgtgtttttt gaccggagat actgacagat gagggctca gcagcttggc agtctcatgt	180
	cccccttacctt cacttgcctc tagccgcagc ttccaaaccca gcccatttc aaggagatc	240
	gacacagcag ccaagttcat tggagctggg gtcggccacag ttgggggtggc tgggttctgg	300
65	gctgggattt gaaactgtgtt tggggccctc atcattgggtt atgcaggaa cccttctctg	360
	aagcaacacgc ttttctctca cggccatttcg ggcttgcctc ttcggaggg catggggctc	420
	ttttgtctga tggtagccct ttcatttc tttggccatgt gaaggagccg ttcacccatc	480
	ccatagttct cccgcgtctg gttggccctt tttttttttt t	521

ES 2 308 976 T3

<210> 323
 <211> 435
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapien*
 <400> 323

10	ccgaggtcgc acgcgtgaga cttctccgcc gcagacgccc cggcgatgcg ctacgtcgcc	60
	tcctacctgc tggctgcctt agggggcaac tcctccccca gcgccaagga catcaagaag	120
	atcttggaca gcgtgggtat cgaggcggac gacgaccggc tcaacaagg tatacgtag	180
	ctgaatggaa aaaacattga agacgtcatt gcccaggta ttggcaagct tgccagtgt	240
15	cctgctggtg gggctgttagc cgtctctgt gccccaggct ctgcagcccc tgctgctgg	300
	tctgccccctg ctgcagcaga ggagaagaaa gatgagaaga aggaggagtc tgaagagtca	360
	gatgatgaca tgggatttg cctttttgtat taaattctgt ctccctgtca aataaagcct	420
	ttttacacat ctcaa	435

20 <210> 324
 <211> 521
 <212> DNA
 25 <213> *Homo sapien*
 <400> 324

30	aggagatcga ctttcgggtgc ccgcaagacc agggctggaa cgccgagatc acgctgcaga	60
	tggcagta caagaatctg caggccatcc tggcggtcaa atccacgcgg cagaagcagc	120
	agcaccttgtt ccagcagcag cccccctcgc agccgcagcc gcagccgcag ctccagcccc	180
	aaccccaagcc tcagccccag cagctccacc cgtatccgca tccacatcca catccacact	240
35	aaccccaagcc tcagccccag cagctccacc cgtatccgca tccacatcca catccacact	300
	ctcatcctca ctgcacccca caccctcacc cgcacccgca tccgcaccaa atacegcacc	360
	cacacccaca gccgactctg cagccgcacg ggcacccggct tctccgcagc acctccaact	420
	ctgcctgaaa gggcagctc ccgggcaaga caaggtttg aggacttgag gaagtgggac	480
	gagcacattt ctattgtctt cacttggatc aaaagcaaaa c	521

40 <210> 325
 <211> 451
 <212> DNA
 45 <213> *Homo sapien*
 <400> 325

50	attttcattt ccattaacct ggaagcttcc atgaatattc tcttctttta aaacattttta	60
	acatttattt aacagaaaaa gatgggctct ttctgggttag ttgttacatg atagcagaga	120
	tatttttact tagattactt tggaatgag agattgttgtt cttgaactct ggcactgtac	180
55	agtgaatgtg tctgttagttg tgtagtttgc cattaaagcat gtataacatt caagtatgtc	240
	atccaaataa gaggcatata cattaaattt ttttaatcc tctgacaatgt tgactcttcg	300
	accccccaccc ccacccaaga cattttataa gtaaatagag agagagagaa gagttatga	360
	acatgaggtt gtgttccact ggcaggatga ctttcaata gctcaaatac atttcagtgc	420
	ctttatcact tgaatttata acttaattt a	451

60 <210> 326
 <211> 421
 <212> DNA
 65 <213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

<220>

<221> característica_misc

<222> (1)...(421)

5 <223> n = A,T,C o G

<400> 326

10	cgcggtcgta	agggctgagg	attttggc	cgcacgctcc	tgcgtcctgac	tcaccgctgt	60
	tcgcgtctcg	cgaggaacaa	gtcggtcagg	aagcccgcgc	gcaacagcca	tggttttaa	120
	ggataccgga	aaaacacccg	tggagccgga	ggtggcaatt	caccgaattc	gaatcaccc	180
	aacaagccgc	aacgtaaaat	ccttggaaaa	ggtgtgtgt	gacttgataa	gaggcgcaaa	240
15	agaaaagaat	ctcaaagtga	aaggaccagt	tgcgtatgcct	accaagactt	tgcgtatcac	300
	tacaagaaaa	actccttgg	gtgaaggttc	taagacgtgg	gatcggttcc	agatgagaat	360
	tcacaagcga	ctcattgact	tgcacagtcc	ttctgagatt	gttaaggcaga	ttacttccat	420
	c						421

20 <210> 327

<211> 456

<212> DNA

25 <213> *Homo sapien*

<400> 327

30	atcttgcgca	ggctgcgggt	tctgctgcta	ttctccgagc	tgcgtatgc	cgcctaagga	60
	cgacaagaag	aagaaggacg	ctggaaagtc	ggccaaagaaa	gacaaagacc	cagtgaacaa	120
	atccgggggc	aaggccaaaa	agaagaagtg	gtccaaaggc	aaagttcggg	acaagctcaa	180
	taacttagtc	ttgtttgaca	aagctaccta	tgataaaactc	tgtaaggaag	ttcccaacta	240
35	taaacttata	accccagctg	tggtctctga	gagactgaag	attcgaggct	ccctggccag	300
	ggcagccctt	caggagctcc	ttagtaaagg	acttatcaaa	ctggttcaa	agcacagagc	360
	tcaagtaatt	tacaccagaa	ataccaagg	tggagatgt	ccagctgtg	gtgaagatgc	420
	atgaataggt	ccaaaccagct	gtacatttgg	aaaaat			456

40 <210> 328

<211> 471

<212> DNA

45 <213> *Homo sapien*

<400> 328

50	gtggaaagtga	catcgctttt	aaaccctgcg	tggcaatccc	tgacgcaccc	ccgtgatgcc	60
	cagggaagac	aggcgaccc	ggaagtccaa	ctacttcctt	aagatcatcc	aactattgga	120
	tgattatccg	aaatgtttca	ttgtgggagc	agacaatgtg	ggctccaagc	agatgcagca	180
	gatccgcatg	tcccttcg	ggaaggctgt	ggtgtgtatg	ggcaagaaca	ccatgtatgc	240
55	caaggccatc	cgaggggcacc	tggaaaacaa	cccagctctg	gagaaactgc	tgcctcatat	300
	ccggggaaat	gtgggcttt	tgttcaccaa	ggaggacctc	actgagatca	gggacatgtt	360
	gctggccaat	aaggtgccag	ctgctgccc	tgctgggtcc	attgccccat	gtgaagtac	420
	tgtgccagcc	cagaacactg	gtctcgggccc	cgagaagacc	tccttttcc	a	471

60 <210> 329

<211> 278

<212> DNA

65 <213> *Homo sapien*

<220>

ES 2 308 976 T3

<221> característica_misc
 <222> (1)...(278)
 <223> n = A,T,C o G
 5
 <400> 329

10	gtttaaacatt aagcttggta ccgagctcgg atccactagt ccagtgtgg ggaattctag aaattgagat gcccccccag gccagcaaat gttcctttt gttcaaagtc tatttttatt ccttgatatt tttttttttt tttttttttt ttgnngatgg ggacttgtga atttttctaa agggtgcatt taacatggga gganagcggtg tgccggctca gcccagcccc ctgctcaatt tccaccctct ctcacacctgc ctctggcttc tcaggcct	60 120 180 240 278
----	--	--------------------------------

15
 <210> 330
 <211> 338
 <212> DNA
 20 <213> *Homo sapien*
 <400> 330

25	ctcaggcttc aacatcgaat acgccgcagg ccccttcgccc ctattttca tagccgaata cacaaacatt attataataa acaccctcac cactacaatc ttccttaggaa caacatatga cgcaactctcc cctgaactct acacaacata ttttgtcacc aagaccctac ttctaacctc cctgttctta tgaattcgaa cagcataaccc ccgattccgc tacgaccaac tcatacacct 30 cctatgaaaaa aacttcctac cactcacccct agcattactt atatgatatg tctccataacc cattacaatc tccagcattc cccctcaaac ctaaaaaaaaa	60 120 180 240 300 338
----	--	---------------------------------------

<210> 331
 35 <211> 2820
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 331

45	tggcaaaaatc ctggagccag aagaaaggac agcagcattt atcaatctta cagctaacat gttgtacctg gaaaacaatg cccagactca atttagtgag ccacagtaca cgaacctggg	60 120
----	---	-----------

50
 55
 60
 65

ES 2 308 976 T3

5 gtcctgaac agcatggacc agcagattcg gaacggctcc tcgtccacca gtccctataa 180
 cacagaccac ggcgagaaca gcgtcacggc gccctcgccc tacgcacagc ccagccccac 240
 cttcgatgt ctctctccat cacccgcat cccctccaac accgactacc cagggccgca 300
 cagttccgac gtgtccttc agcagtcgag cacccgccaag tcggccacct ggacgttattc 360
 cactgaactg aagaaaactct actgc当地 cacaat tgcaaagaca tgccccatcc agatcaaggt 420
 gatgacccca ctcctcagg gagctgttat cccgc当地 catg cctgtctaca aaaaagctga 480
 gcacgtc当地 gaggtggta agcgggccc caaccatgag ctgagccgtg agttcaacga 540
 10 gggacagatt gcccttc当地 tgc当地 ttgat tcgagtagag gggAACAGCC atgccc当地 600
 tgttagaagat cccatcacag gaagacagag tgc当地 tggta cctt当地 tggatc caccccc当地 660
 tggcactgaa tt当地 acgacag tctt当地 tacaat tttcatgtt aacagc当地 tt当地 gtgttggagg 720
 gatgaaccgc cgtccaaattt taatcattgt tactctggaa accagagatg ggcaagtc当地 780
 15 gggccgacgc tgctttgagg cccggatctg tgcttgc当地 ggaagagaca ggaaggccgga 840
 tgaagatagc atc当地 gaaagc agcaagtttgc gacagtc当地 aagaacgggt atggtacgaa 900
 ggc当地 cgtc当地 aaca cacatggat ccagatgaca tccatcaaga aacgaagatc 960
 eccagatgat gaactgttat acttaccagt gagggccgt gagacttgc当地 aaatgctgtt 1020
 20 gaagatcaaa gagtccctgg aactcatgca gtacccctt cagcacacaa tt当地 aacgta 1080
 caggcaacag caacagc当地 agcaccagca cttacttc当地 aaacagaccc caatacagtc 1140
 tccatcttca tatggtaaca gtc当地 cccacc tctgaaacaaa atgaaacagca tgaacaagct 1200
 gccttctgtg agccagcttca accccttca gcagc当地 aac gccctc当地 ctacaaccat 1260
 tccctgatggc atgggagccaa acatccccat gatggglocal cccatgccaa tggctggaga 1320
 25 catgaatggc ctc当地 gccccca cccaggcact cc当地 cccccc当地 ctctccatgc catccaccc 1380
 ccactgcaca cccccc当地 cctc cgtatccccat agattgc当地 attgtc当地 tt当地 tagccgag 1440
 gttgggctgt tcatcatgtc tggacttattt cccgacccag gggctgacca cc当地 ctatca 1500
 gattgagcat tactccatgg atgatctggc aagtctgaaa atccctgagc aatttgc当地 1560
 tgc当地 atggc aagggc当地 tggaccaccc gcaacttcc local gaatttcc local cc当地 ctca 1620
 tctcctgc当地 acccccaagca gtgc当地 ctac agtcaacttgc当地 ggctccactg agacccgggg 1680
 tgagc当地 gtgtt attgatctgt tgc当地 gatttcc local cccctcc local accatcttcc tcccaaccct 1740
 30 agatgagtg aatgacttca actttgacat ggc当地 gcttc当地 cgcaataagc aacagc当地 cat 1800
 caaagaggag ggggactgtgag cctc当地 accatg tgacttcc local ctatcccttcc cctactg 1860
 agccccctaa aagcactcc local gcttaatcc local ccccttc当地 tccctagtc当地 ctcccttcc 1920
 tctt当地 tctga tttcttaggg gaaggagaag taagaggc当地 cctt当地 taccccttcc aacatctgac 1980
 ctggcatcttca attctgatttcc tggctttaag ccccttcc local tataacttgc agaactgttag 2040
 ctgccatggc taggttagaag tgacttcc local agatgtggggt gtctcccttcc gctgc当地 gagaga 2100
 40 tttctcatttcc acttttataa agcatgttca ccccttcc local ctaacttcc local atatataat 2160
 gtataaatat acagtataga ttttgggtg gggggcatttcc agtatttgc当地 aaaatgtat 2220
 ttaaatgaaa gaaaatttgag ttgcacttcc local tgacttcc local ttaatcc local tttttggat 2280
 ggcttcttca tactccctcc ctttcc local ggggggttcc atcatgtatg gtgataggtt tcttagacttcc 2340
 45 aatgacttcc local gtgactgtcc local tgatgtacag attcttcc local ttcttcc local tctaaatata 2400
 tgccacatcttca aacccttcc local tagatcc local tccatttcc local attatgttagg taagactgt 2460
 gatatgttcc local ctttcc local ttttggatcc local ttcttcc local ctgacttcc local ttcttagtgc 2520
 gatggccatcc local gttgggtgatcc local tttaatcc local ttataagaag aagttcatgtt cccaaacggcc 2580
 ctctttagtt ttttgggtgatcc local aatgaggaaa attcttcc local gggccatgc agccactgttcc 2640
 50 aaaacacccttcc acgtcatgttcc local ttttggatcc local tcacttcc local ccccttcc local aataacccttcc 2700
 taccttcc local tacaatgttcc local attggaaaatcc catttgc当地 ccattacaga ggtattttttcc 2760
 ctaaatttcc local ctacttcc local gactaacttcc local aatacccttcc local tgacttcc local gtaagaatttcc 2820

55 <210> 332
 <211> 2270
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

60 <400> 332

tcgtttagat cccatggacc agcagattcg gaacggctcc tcgtccacca gtccctataa 180
 acgtactgc cctgacccttcc acatcc local ccccttcc local ccccttcc local aataacccttcc 2700
 taccttcc local tacaatgttcc local attggaaaatcc catttgc当地 ccattacaga ggtattttttcc 2760
 ctaaatttcc local ctacttcc local gactaacttcc local aatacccttcc local tgacttcc local gtaagaatttcc 2820

ES 2 308 976 T3

aaagaaaagt attaccgatc caccatgtcc cagagcacac agacaaatga attcctcagt 180
 ccagaggttt tccagcatat ctgggatttt ctggaacacgc ctatatgttc agttcagccc 240
 attgacttga actttgtgga tgaaccatca gaagatggtg cgacaaacaa gattgagatt 300
 5 agcatggact gtatccgcat gcaggactcg gacctgagtg accccattgtg gccacagttac 360
 acgaacctgg ggctcctgaa cagcatggac cagcagattc agaacggctc ctcgtccacc 420
 agtccctata acacagacca cgcgcagaac agcgtcacgg cgccctcgcc ctacgcacag 480
 10 cccagctcca ccttcgatgc tctcttcaca tcacccgcca tccccctccaa caccgactac 540
 ccaggcccgc acagtttgcg cgtgtccttc cagcagtcga gcacccgcca gtcggccacc 600
 tggacgtatt ccactgaact gaagaaaactc tactgccaaa ttgcaaagac atgccccatc 660
 cagatcaagg ttagtgcaccc acctcctcag ggagctgtta tccgcgccat gctgtctac 720
 aaaaaaagctg agcacgtcac ggaggtggtg aagcggtgcc ccaaccatga gctgagccgt 780
 15 gaattcaacg agggacagat tgccccctt agtcatttga ttctgagtaga ggggaacacgc 840
 catgcccagt atgtagaaga tcccatcaca ggaagacaga gtgtgttgtt accttatgag 900
 ccacccccagg ttggcactga attcacgaca gtcttgcata atttcatgtg taacagcagt 960
 tgtgttggag ggtatgaaccc cctgtcccaatt ttaatcatttgc ttactctggaa aaccagagat 1020
 20 gggcaagtcc tggggccacg ctgtttgag gccggatct gtgtgtgccc aggaagagac 1080
 aggaaggcgg atgaagatag catcagaaag cagcaagttt cggacagtac aaagaacggt 1140
 gatggtaacg agcgcggcgtt tcgtcagaac acacatggta tccagatgac atccatcaag 1200
 aaacgaagat ccccaagatga tgaactgtta tacttaccag tgagggcccg tgagacttat 1260
 gaaatgctgt tgaagatcaa agactccctg gaactcatgc agtaccccttcc tcagcacaca 1320
 25 attgaaaacgt acaggcaaca gcaacagcag cagcaccacg acttacttca gaaacagacc 1380
 tcaatacagt ctccatcttc atatggtaac agtccccac ctctgaacaa atgaacacgc 1440
 atgaacaacgc tgccttctgt gagccagctt atcaaccctc agcagcgcac cgccctcact 1500
 30 cctacaacca ttccatgtgg catgggagcc aacattccca ttagtggcac ccacatgcca 1560
 atggctggag acatgaatgg actcagcccc acccaggcac tccctccccc actctccatg 1620
 ccatccacct cccactgcac acccccaacct ccgtatccaa cagattgcag cattgtcggt 1680
 ttcttagcga ggttggctg ttcatcatgt ctggactatt tcacgacccca ggggtgacc 1740
 accatctatc agattgagca ttactccatg gatgatctgg caagctgtaa aatccctgag 1800
 35 caatttcgac atgcgatctg gaagggcata ctggaccacc ggcagctcca cgaattctcc 1860
 tcccccttc atcttcgtcg gaccccaagc agtgcctcta cagtcagtgt gggctccagt 1920
 gagacccggg gtgagcgtgt tattgtatgt gtgcgattca ccctccgcca gaccatctct 1980
 ttcccacccc gagatgagtg gaatgacttc aactttgaca tggatgctcg ccgcaataag 2040
 caacagcgcac tcaaagagga gggggagtga gcttcacccat gtgagcttt cctatccctc 2100
 40 tcctaactgc cagcccccta aaagcactcc tgcattaatct tcaaagcctt ccccttagct 2160
 cctcccttc ctcttcgtctg atttctttagg ggaaggagaa gtaagaggct acctcttacc 2220
 taacatctga cctggcatct aattctgttattt ctggctttaaa gccttcaaaa 2270

45 <210> 333
 <211> 2816
 <212> DNA
 50 <213> *Homo sapiens*

55

60

65

ES 2 308 976 T3

<400> 333

ES 2 308 976 T3

<400> 334

5 agatgctaca gcgactgcac acccaggctg tatgatacag cctattgctc ccgggctgca 60
 aacctgtcca gcatgtatg tggggata ctgaattgaa taccgaatac tgttaggcaat 120
 tgtaacacag tggttaagtct ttgttatct aaacatagct aaacacaaa aggtatagta 180
 agaatatgtt attataatct tatggaacta tcattgtata tgtggttgt caaccagaat 240
 gtagttatac agcacaggac tgtgcttatg atgtgccaag cacagctctc agtactaact 300
 cctttaatct tcataatcaac cctaggaggt aacttcttaa gtagattcat attgtaaagg 360
 tctcggggtg ggggggttgg caaaatctg gagccagaag aaaggacagc agcattgatc 420
 10 aatcttacag ctaacatgtt gtacctggaa aacaatgccc agactcaatt tagtgagcca 480
 cagtacacga acctggggct cctgaacagc atggaccagc agattcagaa cggctcctcg 540
 tccaccagtc cctataacac agaccacgcg cagaacagcg tcacggcgc 600
 15 gcacagccca gctccacatt cgatgcttc tctccatcac ccgcacatccc ctccaacacc 660
 gactacccag gcccgacacag tttegaegtg tccttccagc agtcgagcac cgccaaagtgc 720
 gccaccttga cgtatccac tgaactgaag aaactctact gccaaattgc aaagacatgc 780
 cccatccaga tcaaggttat 840
 20 gaccccacct cctcagggag ctgttatccg cgccatgcct 840
 gtctacaaaaa aagctgagca cgtcacggag gtggtaagc ggtgcuccaa ccatgagctg 900
 agccgtgaat tcaacgaggg acagattgcc cctccttagtc attttagttcg agtagaggggg 960
 aacagccatg cccagttatgt agaagatccc atcacaggaa gacagagtgt gctggtaacct 1020
 tatgagccac cccaggttgg cactgaattc acgacagtct tgcataattt catgtgtAAC 1080
 25 agcagttgtt ttggggat gaaccggcg 1140
 agagatgggc aagtccctggg ccgacgctgc ttggggccc ggatctgtgc ttgcccagga 1200
 agagacagga aggccgatga agatagcatc agaaagcage aagtttccga cagtacaaag 1260
 aacgggtatg gtacgaageg 1320
 30 cccgtctcg 1320
 atcaagaaaac gaagatcccc agatgtgaa ctgttataact taccagttag gggccgttag 1380
 acttatgaaa tgctgttgaat gatcaaagag tccctggaaac tcatgcagta ctttcctc 1440
 cacacaattt 1440
 35 aaacgtacag gcaacagcaa cagcagcage accagcactt acttcagaaaa 1500
 cagttagtgt atcaacgtgt catttttagga ggcattgtgt acggtagctt tatttggatc 1560
 agcaataggg tgattgtat 1620
 ttcagatgac ctgttatggc aaccctttt cagttgcac 1680
 taacctttttt ttcagaattt cacttatgtt ctgaaattaa atacaaacca ttctggatc 1740
 attacaaaga aactcacact aacagtctc ttctctat 1800
 cagtaagtac acactctatt ttgttagttagt gtgtatattt gaaaacatga aatctttct 1860
 40 catcccaatg gattgtctt taaatcttcc 1920
 cactgttagac cagggatagc aaatagctt tactataata taaagtgtact tggttgaatg 1980
 ctgtatgag aagaattctg agaccttagt 2040
 aaggataagg tagcatcatg ttggccgtatt ttagcatctc tg 2082

45 <210> 335

<211> 4849

<212> DNA

50 <213> *Homo sapiens*

55

60

65

ES 2 308 976 T3

<400> 335

	cgttgatatac aaagacagtt gaaggaaaatg aattttgaaa cttcacggtg tgccacccta 60
5	cagtactgcc ctgaccctta catccagcgt ttcgtagaaa ccccagctca tttcttgg 120
	aagaagaatgtt attaccgatc caccatgtcc cagagcacac agacaatga attcctcagt 180
	ccagaggtt tccagcatat ctgggatttt ctggaacagc ctatatgttc agttcagccc 240
10	attgacttga actttgtgga tgaaccatca gaagatggtg cgacaaacaa gattgagatt 300
	agcatggact gtatccgcatt gcaggactcg gacctgagtg accccatgtg gccacagtac 360
	acgaacctgg ggctccctgaa cagcatggac cagcagattc agaacggctc ctcgtccacc 420
	agtccctata acacagacca cgcgacaaac agcgtcaegg cgccctcgcc ctacgcacag 480
	cccagctcca ccttcgatgc tctctctcca tcacccgcca tccccctccaa caccgactac 540
15	ccaggcccgc acagtttgcg cgtgtccctc cagcagtcga gcacccgcaa gtcggccacc 600
	tggacgtatt ccactgaact gaagaaaactc tactgccaaa ttgcaaaagac atgccccatc 660
	cagatcaagg ttagtgcaccc acctcctcag ggagctgtta tccgcgccccat gcctgtctac 720
	aaaaaaagctg agcacgtcac ggaggtggtg aagcggtgcc ccaaccatga gctgagccgt 780
20	gaattcaaacg agggacagat tgccccctcct agtcatttga ttgcagataga ggggaacagc 840
	catgcccagt atgtagaaga tcccattcaca ggaagacaga gtgtgctggt accttatgag 900
	ccacccccagg ttggcactga attcacgaca gtcttgtaca atttcattgtg taacagcagt 960
	tgtgttggag ggtatgaaccc cctgtccaaatt ttaatcatttgc ttactctggaa aaccagagat 1020
	gggcaagtcc tggggccgacg ctgcttggag gcccggatct gtgttgcggcc aggaagagac 1080
25	aggaaggccgg atgaagatac catcagaaaag cagcaagttt cggacagtac aaagaacgggt 1140
	gatggtaacga agcgcgggtt tcgtcagaac acacatggta tccagatgac atccatcaag 1200
	aaacgaagat cccccagatga tgaactgtta tacttaccag tgagggccgg tgagacttat 1260
	gaaatgtgt tgaagatcaa agagtcctg gaactcatgc agtaccccttcc tcagcacaca 1320
	attgaaacgt acaggcaaca gcaacagcag cagcaccagc acttacttca gaaacagacc 1380

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 308 976 T3

ES 2 308 976 T3

<210> 336

<211> 1386

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 336

```

10      atgttgtacc tggaaaacaa tgcccagact caathtagtg agccacagta cacgaacctg 60
       gggctctga acagcatgga ccagcagatt cagaacgct cctcgccac cagtccttat 120
       aacacagacc acgcgcagaa cagcgtcacg ggcgcctgc cctacgcaca gcccagctcc 180
       accttcgatg ctctctctcc atcaccgcgc atccccctcca acacccgacta cccaggccccg 240
15      cacagttcg acgtgtcctt ccagcagtcg agcaccgcca agtcggccac ctggacgtat 300
       tccactgaac tgaagaaaact ctactgccaa attgcaaaga catgccccat ccagatcaag 360
       gtgatgaccc cacctctca gggagctgtt atccgcgcc tgcctgtcta caaaaaagct 420
       gagcacgtca cggaggtggt gaagcggtgc cccaaaccatg agctgagccg tgaattcaac 480
20      gagggacaga ttgcctctcc tagtcatttgc attcgagtag aggggaacag ccatgcccag 540
       tatgtagaag atccccatcac aggaagacag agtgtgttgc taccttatga gccacccag 600
       gttggactg aattcacgac agtcttgcac aatttcatgt gtaacagcag ttgtgttgaa 660
       gggatgaacc gccgtccaaat tttaatcatt gttactctgg aaaccagaga tggcaagtc 720
       ctggggcgcac gctgttttgc ggccggatc tgcgttgcc caggaagaga caggaaggcg 780
25      gatgaagata gcatcagaaa gcagcaagtt tcggacagta caaagaacgg tgatggtagc 840
       aagcggccgt ttcgtcagaa cacacatggt atccagatga catccatcaa gaaacgaaga 900
       tccccagatg atgaactgtt atacttacca gtgaggggcc gtgagactta tgaaatgctg 960
       ttgaagatca aagagtccctt ggaactcatg cagtacccctc ctcagcacac aattgaaacg 1020
30      tacaggcaac agcaacacgca gcagcaccag cacttacttc agaaacacgac ctcaatacag 1080
       tctccatctt catatggtaa cagctccca cctctgaaca aaatgaacag catgaacaag 1140
       ctgccttctg tgagccagct tatcaaccct cagcagcgcac acgcctcac tcctacaacc 1200
       attcctgtatg gcatggggagc caacattccc atgatggca cccacatgcc aatggcttgg 1260
35      gacatgaatg gactcagccc caccaggca ctccctcccc cactctccat gccatccacc 1320
       tcccactgca cacccccacc tccgtatccc acagattgca gcattgtcag gatctggcaa 1380
                                         1386

```

40 <210> 337

<211> 1551

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

45 <400> 337

```

50      atgtcccaga gcacacagac aaatgaattc ctcagtccag aggtttccca gcatactgg 60
       gatttctgg aacagcctat atgttcagtt cagccatttgc acttgaactt tgcgttatgaa 120
       ccatcagaag atgggtgcac aaacaagatt gagattagca tggactgtat ccgcgtgcag 180
       gactcggacc tgagtgaccc catgtggcca cagtagacga acctggggct cctgaacagc 240
       atggaccagc agattcagaa cgggtcctcg tccaccagtc cctataacac agaccacgct 300
55      cagaacagcg tcacggcgcc ctcgcctac gcacagccca gctccacccctt cgatgtctc 360
       tctccatcac cccgcatacc ctccaaacacc gactacccag gccgcacag tttcgacgtg 420
       tccttccagc agtcgagcac cgccaaagtcg gccaccccttgc cgtattccac tgaactgaag 480
       aaactctact gccaaattgc aaagacatgc cccatccaga tcaaggtgat gacccaccc 540
60      cctcaggggag ctgttatccg cgcctatgcgtt gtctacaaaa aagctgagca cgtcacggag 600
       gtgggtgaagc ggtgccccaa ccatgagctg agccgtgaat tcaacgaggg acagattgcc 660
       cctccatgtc atttgcattcg agtagagggg aacagccatg cccagttatgtt agaagatccc 720

```

ES 2 308 976 T3

atcacaggaa	gacagagtgt	gctggtacct	tatgagccac	cccaggttgg	cactgaattc	780
acgacagtct	tgtacaattt	catgtgtaac	agcagttgtg	ttggagggat	gaaccgcgt	840
ccaattttaa	tcattgttac	tctggaaacc	agagatggc	aagtccctggg	ccgacgctgc	900
ttttagggccc	ggatctgtgc	ttgcccagga	agagacagga	aggccgatga	agatagcattc	960
agaaaagcgc	aagtttcgga	cagtacaaag	aacggtgatg	gtacagaagcg	cccgtttcgt	1020
cagaacacac	atggtatcca	gatgacatcc	atcaagaaac	gaagatcccc	agatgatgaa	1080
ctgttatact	taccagttag	gggcccgtgag	acttatgaaa	tgctgttcaa	gatcaaagag	1140
tccctggAAC	tcatgcagta	ccttcctcag	cacacaattt	aaacgtacag	gcaacagcaa	1200
cagcagcagc	accagcactt	acttcagaaa	cagacctcaa	tacagtctcc	atcttcatat	1260
ggtaacagct	ccccacctct	gaacaaaatg	aacagcatga	acaagctgcc	ttctgtgagc	1320
cagcttatacA	accctcagea	gcgcaacgccc	ctcaactccca	caaccattcc	tgtatggcatg	1380
ggagccaaaca	ttccccatgtat	gggcacccac	atgccaatgg	ctggagacat	gaatggactc	1440
agccccccaccc	aggcactccc	tcccccaactc	tccatgcccatt	ccaccccttca	ctgcacaccc	1500
ccacccctccgt	atccccacaga	ttgcagcattt	gtcaggatct	ggcaagtctg	a	1551

<210> 338

<211> 586

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 338

Met Leu Tyr Leu Glu Asn Asn Ala Gln Thr Gln Phe Ser Glu Pro Gln
5 10 15

Gly Ser Ser Ser Thr Ser Pro Tyr Asn Thr Asp His Ala Gln Asn Ser
35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45

Val	Thr	Ala	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	Gln	Pro	Ser	Pro	Thr	Phe	Asp	Ala
50						55						60			

40 Leu Ser Pro Ser Pro Ala Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro
65 70 75 80

45 His Ser Ser Asp Val Ser Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala
85 90 95

Thr Trp Thr Tyr Ser Thr Glu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala
100 105 110

Lys Thr Cys Pro Ile Gln Ile Lys Val Met Thr Pro Pro Pro Gln Gly
115 120 125

55 Ala Val Ile Arg Ala Met Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr
130 135 140

Glu Val Val Lys Arg Cys Pro Asn His Glu Leu Ser Arg Glu Phe Asn
145 150 155 160

Glu Gly Gln Ile Ala Pro Pro Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn
165 170 175

65 Ser His Ala Gln Tyr Val Glu Asp Pro Ile Thr Gly Arg Gln Ser Val

ES 2 308 976 T3

	180	185	190
5	Leu Val Pro Tyr Glu Pro Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Val 195	200	205
	Leu Tyr Asn Phe Met Cys Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg 210	215	220
10	Arg Pro Ile Leu Ile Ile Val Thr Leu Glu Thr Arg Asp Gly Gln Val 225	230	240
	Leu Gly Arg Arg Cys Phe Glu Ala Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg 245	250	255
15	Asp Arg Lys Ala Asp Glu Asp Ser Ile Arg Lys Gln Gln Val Ser Asp 260	265	270
	Ser Thr Lys Asn Gly Asp Gly Thr Lys Arg Pro Phe Arg Gln Asn Thr 275	280	285
20	His Gly Ile Gln Met Thr Ser Ile Lys Lys Arg Arg Ser Pro Asp Asp 290	295	300
	Glu Leu Leu Tyr Leu Pro Val Arg Gly Arg Glu Thr Tyr Glu Met Leu 305	310	315
25	Leu Lys Ile Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Gln Tyr Leu Pro Gln His 325	330	335
	Thr Ile Glu Thr Tyr Arg Gln Gln Gln Gln His Gln His Leu 340	345	350
30	Leu Gln Lys Gln Thr Ser Ile Gln Ser Pro Ser Ser Tyr Gly Asn Ser 355	360	365
	Ser Pro Pro Leu Asn Lys Met Asn Ser Met Asn Lys Leu Pro Ser Val 370	375	380
35	Ser Gln Leu Ile Asn Pro Gln Gln Arg Asn Ala Leu Thr Pro Thr Thr 385	390	395
	Ile Pro Asp Gly Met Gly Ala Asn Ile Pro Met Met Gly Thr His Met 405	410	415
40	Pro Met Ala Gly Asp Met Asn Gly Leu Ser Pro Thr Gln Ala Leu Pro 420	425	430
	Pro Pro Leu Ser Met Pro Ser Thr Ser His Cys Thr Pro Pro Pro Pro 435	440	445
45	Tyr Pro Thr Asp Cys Ser Ile Val Ser Phe Leu Ala Arg Leu Gly Cys 450	455	460
	Ser Ser Cys Leu Asp Tyr Phe Thr Thr Gln Gly Leu Thr Thr Ile Tyr 465	470	475
50			480
55			
60			
65			

ES 2 308 976 T3

	Gln Ile Glu His Tyr Ser Met Asp Asp Leu Ala Ser Leu Lys Ile Pro			
	485	490	495	
5	Glu Gln Phe Arg His Ala Ile Trp Lys Gly Ile Leu Asp His Arg Gln			
	500	505	510	
10	Leu His Glu Phe Ser Ser Pro Ser His Leu Leu Arg Thr Pro Ser Ser			
	515	520	525	
	Ala Ser Thr Val Ser Val Gly Ser Ser Glu Thr Arg Gly Glu Arg Val			
	530	535	540	
15	Ile Asp Ala Val Arg Phe Thr Leu Arg Gln Thr Ile Ser Phe Pro Pro			
	545	550	555	560
20	Arg Asp Glu Trp Asn Asp Phe Asn Phe Asp Met Asp Ala Arg Arg Asn			
	565	570	575	
	Lys Gln Gln Arg Ile Lys Glu Glu Gly Glu			
	580	585		
25	<210> 339			
	<211> 641			
30	<212> PRT			
	<213> <i>Homo sapiens</i>			
	<400> 339			
35	Met Ser Gln Ser Thr Gln Thr Asn Glu Phe Leu Ser Pro Glu Val Phe			
	5	10	15	
40	Gln His Ile Trp Asp Phe Leu Glu Gln Pro Ile Cys Ser Val Gln Pro			
	20	25	30	
45	Ile Asp Leu Asn Phe Val Asp Glu Pro Ser Glu Asp Gly Ala Thr Asn			
	35	40	45	
	Lys Ile Glu Ile Ser Met Asp Cys Ile Arg Met Gln Asp Ser Asp Leu			
	50	55	60	
50	Ser Asp Pro Met Trp Pro Gln Tyr Thr Asn Leu Gly Leu Leu Asn Ser			
	65	70	75	80
55	Met Asp Gln Gln Ile Gln Asn Gly Ser Ser Ser Thr Ser Pro Tyr Asn			
	85	90	95	
	Thr Asp His Ala Gln Asn Ser Val Thr Ala Pro Ser Pro Tyr Ala Gln			
	100	105	110	
60	Pro Ser Ser Thr Phe Asp Ala Leu Ser Pro Ser Pro Ala Ile Pro Ser			
	115	120	125	
65	Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His Ser Phe Asp Val Ser Phe Gln Gln			
	130	135	140	

ES 2 308 976 T3

Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr Ser Thr Glu Leu Lys
 145 150 155 160

5 Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro Ile Gln Ile Lys Val
 165 170 175

10 Met Thr Pro Pro Pro Gln Gly Ala Val Ile Arg Ala Met Pro Val Tyr
 180 185 190

15 Lys Lys Ala Glu His Val Thr Glu Val Val Lys Arg Cys Pro Asn His
 195 200 205

20 Glu Leu Ser Arg Glu Phe Asn Glu Gly Gln Ile Ala Pro Pro Ser His
 210 215 220

25 Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Ser His Ala Gln Tyr Val Glu Asp Pro
 225 230 235 240

Ile Thr Gly Arg Gln Ser Val Leu Val Pro Tyr Glu Pro Pro Gln Val
 245 250 255

30 Gly Thr Glu Phe Thr Thr Val Leu Tyr Asn Phe Met Cys Asn Ser Ser
 260 265 270

Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Ile Ile Val Thr Leu
 35 275 280 285

Glu Thr Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg Cys Phe Glu Ala Arg
 290 295 300

Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala Asp Glu Asp Ser Ile
 305 310 315 320

40 Arg Lys Gln Gln Val Ser Asp Ser Thr Lys Asn Gly Asp Gly Thr Lys
 325 330 335

Arg Pro Phe Arg Gln Asn Thr His Gly Ile Gln Met Thr Ser Ile Lys
 45 340 345 350

Lys Arg Arg Ser Pro Asp Asp Glu Leu Leu Tyr Leu Pro Val Arg Gly
 50 355 360 365

Arg Glu Thr Tyr Glu Met Leu Leu Lys Ile Lys Glu Ser Leu Glu Leu
 370 375 380

55 Met Gln Tyr Leu Pro Gln His Thr Ile Glu Thr Tyr Arg Gln Gln
 385 390 395 400

Gln Gln Gln His Gln His Leu Leu Gln Lys Gln Thr Ser Ile Gln Ser
 60 405 410 415

Pro Ser Ser Tyr Gly Asn Ser Ser Pro Pro Leu Asn Lys Met Asn Ser
 65 420 425 430

Met Asn Lys Leu Pro Ser Val Ser Gln Leu Ile Asn Pro Gln Gln Arg

ES 2 308 976 T3

	435	440	445
5	Asn Ala Leu Thr Pro Thr Thr Ile Pro Asp Gly Met Gly Ala Asn Ile 450	455	460
10	Pro Met Met Gly Thr His Met Pro Met Ala Gly Asp Met Asn Gly Leu 465	470	475
15	Ser Pro Thr Gln Ala Leu Pro Pro Pro Leu Ser Met Pro Ser Thr Ser 485	490	495
20	His Cys Thr Pro Pro Pro Tyr Pro Thr Asp Cys Ser Ile Val Gly 500	505	510
25	Phe Leu Ala Arg Leu Gly Cys Ser Ser Cys Leu Asp Tyr Phe Thr Thr 515	520	525
30	Gln Gly Leu Thr Thr Ile Tyr Gln Ile Glu His Tyr Ser Met Asp Asp 530	535	540
35	Leu Ala Ser Leu Lys Ile Pro Glu Gln Phe Arg His Ala Ile Trp Lys 545	550	555
40	Gly Ile Leu Asp His Arg Gln Leu His Glu Phe Ser Ser Pro Ser His 565	570	575
45	Leu Leu Arg Thr Pro Ser Ser Ala Ser Thr Val Ser Val Gly Ser Ser 580	585	590
50	Glu Thr Arg Gly Glu Arg Val Ile Asp Ala Val Arg Phe Thr Leu Arg 595	600	605
55	Gln Thr Ile Ser Phe Pro Pro Arg Asp Glu Trp Asn Asp Phe Asn Phe 610	615	620
60	Asp Met Asp Ala Arg Arg Asn Lys Gln Gln Arg Ile Lys Glu Glu Gly 625	630	635
65	Glu		
	<210> 340		
50	<211> 448		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
55	<400> 340		
60	Met Ser Gln Ser Thr Gln Thr Asn Glu Phe Leu Ser Pro Glu Val Phe 5	10	15
65	Gln His Ile Trp Asp Phe Leu Glu Gln Pro Ile Cys Ser Val Gln Pro 20	25	30
70	Ile Asp Leu Asn Phe Val Asp Glu Pro Ser Glu Asp Gly Ala Thr Asn 35	40	45

ES 2 308 976 T3

	Lys Ile Glu Ile Ser Met Asp Cys Ile Arg Met Gln Asp Ser Asp Leu			
50	55	60		
5	Ser Asp Pro Met Trp Pro Gln Tyr Thr Asn Leu Gly Leu Leu Asn Ser			
65	70	75	80	
10	Met Asp Gln Gln Ile Gln Asn Gly Ser Ser Ser Thr Ser Pro Tyr Asn			
	85	90	95	
15	Thr Asp His Ala Gln Asn Ser Val Thr Ala Pro Ser Pro Tyr Ala Gln			
	100	105	110	
20	Pro Ser Ser Thr Phe Asp Ala Leu Ser Pro Ser Pro Ala Ile Pro Ser			
	115	120	125	
25	Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His Ser Phe Asp Val Ser Phe Gln Gln			
	130	135	140	
30	Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr Ser Thr Glu Leu Lys			
	145	150	155	160
35	Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro Ile Gln Ile Lys Val			
	165	170	175	
40	Met Thr Pro Pro Pro Gln Gly Ala Val Ile Arg Ala Met Pro Val Tyr			
	180	185	190	
45	Lys Lys Ala Glu His Val Thr Glu Val Val Lys Arg Cys Pro Asn His			
	195	200	205	
50	Glu Leu Ser Arg Glu Phe Asn Glu Gly Gln Ile Ala Pro Pro Ser His			
	210	215	220	
55	Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Ser His Ala Gln Tyr Val Glu Asp Pro			
	225	230	235	240
60	Ile Thr Gly Arg Gln Ser Val Leu Val Pro Tyr Glu Pro Pro Gln Val			
	245	250	255	
65	Gly Thr Glu Phe Thr Thr Val Leu Tyr Asn Phe Met Cys Asn Ser Ser			
	260	265	270	
70	Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Ile Ile Val Thr Leu			
	275	280	285	
75	Glu Thr Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg Cys Phe Glu Ala Arg			
	290	295	300	
80	Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala Asp Glu Asp Ser Ile			
	305	310	315	320
85	Arg Lys Gln Gln Val Ser Asp Ser Thr Lys Asn Gly Asp Gly Thr Lys			
	325	330	335	

ES 2 308 976 T3

	Arg Pro Phe Arg Gln Asn Thr His Gly Ile Gln Met Thr Ser Ile Lys			
	340	345	350	
5	Lys Arg Arg Ser Pro Asp Asp Glu Leu Leu Tyr Leu Pro Val Arg Gly			
	355	360	365	
10	Arg Glu Thr Tyr Glu Met Leu Leu Lys Ile Lys Glu Ser Leu Glu Leu			
	370	375	380	
15	Met Gln Tyr Leu Pro Gln His Thr Ile Glu Thr Tyr Arg Gln Gln Gln			
	385	390	395	400
20	Gln Gln Gln His Gln His Leu Leu Gln Lys His Leu Leu Ser Ala Cys			
	405	410	415	
25	Phe Arg Asn Glu Leu Val Glu Pro Arg Arg Glu Thr Pro Lys Gln Ser			
	420	425	430	
	Asp Val Phe Phe Arg His Ser Lys Pro Pro Asn Arg Ser Val Tyr Pro			
	435	440	445	
30	<210> 341			
	<211> 356			
	<212> PRT			
35	<213> <i>Homo sapiens</i>			
	<400> 341			
	Met Leu Tyr Leu Glu Asn Asn Ala Gln Thr Gln Phe Ser Glu Pro Gln			
	5	10	15	
40	Tyr Thr Asn Leu Gly Leu Leu Asn Ser Met Asp Gln Gln Ile Gln Asn			
	20	25	30	
45	Gly Ser Ser Ser Thr Ser Pro Tyr Asn Thr Asp His Ala Gln Asn Ser			
	35	40	45	
50	Val Thr Ala Pro Ser Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Ala			
	50	55	60	
55	Leu Ser Pro Ser Pro Ala Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro			
	65	70	75	80
60	His Ser Phe Asp Val Ser Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala			
	85	90	95	
65	Thr Trp Thr Tyr Ser Thr Glu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala			
	100	105	110	
	Lys Thr Cys Pro Ile Gln Ile Lys Val Met Thr Pro Pro Pro Gln Gly			
	115	120	125	
	Ala Val Ile Arg Ala Met Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr			
	130	135	140	
70	Glu Val Val Lys Arg Cys Pro Asn His Glu Leu Ser Arg Glu Phe Asn			

ES 2 308 976 T3

	145	150	155	160
5	Glu Gly Gln Ile Ala Pro Pro Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn 165		170	175
10	Ser His Ala Gln Tyr Val Glu Asp Pro Ile Thr Gly Arg Gln Ser Val 180	185		190
15	Leu Val Pro Tyr Glu Pro Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Val 195	200		205
20	Leu Tyr Asn Phe Met Cys Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg 210	215		220
25	Arg Pro Ile Leu Ile Ile Val Thr Leu Glu Thr Arg Asp Gly Gln Val 225	230		240
30	Leu Gly Arg Arg Cys Phe Glu Ala Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg 245	250		255
35	Asp Arg Lys Ala Asp Glu Asp Ser Ile Arg Lys Gln Gln Val Ser Asp 260	265		270
40	Ser Thr Lys Asn Gly Asp Gly Thr Lys Arg Pro Ser Arg Gln Asn Thr 275	280		285
45	His Gly Ile Gln Met Thr Ser Ile Lys Lys Arg Arg Ser Pro Asp Asp 290	295		300
50	Glu Leu Leu Tyr Leu Pro Val Arg Gly Arg Glu Thr Tyr Glu Met Leu 305	310		320
55	Leu Lys Ile Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Gln Tyr Leu Pro Gln His 325	330		335
60	Thr Ile Glu Thr Tyr Arg Gln Gln Gln Gln His Gln His Leu 340	345		350
65	Leu Gln Lys Gln 355			
70	<210> 342			
	<211> 680			
	<212> PRT			
	<213> <i>Homo sapiens</i>			
75	<400> 342			
80	Met Asn Phe Glu Thr Ser Arg Cys Ala Thr Leu Gln Tyr Cys Pro Asp 5	10		15
85	Pro Tyr Ile Gln Arg Phe Val Glu Thr Pro Ala His Phe Ser Trp Lys 20	25		30
90	Glu Ser Tyr Tyr Arg Ser Thr Met Ser Gln Ser Thr Gln Thr Asn Glu 35	40		45

ES 2 308 976 T3

	Phe	Leu	Ser	Pro	Glu	Val	Phe	Gln	His	Ile	Trp	Asp	Phe	Leu	Glu	Gln
	50						55					60				
5	Pro	Ile	Cys	Ser	Val	Gln	Pro	Ile	Asp	Leu	Asn	Phe	Val	Asp	Glu	Pro
	65						70					75				80
10	Ser	Glu	Asp	Gly	Ala	Thr	Asn	Lys	Ile	Glu	Ile	Ser	Met	Asp	Cys	Ile
						85				90					95	
15	Arg	Met	Gln	Asp	Ser	Asp	Leu	Ser	Asp	Pro	Met	Trp	Pro	Gln	Tyr	Thr
						100			105				110			
20	Asn	Leu	Gly	Leu	Leu	Asn	Ser	Met	Asp	Gln	Gln	Ile	Gln	Asn	Gly	Ser
						115			120			125				
25	Ser	Ser	Thr	Ser	Pro	Tyr	Asn	Thr	Asp	His	Ala	Gln	Asn	Ser	Val	Thr
						130			135			140				
30	Ala	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	Gln	Pro	Ser	Ser	Thr	Phe	Asp	Ala	Leu	Ser
						145			150			155			160	
35	Pro	Ser	Pro	Ala	Ile	Pro	Ser	Asn	Thr	Asp	Tyr	Pro	Gly	Pro	His	Ser
						165			170			175				
40	Phe	Asp	Val	Ser	Phe	Gln	Gln	Ser	Ser	Thr	Ala	Lys	Ser	Ala	Thr	Trp
						180			185			190				
45	Thr	Tyr	Ser	Thr	Glu	Leu	Lys	Lys	Leu	Tyr	Cys	Gln	Ile	Ala	Lys	Thr
						195			200			205				
50	Cys	Pro	Ile	Gln	Ile	Lys	Val	Met	Thr	Pro	Pro	Pro	Gln	Gly	Ala	Val
						210			215			220				
55	Ile	Arg	Ala	Met	Pro	Val	Tyr	Lys	Lys	Ala	Glu	His	Val	Thr	Glu	Val
						225			230			235			240	
60	Val	Lys	Arg	Cys	Pro	Asn	His	Glu	Leu	Ser	Arg	Glu	Phe	Asn	Glu	Gly
						245			250			255				
65	Gln	Ile	Ala	Pro	Pro	Ser	His	Leu	Ile	Arg	Val	Glu	Gly	Asn	Ser	His
						260			265			270				
70	Ala	Gln	Tyr	Val	Glu	Asp	Pro	Ile	Thr	Gly	Arg	Gln	Ser	Val	Leu	Val
						275			280			285				
75	Pro	Tyr	Glu	Pro	Pro	Gln	Val	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Thr	Val	Leu	Tyr
						290			295			300				
80	Asn	Phe	Met	Cys	Asn	Ser	Ser	Cys	Val	Gly	Gly	Met	Asn	Arg	Arg	Pro
						305			310			315			320	
85	Ile	Leu	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	Glu	Thr	Arg	Asp	Gly	Gln	Val	Leu	Gly
						325			330			335				

ES 2 308 976 T3

	Arg Arg Cys Phe Glu Ala Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg			
	340	345	350	
5	Lys Ala Asp Glu Asp Ser Ile Arg Lys Gln Gln Val Ser Asp Ser Thr			
	355	360	365	
10	Lys Asn Gly Asp Gly Thr Lys Arg Pro Phe Arg Gln Asn Thr His Gly			
	370	375	380	
	Ile Gln Met Thr Ser Ile Lys Lys Arg Arg Ser Pro Asp Asp Glu Leu			
	385	390	395	400
15	Leu Tyr Leu Pro Val Arg Gly Arg Glu Thr Tyr Glu Met Leu Leu Lys			
	405	410	415	
20	Ile Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Gln Tyr Leu Pro Gln His Thr Ile			
	420	425	430	
	Glu Thr Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Gln His Gln His Leu Leu Gln			
	435	440	445	
25	Lys Gln Thr Ser Ile Gln Ser Pro Ser Ser Tyr Gly Asn Ser Ser Pro			
	450	455	460	
30	Pro Leu Asn Lys Met Asn Ser Met Asn Lys Leu Pro Ser Val Ser Gln			
	465	470	475	480
	Leu Ile Asn Pro Gln Gln Arg Asn Ala Leu Thr Pro Thr Thr Ile Pro			
	485	490	495	
35	Asp Gly Met Gly Ala Asn Ile Pro Met Met Gly Thr His Met Pro Met			
	500	505	510	
40	Ala Gly Asp Met Asn Gly Leu Ser Pro Thr Gln Ala Leu Pro Pro Pro			
	515	520	525	
	Leu Ser Met Pro Ser Thr Ser Gln Cys Thr Pro Pro Pro Pro Tyr Pro			
45	530	535	540	
	Thr Asp Cys Ser Ile Val Ser Phe Leu Ala Arg Leu Gly Cys Ser Ser			
	545	550	555	560
50	Cys Leu Asp Tyr Phe Thr Thr Gln Gly Leu Thr Thr Ile Tyr Gln Ile			
	565	570	575	
55	Glu His Tyr Ser Met Asp Asp Leu Ala Ser Leu Lys Ile Pro Glu Gln			
	580	585	590	
	Phe Arg His Ala Ile Trp Lys Gly Ile Leu Asp His Arg Gln Leu His			
	595	600	605	
60	Glu Phe Ser Ser Pro Ser His Leu Leu Arg Thr Pro Ser Ser Ala Ser			
	610	615	620	
65	Thr Val Ser Val Gly Ser Ser Glu Thr Arg Gly Glu Arg Val Ile Asp			

ES 2 308 976 T3

	625	630	635	640
	Ala Val Arg Phe Thr Leu Arg Gln Thr Ile Ser Phe Pro Pro Arg Asp			
5	645	650		655
	Glu Trp Asn Asp Phe Asn Phe Asp Met Asp Ala Arg Arg Asn Lys Gln			
	660	665		670
10	Gln Arg Ile Lys Glu Glu Gly Glu			
	675	680		
15	<210> 343			
	<211> 461			
	<212> PRT			
	<213> <i>Homo sapiens</i>			
20	<400> 343			
	Met Leu Tyr Leu Glu Asn Asn Ala Gln Thr Gln Phe Ser Glu Pro Gln			
25	5	10		15
	Tyr Thr Asn Leu Gly Leu Leu Asn Ser Met Asp Gln Gln Ile Gln Asn			
	20	25		30
30	Gly Ser Ser Ser Thr Ser Pro Tyr Asn Thr Asp His Ala Gln Asn Ser			
	35	40		45
35	Val Thr Ala Pro Ser Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Ala			
	50	55	60	
	Leu Ser Pro Ser Pro Ala Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro			
40	65	70	75	80
	His Ser Phe Asp Val Ser Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala			
	85	90		95
45	Thr Trp Thr Tyr Ser Thr Glu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala			
	100	105		110
	Lys Thr Cys Pro Ile Gln Ile Lys Val Met Thr Pro Pro Pro Gln Gly			
50	115	120	125	
	Ala Val Ile Arg Ala Met Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr			
	130	135	140	
55	Glu Val Val Lys Arg Cys Pro Asn His Glu Leu Ser Arg Glu Phe Asn			
	145	150	155	160
	Glu Gly Gln Ile Ala Pro Pro Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn			
60	165	170		175
	Ser His Ala Gln Tyr Val Glu Asp Pro Ile Thr Gly Arg Gln Ser Val			
	180	185		190
65	Leu Val Pro Tyr Glu Pro Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Val			
	195	200		205

ES 2 308 976 T3

Leu Tyr Asn Phe Met Cys Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg
 210 215 220

5 Arg Pro Ile Leu Ile Ile Val Thr Leu Glu Thr Arg Asp Gly Gln Val
 225 230 235 240

10 Leu Gly Arg Arg Cys Phe Glu Ala Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg
 245 250 255

Asp Arg Lys Ala Asp Glu Asp Ser Ile Arg Lys Gln Gln Val Ser Asp
 260 265 270

15 Ser Thr Lys Asn Gly Asp Gly Thr Lys Arg Pro Phe Arg Gln Asn Thr
 275 280 285

20 His Gly Ile Gln Met Thr Ser Ile Lys Lys Arg Arg Ser Pro Asp Asp
 290 295 300

Glu Leu Leu Tyr Leu Pro Val Arg Gly Arg Glu Thr Tyr Glu Met Leu
 305 310 315 320

25 Leu Lys Ile Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Gln Tyr Leu Pro Gln His
 325 330 335

30 Thr Ile Glu Thr Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Gln His Gln His Leu
 340 345 350

Leu Gln Lys Gln Thr Ser Ile Gln Ser Pro Ser Ser Tyr Gly Asn Ser
 355 360 365

35 Ser Pro Pro Leu Asn Lys Met Asn Ser Met Asn Lys Leu Pro Ser Val
 370 375 380

40 Ser Gln Leu Ile Asn Pro Gln Gln Arg Asn Ala Leu Thr Pro Thr Thr
 385 390 395 400

45 Ile Pro Asp Gly Met Gly Ala Asn Ile Pro Met Met Gly Thr His Met
 405 410 415

Pro Met Ala Gly Asp Met Asn Gly Leu Ser Pro Thr Gln Ala Leu Pro
 420 425 430

50 Pro Pro Leu Ser Met Pro Ser Thr Ser His Cys Thr Pro Pro Pro Pro
 435 440 445

55 Tyr Pro Thr Asp Cys Ser Ile Val Arg Ile Trp Gln Val
 450 455 460

<210> 344
 <211> 516
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 308 976 T3

<400> 344

	Met Ser Gln Ser Thr Gln Thr Asn Glu Phe Leu Ser Pro Glu Val Phe			
5	5	10	15	
	Gln His Ile Trp Asp Phe Leu Glu Gln Pro Ile Cys Ser Val Gln Pro			
	20	25	30	
10	Ile Asp Leu Asn Phe Val Asp Glu Pro Ser Glu Asp Gly Ala Thr Asn			
	35	40	45	
15	Lys Ile Glu Ile Ser Met Asp Cys Ile Arg Met Gln Asp Ser Asp Leu			
	50	55	60	
	Ser Asp Pro Met Trp Pro Gln Tyr Thr Asn Leu Gly Leu Leu Asn Ser			
	65	70	75	80
20	Met Asp Gln Gln Ile Gln Asn Gly Ser Ser Ser Thr Ser Pro Tyr Asn			
	85	90	95	
25	Thr Asp His Ala Gln Asn Ser Val Thr Ala Pro Ser Pro Tyr Ala Gln			
	100	105	110	
	Pro Ser Ser Thr Phe Asp Ala Leu Ser Pro Ser Pro Ala Ile Pro Ser			
	115	120	125	
30	Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His Ser Phe Asp Val Ser Phe Gln Gln			
	130	135	140	
35	Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp Thr Tyr Ser Thr Glu Leu Lys			
	145	150	155	160
	Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr Cys Pro Ile Gln Ile Lys Val			
	165	170	175	
40	Met Thr Pro Pro Pro Gln Gly Ala Val Ile Arg Ala Met Pro Val Tyr			
	180	185	190	
45	Lys Lys Ala Glu His Val Thr Glu Val Val Lys Arg Cys Pro Asn His			
	195	200	205	
	Glu Leu Ser Arg Glu Phe Asn Glu Gly Gln Ile Ala Pro Pro Ser His			
	210	215	220	
50	Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Ser His Ala Gln Tyr Val Glu Asp Pro			
	225	230	235	240
55	Ile Thr Gly Arg Gln Ser Val Leu Val Pro Tyr Glu Pro Pro Gln Val			
	245	250	255	
	Gly Thr Glu Phe Thr Thr Val Leu Tyr Asn Phe Met Cys Asn Ser Ser			
	260	265	270	
60	Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Ile Ile Val Thr Leu			
	275	280	285	
65	Glu Thr Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly Arg Arg Cys Phe Glu Ala Arg			

ES 2 308 976 T3

	290	295	300
5	Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Lys Ala Asp Glu Asp Ser Ile		
	305	310	315
	Arg Lys Gln Gln Val Ser Asp Ser Thr Lys Asn Gly Asp Gly Thr Lys		
	325	330	335
10	Arg Pro Phe Arg Gln Asn Thr His Gly Ile Gln Met Thr Ser Ile Lys		
	340	345	350
15	Lys Arg Arg Ser Pro Asp Asp Glu Leu Leu Tyr Leu Pro Val Arg Gly		
	355	360	365
	Arg Glu Thr Tyr Glu Met Leu Leu Lys Ile Lys Glu Ser Leu Glu Leu		
	370	375	380
20	Met Gln Tyr Leu Pro Gln His Thr Ile Glu Thr Tyr Arg Gln Gln Gln		
	385	390	395
	400		
25	Gln Gln Gln His Gln His Leu Leu Gln Lys Gln Thr Ser Ile Gln Ser		
	405	410	415
	Pro Ser Ser Tyr Gly Asn Ser Ser Pro Pro Leu Asn Lys Met Asn Ser		
	420	425	430
30	Met Asn Lys Leu Pro Ser Val Ser Gln Leu Ile Asn Pro Gln Gln Arg		
	435	440	445
35	Asn Ala Leu Thr Pro Thr Thr Ile Pro Asp Gly Met Gly Ala Asn Ile		
	450	455	460
	465		
40	Pro Met Met Gly Thr His Met Pro Met Ala Gly Asp Met Asn Gly Leu		
	470	475	480
	485		
	Ser Pro Thr Gln Ala Leu Pro Pro Pro Leu Ser Met Pro Ser Thr Ser		
	490	495	
45	His Cys Thr Pro Pro Pro Pro Tyr Pro Thr Asp Cys Ser Ile Val Arg		
	500	505	510
	Ile Trp Gln Val		
50	515		

<210> 345
 <211> 1800
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

60 <400> 345

65 ggccttcatt gccactgcag tgactaaagc tgggaagacg ctggtcagtt cacctgcccc 60
 actgggttgtt tttaaacaa attctgatac aggcgacatc ctcactgacc gagcaaagat 120
 tgacattcgt atcatcactg tgcaccattg gcttcttaggc actccagtgg ggtaggagaa 180

ES 2 308 976 T3

ggaggtctga aaccctcgca gagggatctt gccctcattc tttgggtctg aaacactggc 240
 agtcgttgg aacaggactc agggataaac cagcgcaatg gattggggga cgctgcacac 300
 5 tttcatcgaa ggtgtcaaca aacactccac cagcatcgaa aagggtgttca acacagtcat 360
 ctttattttc cgagtcatga tccttagtggt ggctgcccag gaagtgtggg gtgacgagca 420
 agaggacttc gtctgcaaca cactgcaacc gggatgcaaa aatgtgtgct atgaccacctt 480
 10 tttcccggtt tccccatcc ggctgtggc cctccagctg atcttcgtct ccacccca 540
 gctgctgggtt gccatgtcatg tggctacta cagggcacgaa accactcgca agttcaggcg 600
 aggagagaag aggaatgatt tcaaagacat agaggacatt aaaaagcaca aggttcggat 660
 15 agaggggtcg ctgtgggtt cgtacaccag cagcatctt ttccgaatca tctttgaagc 720
 agcctttatg tatgtgtttt acttcctta caatgggtac cacctggccct gggtgttcaa 780
 atgtgggatt gaccctgtcc ccaacattgt tgactgtctt atttccttaggc caacagagaa 840
 gaccgtgtttt accatttta tgatttctgc gtctgtgatt tgcatgtgc ttaacgtggc 900
 20 agagttgtgc tacctgctgc tgaaagtg ttttaggaga tcaaagagag cacagacgca 960
 aaaaaatcac cccaaatcatg ccctaaagga gagtaagcag aatgaaatga atgagctgat 1020
 ttcagatagt ggtcaaaatg caatcacagg tttcccaagc taaacatttc aaggtaaaaat 1080
 gtagctgcgt cataaggaga cttctgtctt ctccagaagg caataccaac ctgaaagtcc 1140
 25 cttctgttagc ctgaagagtt tgtaaatgac tttcataata aatagacact tgagttact 1200
 tttttaggaa tacttgcctt attcatacac aacgtaatca aatatgtggt ccatctctga 1260
 aaacaagaga ctgcttgaca aaggagcatt gcagtcactt tgacagggcc ttttaagtg 1320
 gactctctga caaaagtgggt actttctgaa aattttatata actgttgggt ataaggaaca 1380
 30 tttatccagg aattgatacg tttatttagga aaagatattt ttataggctt ggatgtttt 1440
 agttccgact ttgaatttat ataaagttt ttataatga ctggcttcc ttacctggaa 1500
 aaacatgcga tgtagttttt agaattacac cacaagtatc taaattcca attacaaag 1560
 ggtcctatct tgtaaatattt gtttgcatt gtctgtggc aaatttgta actgtcatga 1620
 tacgcttaag gtggaaagt gttcattgca caatataattt ttactgtttt ctgaatgttag 1680
 acgaaacagt gtggaaagcag aaggctttt taactcatcc gtttggccga tcgttgcaga 1740
 ccactggag atgtggatgt gttgcctcc tttgctcg cccctggct taacccttct 1800

<210> 346
 35 <211> 261
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 346

	Met	Asp	Trp	Gly	Thr	Leu	His	Thr	Phe	Ile	Gly	Gly	Val	Asn	Lys	His	
					5					10					15		
45																	
	Ser	Thr	Ser	Ile	Gly	Lys	Val	Trp	Ile	Thr	Val	Ile	Phe	Ile	Phe	Arg	
										20		25			30		
50																	
	Val	Met	Ile	Leu	Val	Val	Ala	Ala	Gln	Glu	Val	Trp	Gly	Asp	Glu	Gln	
							35			40				45			
55																	
	Glu	Asp	Phe	Val	Cys	Asn	Thr	Leu	Gln	Pro	Gly	Cys	Lys	Asn	Val	Cys	
							50			55			60				
60																	
	Tyr	Asp	His	Phe	Phe	Pro	Val	Ser	His	Ile	Arg	Leu	Trp	Ala	Leu	Gln	
							65			70			75		80		
65																	
	Leu	Ile	Phe	Val	Ser	Thr	Pro	Ala	Leu	Leu	Val	Ala	Met	His	Val	Ala	
							85			90			95				
70																	
	Tyr	Tyr	Arg	His	Glu	Thr	Thr	Arg	Lys	Phe	Arg	Arg	Gly	Glu	Lys	Arg	
							100			105			110				

ES 2 308 976 T3

Asn Asp Phe Lys Asp Ile Glu Asp Ile Lys Lys His Lys Val Arg Ile
115 120 125

5 Glu Gly Ser Leu Trp Trp Thr Tyr Thr Ser Ser Ile Phe Phe Arg Ile
 130 135 140

10 Ile Phe Glu Ala Ala Phe Met Tyr Val Phe Tyr Phe Leu Tyr Asn Gly
 145 150 155 160

Tyr His Leu Pro Trp Val Leu Lys Cys Gly Ile Asp Pro Cys Pro Asn
 165 170 175

15 Leu Val Asp Cys Phe Ile Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Val Phe Thr
180 185 190

20 Ile Phe Met Ile Ser Ala Ser Val Ile Cys Met Leu Leu Asn Val Ala
195 200 205

Glu Leu Cys Tyr Leu Leu Leu Lys Val Cys Phe Arg Arg Ser Lys Arg
210 215 220

25 Ala Gln Thr Gln Lys Asn His Pro Asn His Ala Leu Lys Glu Ser Lys
225 230 235 240

30 Gln Asn Glu Met Asn Glu Leu Ile Ser Asp Ser Gly Gln Asn Ala Ile
245 250 255

Thr Gly Phe Pro Ser
260

<210> 347
 <211> 1740
⁴⁰ <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

<400> 347

50	atgaaacaaaac tgatatcgt aaaccttagec gagaacggcg ccccttcgga cctagaaagt 60 atcttcaagg acgccaagat cccggtgtcg ggacccttcc tggtaagac tggctacgcg 120 ttcggtgact gccggacga gagctggcc ctcaaggcca tcgaggcgct ttcaggtaaa 180 atagaactgc acgggaaacc catagaagtt gagcactcgg tccaaaaaag gcaaaggatt 240 cgaaaaacttc agatacgaaa tatccgcct catttacagt gggaggtgct ggatagttt 300 ctagtcaggat atggagtggt ggagagctgt gagcaagtga acactgactc gaaaactgca 360 55 gttgtaaatg taacctattc cagtaaggac caagcttagac aagcaactaga caaactgaat 420 ggatttcagt tagagaattt cacctgaaa gtacgcctata tccctgtatga aacggccgccc 480 cagcaaaacc ccttgcagca gccccgaggt cgccgggggc ttgggcagag gggctctca 540 aggcagggggt ctccaggatc cgtatccaag cagaaaccat gtgatttgcc tctgcgcctg 600 ctggttccca cccaatttgt tggagccatc ataggaaaaag aaggtgccac cattcggAAC 660 60 atcaccaaaac agacccagtc taaaatcgat gtccacccgt aaaaaatgc gggggctgct 720 gagaagtcga ttactatcct ctctactcct gaaggcacct ctgcggcttgc taagtctatt 780 ctggagatta tgcataagga agctcaagat ataaaattca cagaagagat ccccttgaag 840 attttagctc ataataactt tggtggacgt cttattggta aagaaggaag aaatctaaa 900 65 aaaatttgagc aagacacaga cactaaaatc acgatatctc cattgcaggaa attgacgcgtg 960
----	---

ES 2 308 976 T3

tataatccag aacgcaactat tacagttaaa ggcaatgttgc agacatgtgc caaagctgag 1020
 gaggagatca tgaagaaaat cagggagtct tatgaaaatg atattgcctc tatgaatctt 1080
 caagcacatt taattcctgg attaaatctg aacgccttgg gtctgttccc acccacttca 1140
 gggatgccac ctccccacctc agggccccct tcagccatga ctccctcccta cccgcagtt 1200
 gagcaatcag aaacggagac tggtcatctg ttatcccag ctctatcagt cggtgccatc 1260
 atcgccaagc agggccagca catcaagcag ctttcgttgc ttgctggagc ttcaattaag 1320
 attgctccag cggaaagcacc agatgtaaa gtgaggatgg tgattatcac tggaccacca 1380
 gaggctcagt tcaaggctca gggagaatt tatggaaaaa ttaaaagaaga aaactttgtt 1440
 agtcctaaag aagaggtgaa acttgaagct catatcagag tgccatcctt tgctgctggc 1500
 agagttattg gaaaaggagg caaaacggtg aatgaacttc agaatttgc aagtgcagaa 1560
 gttgttgtcc ctgtgacca gacacctgat gagaatgacc aagtgggtgt caaaaataact 1620
 ggtcacttct atgcttgcca ggttgcctcag agaaaaattc aggaaattct gactcaggtt 1680
 aagcagcacc aacaacagaa ggctctgcaa agtggaccac ctcagtcaag acggaagtaa 1740

<210> 348
 <211> 579
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 348

25	Met Asn Lys Leu Tyr Ile Gly Asn Leu Ser Glu Asn Ala Ala Pro Ser			
	5	10	15	
30	Asp Leu Glu Ser Ile Phe Lys Asp Ala Lys Ile Pro Val Ser Gly Pro			
	20	25	30	
35	Phe Leu Val Lys Thr Gly Tyr Ala Phe Val Asp Cys Pro Asp Glu Ser			
	35	40	45	
40	Trp Ala Leu Lys Ala Ile Glu Ala Leu Ser Gly Lys Ile Glu Leu His			
	50	55	60	
45	Gly Lys Pro Ile Glu Val Glu His Ser Val Pro Lys Arg Gln Arg Ile			
	65	70	75	80
50	Arg Lys Leu Gln Ile Arg Asn Ile Pro Pro His Leu Gln Trp Glu Val			
	85	90	95	
55	Leu Asp Ser Leu Leu Val Gln Tyr Gly Val Val Glu Ser Cys Glu Gln			
	100	105	110	
60	Val Asn Thr Asp Ser Glu Thr Ala Val Val Asn Val Thr Tyr Ser Ser			
	115	120	125	
65	Lys Asp Gln Ala Arg Gln Ala Leu Asp Lys Leu Asn Gly Phe Gln Leu			
	130	135	140	
70	Glu Asn Phe Thr Leu Lys Val Ala Tyr Ile Pro Asp Glu Thr Ala Ala			
	145	150	155	160
75	Gln Gln Asn Pro Leu Gln Gln Pro Arg Gly Arg Arg Gly Leu Gly Gln			
	165	170	175	
80	Arg Gly Ser Ser Arg Gln Gly Ser Pro Gly Ser Val Ser Lys Gln Lys			

ES 2 308 976 T3

	180	185	190
5	Pro Cys Asp Leu Pro Leu Arg Leu Leu Val Pro Thr Gln Phe Val Gly 195	200	205
	Ala Ile Ile Gly Lys Glu Gly Ala Thr Ile Arg Asn Ile Thr Lys Gln 210	215	220
10	Thr Gln Ser Lys Ile Asp Val His Arg Lys Glu Asn Ala Gly Ala Ala 225	230	235
	Glu Lys Ser Ile Thr Ile Leu Ser Thr Pro Glu Gly Thr Ser Ala Ala 245	250	255
15	Cys Lys Ser Ile Leu Glu Ile Met His Lys Glu Ala Gln Asp Ile Lys 260	265	270
20	Phe Thr Glu Glu Ile Pro Leu Lys Ile Leu Ala His Asn Asn Phe Val 275	280	285
	Gly Arg Leu Ile Gly Lys Glu Gly Arg Asn Leu Lys Lys Ile Glu Gln 290	295	300
25	Asp Thr Asp Thr Lys Ile Thr Ile Ser Pro Leu Gln Glu Leu Thr Leu 305	310	315
	Tyr Asn Pro Glu Arg Thr Ile Thr Val Lys Gly Asn Val Glu Thr Cys 325	330	335
30	Ala Lys Ala Glu Glu Glu Ile Met Lys Lys Ile Arg Glu Ser Tyr Glu 340	345	350
	Asn Asp Ile Ala Ser Met Asn Leu Gln Ala His Leu Ile Pro Gly Leu 355	360	365
35	Asn Leu Asn Ala Leu Gly Leu Phe Pro Pro Thr Ser Gly Met Pro Pro 370	375	380
	Pro Thr Ser Gly Pro Pro Ser Ala Met Thr Pro Pro Tyr Pro Gln Phe 385	390	395
40	Glu Gln Ser Glu Thr Glu Thr Val His Leu Phe Ile Pro Ala Leu Ser 405	410	415
	Val Gly Ala Ile Ile Gly Lys Gln Gly Gln His Ile Lys Gln Leu Ser 420	425	430
45	Arg Phe Ala Gly Ala Ser Ile Lys Ile Ala Pro Ala Glu Ala Pro Asp 435	440	445
	Ala Lys Val Arg Met Val Ile Ile Thr Gly Pro Pro Glu Ala Gln Phe 450	455	460
50	Lys Ala Gln Gly Arg Ile Tyr Gly Lys Ile Lys Glu Glu Asn Phe Val 465	470	475
			480

ES 2 308 976 T3

Ser Pro Lys Glu Glu Val Lys Leu Glu Ala His Ile Arg Val Pro Ser
485 490 495

5 Phe Ala Ala Gly Arg Val Ile Gly Lys Gly Gly Lys Thr Val Asn Glu
500 505 510

10 Leu Gln Asn Leu Ser Ser Ala Glu Val Val Val Pro Arg Asp Gln Thr
515 520 525

15 Pro Asp Glu Asn Asp Gln Val Val Val Lys Ile Thr Gly His Phe Tyr
530 535 540

Ala Cys Gln Val Ala Gln Arg Lys Ile Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val
545 550 555 560

20 Lys Gln His Gln Gln Lys Ala Leu Gln Ser Gly Pro Pro Gln Ser
565 570 575

Arg Arg Lys

25 <210> 349

<211> 207

<212> DNA

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 349

35 atgtggcagc cccttttctt caagtggctc ttgtcctgtt gccctggag ttctcaaatt 60
gctgcagcag cctccaccca gcctgaggat gacatcaata cacagagggaa gaagagtcag 120
gaaaagatga gagaagttac agactcttctt gggcgacccc gagagcttac cattcctcag 180
acttcttac atggtgctaa cagattt 207

40

<210> 350

<211> 69

45 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 350

50

Met Trp Gln Pro Leu Phe Phe Lys Trp Leu Leu Ser Cys Cys Pro Gly
5 10 15

55 Ser Ser Gln Ile Ala Ala Ala Ser Thr Gln Pro Glu Asp Asp Ile
20 25 30

60 Asn Thr Gln Arg Lys Lys Ser Gln Glu Lys Met Arg Glu Val Thr Asp
35 40 45

Ser Pro Gly Arg Pro Arg Glu Leu Thr Ile Pro Gln Thr Ser Ser His
50 55 60

65

Gly Ala Asn Arg Phe
65