



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

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

(51) Int. Cl.:

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

**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**

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 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 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 pulmón.

**Sumario del invento**

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

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. n° 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. n° 175, y un reactivo diagnóstico, para uso en una reacción en cadena de la polimerasa.

10 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. n° 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 predefinido 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.

60 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.

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

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.

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.

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.

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.

45 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.

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.

65 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 oligonu-

## 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.
	ID. SEC. nº 2	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-28.
10	ID. SEC. nº 3	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-90.
	ID. SEC. nº 4	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-144.
	ID. SEC. nº 5	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-133.
15	ID. SEC. nº 6	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-169.
	ID. SEC. nº 7	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-6.
20	ID. SEC. nº 8	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-11.
	ID. SEC. nº 9	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-17.
	ID. SEC. nº 10	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-25.
25	ID. SEC. nº 11	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-39.
	ID. SEC. nº 12	es una primera determinada secuencia de cDNA para LST-S2-43.
30	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.
35	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.
40	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.
45	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.
50	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.
55	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.
60	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.
65	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.
	ID. SEC. nº 36	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-6C.
10	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.
	ID. SEC. nº 41	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-B1-8D.
20	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.
	ID. SEC. nº 46	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-I2-2B.
30	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.
	ID. SEC. nº 51	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S2-I2-9E.
40	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.
	ID. SEC. nº 70	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S3-22.
10	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.
	ID. SEC. nº 75	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-4E.
20	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.
	ID. SEC. nº 80	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-9D.
30	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.
	ID. SEC. nº 85	es la determinada secuencia de cDNA para LST-S1-A-11E.
40	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.
	ID. SEC. nº 101	es la determinada secuencia de cDNA para L524S.
5	ID. SEC. nº 102	es la determinada secuencia de cDNA para L525S.
	ID. SEC. nº 103	es la determinada secuencia de cDNA para L526S.
	ID. SEC. nº 104	es la determinada secuencia de cDNA para L527S.
10	ID. SEC. nº 105	es la determinada secuencia de cDNA para L528S.
	ID. SEC. nº 106	es la determinada secuencia de cDNA para L529S.
15	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.
	ID. SEC. nº 109	es la determinada secuencia de cDNA de longitud completa para la forma corta de L531 S.
20	ID. SEC. nº 110	es la prevista secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 109.
	ID. SEC. nº 111	es la determinada secuencia de cDNA de longitud completa para la forma larga de L531S.
25	ID. SEC. nº 112	es la prevista secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. nº 111.
	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.
30	ID. SEC. nº 115	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 1.
	ID. SEC. nº 116	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 3.
35	ID. SEC. nº 117	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 4.
	ID. SEC. nº 118	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 5.
	ID. SEC. nº 119	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 7.
40	ID. SEC. nº 120	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 8.
	ID. SEC. nº 121	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 9.
45	ID. SEC. nº 122	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 10.
	ID. SEC. nº 123	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 12.
	ID. SEC. nº 124	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 11.
50	ID. SEC. nº 125	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 13.
	ID. SEC. nº 126	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 15.
55	ID. SEC. nº 127	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 16.
	ID. SEC. nº 128	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 17.
	ID. SEC. nº 129	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 19.
60	ID. SEC. nº 130	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 20.
	ID. SEC. nº 131	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 22.
65	ID. SEC. nº 132	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 24.
	ID. SEC. nº 133	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 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.
	ID. SEC. nº 138	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 41.
10	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.
	ID. SEC. nº 143	es la determinada secuencia de cDNA para el cóntigo 48.
20	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.
	ID. SEC. nº 153	es la secuencia de cDNA de longitud completa de una primera variante de L514S.
40	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.
60	ID. SEC. nº 162	es la determinada secuencia de cDNA para L515S.
	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. nº 200	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-9f.
	ID. SEC. nº 201	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-9h.
5	ID. SEC. nº 202	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-11b.
	ID. SEC. nº 203	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-11c.
	ID. SEC. nº 204	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-12c.
10	ID. SEC. nº 205	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-12e.
	ID. SEC. nº 206	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-12f.
15	ID. SEC. nº 207	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-11g.
	ID. SEC. nº 208	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-12g.
	ID. SEC. nº 209	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-12h.
20	ID. SEC. nº 210	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-1a.
	ID. SEC. nº 211	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-2b.
25	ID. SEC. nº 212	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-2g.
	ID. SEC. nº 213	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-1h.
	ID. SEC. nº 214	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-4a.
30	ID. SEC. nº 215	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-4b.
	ID. SEC. nº 216	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-3e.
35	ID. SEC. nº 217	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-4f.
	ID. SEC. nº 218	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-4g.
	ID. SEC. nº 219	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-4h.
40	ID. SEC. nº 220	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-5c.
	ID. SEC. nº 221	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-5e.
45	ID. SEC. nº 222	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-6f.
	ID. SEC. nº 223	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-5g.
	ID. SEC. nº 224	es la determinada secuencia de cDNA para LST-sub6-II-6g.
50	ID. SEC. nº 225	es la secuencia de aminoácidos para L528S.
	ID. SEC. nº 226-251	son péptidos sintéticos derivados de L762P.
55	ID. SEC. nº 252	es la expresada secuencia de aminoácidos de L514S.
	ID. SEC. nº 253	es la secuencia de DNA que corresponde a ID. SEC. nº 252.
	ID. SEC. nº 254	es la secuencia de DNA de una construcción de expresión de L762P.
60	ID. SEC. nº 255	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23785.
	ID. SEC. nº 256	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23786.
65	ID. SEC. nº 257	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23788.
	ID. SEC. nº 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.
	ID. SEC. nº 263	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23797.
10	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.
	ID. SEC. nº 268	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23803.
20	ID. SEC. nº 269	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23804.
	ID. SEC. nº 270	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23805.
25	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.
	ID. SEC. nº 273	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23808.
30	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.
	ID. SEC. nº 278	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 23813.
40	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.
	ID. SEC. nº 288	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25321.
60	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.
	ID. SEC. nº 297	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25356.
10	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.
	ID. SEC. nº 302	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25402.
20	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.
	ID. SEC. nº 312	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25362.
40	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.
55	ID. SEC. nº 320	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25329.
	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

	ID. SEC. n° 327	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25302.
	ID. SEC. n° 328	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25315.
5	ID. SEC. n° 329	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25308.
	ID. SEC. n° 330	es la determinada secuencia de cDNA para el clon 25303.
10	ID. SEC. n° 331-337	son las secuencias de cDNA de isoformas del compuesto homólogo del supresor tumoral p53, p63 (también referido como L530S).
	ID. SEC. n° 338-344	son las secuencias de aminoácidos codificadas por ID. SEC. n° 331-337, respectivamente.
15	ID. SEC. n° 345	es una segunda secuencia de cDNA para el antígeno L763P.
	ID. SEC. n° 346	es la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ID. SEC. n° 345.
	ID. SEC. n° 347	es una determinada secuencia de cDNA de longitud completa para L523S.
20	ID. SEC. n° 348	es la prevista secuencia de aminoácidos codificada por ID. SEC. n° 347.
	ID. SEC. n° 349	es la secuencia de cDNA que codifica la porción N-terminal de L773P.
25	ID. SEC. n° 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. n° 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 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

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

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 (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.

Para técnicas de hibridación, se puede marcar (por ejemplo, mediante traslado de cortes o marcación final con <sup>32</sup>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, 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 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.

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 en una secuencia contigua.

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 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 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.

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 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.

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* 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



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 transcrito a ribosomas.

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 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 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 wybutosina, 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 cualquiera de una diversidad de vectores de clonación, incluyendo plásmidos, fagémidos, 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 técnica.

En ciertas realizaciones, se pueden formular polinucleótidos para permitir la entrada en una célula de un mamífero 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, 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 retroviral 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 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 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 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 antiseros 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 dichas secuencias pueden poseer (aunque no necesariamente) otras propiedades inmunogénicas o antigénicas.

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 antigénico de la superficie de células B y/o células T. Dichas porciones

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*, 3ª 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, antiseros y/o líneas o clones de células T, específicos de antígeno. Como se utiliza aquí, los antiseros 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 antiseros 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 antiseros 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 <sup>125</sup>I.

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 antiseros 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 antiseros 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 anfipática de los restos. Por ejemplo, los aminoácidos negativamente cargados incluyen el ácido aspártico 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

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 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 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 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.

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.

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.

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 *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.

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.

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

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 lipidado. 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 epítomos de células T exógenas adicionales y para aumentar el nivel de expresión en *E. coli* (actuando 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 influenzavirus, NS1 (hemaglutinina). Típicamente, se usan los 81 aminoácidos N-terminales, aunque se pueden utilizar fragmentos diferentes que incluyan epítomos cooperadores T.

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-acetil-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 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 lleva incorporados los restos 188-305.

En general, se aíslan 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 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.

### 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 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 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 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 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 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 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

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.

Se pueden preparar anticuerpos monoclonales específicos para un polipéptido antigénico 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 immortalizadas mediante, por ejemplo, fusión con una pareja de fusión 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.

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 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.

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 papaína 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.

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  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{211}\text{At}$  y  $^{212}\text{Bi}$ . 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*.

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 o restos oxidados de hidratos de carbono. Hay numerosas referencias en que se describe dicha metodología, tal como, por ejemplo, la Patente de EE.UU. n° 4.671.958, concedida a Rodwell *et al.*

Cuando un agente terapéutico es más potente cuando se libera de la porción de anticuerpo de los productos de inmunconjugación 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. n° 4.489.710, concedida a Spitler), por irradiación de un enlace fotolábil (por ejemplo, Patente de EE.UU. n° 4.625.014, concedida a Senter *et al.*), por hidrólisis de cadenas laterales de aminoácidos derivatizados (por ejemplo, Patente de EE.UU. n° 4.638.045, concedida a Kohn *et al.*), por hidrólisis mediada por complemento sérico (por ejemplo, Patente de EE.UU. n° 4.671.958, concedida a Rodwell *et al.*) y por hidrólisis catalizada por ácido (por ejemplo, Patente de EE.UU. n° 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. n° 4.507.234, concedida a Kato *et al.*), péptidos y polisacáridos tales como el aminodextrano (por ejemplo, Patente de EE.UU. n° 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 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. n° 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. n° 5.240.856, la Patente de EE.UU. n° 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 tritiada y midiendo la cantidad de timidina tritiada 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, polilactida láctica) y liposomas (a los que se incorpora el compuesto; véase, por ejemplo, Fullerton, Patente de EE.UU. n° 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.

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 epítipo. En una realización preferida, el DNA puede ser introducido utilizando un sistema de expresión vírico (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. n° 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.

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, intracraneal, 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-polilactolato) como vehículos. En, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. números 4.897.268 y 5.075.109 se describen microesferas biodegradables adecuadas.

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 lipido A o proteínas derivadas de *Bordetella pertusis* o *Mycobacterium tuberculosis*. Se dispone 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 insoluble de tirosina acilada; azúcares acilados; polisacáridos catiónica o aniónicamente derivatizados; polifosfacenos; microesferas biodegradables; monofosforil-lipido A (MPL; del inglés, monophosphoryl lipid A) y Quil A. También 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- $\gamma$ , TNF $\alpha$ , 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 humores. Después de la aplicación de una vacuna como la 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, 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 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 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, 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 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 poli(lactida-co-glicolida), así como de poliacrilato, látex, almidón, celulosa y dextrano. Otros vehículos de liberación retardada incluyen biovectores supramoleculares que comprenden un núcleo hidrófilo 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. n° 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 antigénicamente 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 citoplásmicas (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 $\alpha$  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 $\alpha$ , 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 $\gamma$  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 inmunogénica 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<sup>+</sup> y linfocitos T cooperadores CD4<sup>+</sup> que se infiltran en tumores], células asesinas (tales como células asesinas naturales y células asesinas activadas por linfocinas), células B y células presentadoras de antígenos (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 antígeno a varios billones con conservación del reconocimiento antigénico *in vivo* son bien conocidas en la técnica. Dichas condiciones de cultivo *in vitro* implican típicamente el uso de estimulación intermitente con antígeno, 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 antígeno con objeto de generar un número suficiente de células para inmunoterapia. En particular, células presentadoras de antígeno, 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 antígeno 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 antígeno 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 antígeno 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(los) 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.

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 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.

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 (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. n° 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, 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  $\mu$ g, y preferiblemente de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 1  $\mu$ g, es suficiente para inmovilizar una cantidad adecuada de agente ligante.

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 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.

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 20™ (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 20™ 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 autorradiográficos 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 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 µg, 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

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.

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<sup>+</sup> y/o CD8<sup>+</sup> 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 una muestra de células T en ausencia de polipéptido tumoral de pulmón, para que sirva como testigo. Para células T CD4<sup>+</sup>, la activación se detecta preferiblemente evaluando la proliferación de las células T. Para células T CD8<sup>+</sup>, 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 indica la presencia de un cáncer en el paciente.

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 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. Similarmente, 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.

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 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 útilmente 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 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).

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 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.

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 progresa en aquellos pacientes en que el nivel del polipéptido o polinucleótido detectado aumenta con el tiempo. Por contraste, el cáncer no progresa 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.

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 oligonucleotídica, 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)<sup>+</sup> 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)<sup>+</sup> 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. Después 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 XhoI, lo que fue seguido de una reacción de compleción con el fragmento de Klenow de la DNA polimerasa. Después de una extracción con fenol-cloroformo y una precipitación con etanol, el DNA fue disuelto en 133 µl de

H<sub>2</sub>O, térmicamente desnaturalizado y mezclado con 133  $\mu$ l (133  $\mu$ g) 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  $\mu$ l) 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  $\mu$ l de H<sub>2</sub>O para formar el DNA conductor.

Para formar el DNA trazador, 10  $\mu$ g 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  $\mu$ g de cDNA después de la columna de fraccionamiento por tamaños. Después de una precipitación con etanol, se disolvió el DNA trazador en 5  $\mu$ l de H<sub>2</sub>O. El DNA trazador fue mezclado con 15  $\mu$ l de DNA conductor y 20  $\mu$ l 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  $\mu$ l de H<sub>2</sub>O, mezclado con 8  $\mu$ l de DNA conductor y 20  $\mu$ l 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<sup>+</sup> 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 10<sup>6</sup> 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. n° 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.

*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 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 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. n° 84. Se halló que las secuencias de 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 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 de un banco de cDNA preparado a partir de una colección de pulmón, hígado, páncreas, piel, riñón, cerebro y PBMC 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 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 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 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 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 del modo anteriormente descrito. La síntesis de la primera cadena fue llevada a cabo utilizando  $2 \mu\text{g}$  de RNA total con transcriptasa inversa SuperScript II (BRL Life Technologies) a  $42^\circ\text{C}$  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  $\beta$ -actina como testigo interno para cada uno de los tejidos examinados. Se empleó  $1 \mu\text{l}$  de una dilución 1:30 de cDNA para permitir la multiplicación del molde de  $\beta$ -actina en un intervalo lineal, lo que fue suficientemente sensible para reflejar las diferencias en los números de copias iniciales. Usando estas condiciones, se determinaron los niveles de  $\beta$ -actina para cada reacción de transcripción inversa de cada tejido. Se minimizó la contaminación por DNA mediante tratamiento con DNasa y asegurando un resultado de PCR negativo cuando se utilizaba el cDNA de primera cadena que se había preparado sin añadir transcriptasa inversa.

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. n° 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. n° 15) es específico de los tumores de pulmón y mama; sin embargo, también se detectó su expresión en riñón normal. Parece que los antígenos LST-S1-169 (ID. SEC. n° 6) y LST-S1-133 (ID. SEC. n° 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. n° 7) y LST-S2-I2-5F (ID. SEC. n° 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 paratiroidea.

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.

números 97 y 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105 y 106, respectivamente) representan genes conocidos. En la ID. SEC. n° 113 se proporciona la determinada secuencia de cDNA de longitud completa para L520S, proporcionándose en la ID. SEC. n° 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. n° 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. n° 162) codifica IGF- $\beta$ 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. n° 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. n° 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 pancreático y de células escamosas de pulmón.

L524S (ID. SEC. n° 101) está sobreexpresada en la mayoría de los tumores escamosos examinados y es homóloga del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (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. n° 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. n° 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. n° 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

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 $\alpha$  (Gibco, BRL). Se aisló DNA de clones independientes y se secuenció usando el secuenciador automatizado Modelo 373A de Perkin Elmer/Applied Biosystems Division.

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. 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. n° 149) representa el clon L519S (ID. SEC. n° 94) descrito en la Solicitud de Patente de EE.UU. n° 09/123.912, presentada el 27 de Julio de 1998. Que sepan los inventores, no se ha mostrado previamente que alguna de estas secuencias se sobreexpresen 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.

Se halló que el cóntigo 3 (ID. SEC. n° 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. n° 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. n° 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. n° 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. n° 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. n° 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.

Se mostró que el cóntigo 22 (ID. SEC. n° 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

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. Subsiguientes 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 por 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

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. n° 349, proporcionándose la secuencia de aminoácidos N-terminales en la ID. SEC. n° 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. n° 150), está sobreexpresado en tumores de mama además de en tumores escamosos de pulmón.

#### Ejemplo 4

##### *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',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:etanodiol: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

##### *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.

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-dipéptido (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.

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.

#### 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. n° 161) para células T CD8+ restringidas por HLA-A2/K<sup>b</sup>, de la manera siguiente.

Se pronosticó la posición de péptidos ligantes de HLA-A2 en el antígeno L762P de cáncer de pulmón (ID. SEC. n° 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-A\*0201 pronosticados.

Ratones que expresan el transgén para HLA A2/K<sup>b</sup> 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 L762P y 120 µg de un péptido ligante de I-A<sup>b</sup>, 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 10<sup>6</sup> 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<sup>-5</sup> M, y 50 U/ml de penicilina y estreptomycin, y se cultivaron en presencia de blastos de LPS (células de bazo transgénico A2 cultivadas en presencia de 7 µg/ml de sulfato de dextrano y 25 µg/ml de LPS durante 3 días) impulsados con péptido L762P (5 µg/ml) y 10 mg/ml de β<sub>2</sub>-microglobulina (3 µg/ml) e irradiados (30 Gy). Después de seis días, las células (5 x 10<sup>5</sup>/ml) fueron vueltas a estimular con 2,5 x 10<sup>6</sup> células EL4A2Kb/ml impulsadas con péptido e irradiadas (200 Gy) (Sherman *et al.*, Science 258: 815-818, 1992) y 5 x 10<sup>6</sup> células esplénicas transgénicas A2/K<sup>b</sup> 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 10<sup>4</sup> células/pocillo) impulsadas con péptido L762P e irradiadas (200 Gy) como células estimuladoras, y con células esplénicas transgénicas A2/K<sup>b</sup> (5 x 10<sup>5</sup> 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. n° 226, que corresponde a los aminoácidos 87-95 de la ID. SEC. n° 161), L762P-145 (ID. SEC. n° 227, que corresponde a los aminoácidos 145-153 de la ID. SEC. n° 161), L762P-585 (ID. SEC. n° 228, que corresponde a los aminoácidos 585-593 de la ID. SEC. n° 161), L762P-425 (ID. SEC. n° 229, que corresponde a los aminoácidos 425-433 de la ID. SEC. n° 161), L762P(10)-424 (ID. SEC. n° 230, que corresponde a los aminoácidos 424-433 de la ID. SEC. n° 161) y L762P(10)-458 (ID. SEC. n° 231, que corresponde a los aminoácidos 458-467 de la ID. SEC. n° 161) mostraron una reactividad significativamente mayor (según se mide por el porcentaje de lisis específica) frente a las células diana tumorales EL4-A2/K<sup>b</sup> impulsadas con péptido L762P que frente a las células diana tumorales EL4-A2/K<sup>b</sup> impulsadas con péptido testigo.

#### Ejemplo 7

35 *Identificación de epítomos 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. n° 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. n° 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

cuanto 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*

###### A) *Expresión de L514S en E. coli*

El antígeno L514S (ID. SEC. n° 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. n° 89. En las ID. SEC. números 252 y 253, respectivamente, se proporcionan la secuencia de aminoácidos expresada y la correspondiente secuencia de DNA.

###### B) *Expresión de L762P*

Los aminoácidos 32-944 del antígeno L762P (ID. SEC. n° 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. n° 254 se proporciona la determinada secuencia de DNA de la construcción de expresión de L762P.

# REIVINDICACIONES

1. Un método para detectar 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 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
  - (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.
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.
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.
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.
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
  - 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.
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.
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.
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.
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.
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:

- (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;
- (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 predeterminado y determinar la presencia del cáncer de pulmón en el paciente a partir de dicha comparación.

# ES 2 308 976 T3

## LISTA DE SECUENCIAS

	<110> Corixa Corporation <i>et al.</i>					
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> <i>Homo sapien</i>					
25	<220>					
	<221> característica_misc					
	<222> (1)...(315)					
30	<223> n = A,T,C o G					
	<400> 1					
35	gcagagacag	actggtgggt	gaacctggag	gtgccaaaaa	agccagctgc	gggccagga 60
	cagctgccgt	gagactcccg	atgtcacagg	cagtctgtgt	ggttacagcg	ccccctcagtg 120
	ttcatctcca	gcagagacaa	cggaggaggc	tcccaccagg	acggttctca	ttattttatat 180
	gttaatatgt	ttgtaaactc	atgtacagtt	ttttttgggg	gggaagcaat	gggaanggta 240
40	naaattacaa	atagaatcat	ttgctgtaat	ccttaaattgg	caaacggtca	ggccacgtga 300
	aaaaaaaaa	aaaaa				315
	<210> 2					
45	<211> 380					
	<212> DNA					
	<213> <i>Homo sapien</i>					
50	<400> 2					
	atttaggctt	aagattttgt	ttacccttgt	tactaaggag	caaattagta	ttaaagtata 60
	atatatataa	acaaatacaa	aaagttttga	gtgggttcagc	ttttttatft	tttttaatgg 120
55	cataactttt	aacaacactg	ctctgtaatg	gggtgaactg	tggtactcag	actgagataa 180
	ctgaaatgag	tggatgtata	gtgttattgc	ataattatcc	cactatgaag	caaagggact 240
	ggataaattc	ccagtctaga	ttattagcct	ttgttaacca	tcaagcacct	agaagaagaa 300
	ttattggaaa	ttttgtcctc	tgtaactggc	actttggggg	gtgactttatc	ttttgccttt 360
60	gtaaaaaaaa	aaaaaaaaa				380
	<210> 3					
	<211> 346					
65	<212> DNA					
	<213> <i>Homo sapien</i>					

# 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	ttgtaagtat	acaatttttag	aaaggattaa	atgtttattga	tcatttttact	gaatactgca	60
	catcctcacc	atacaccatc	cactttccaa	taacatttta	tccttttctaa	aattgtaagt	120
	atacaattgt	actttctttg	gattttcata	acaaatatac	catagactgt	taattttatt	180
	gaagtttcct	taatggaatg	agtcattttt	gtcttgtgct	tttgagggtta	cctttgcttt	240
	gacttccaac	aatttgatca	tatagtgttg	agctgtggaa	atctttaagt	ttattctata	300
20	gcaataattt	ctattnnnag	annccngggn	naaaannann	anna		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	tggtctgggtt	tcttagtcgt	60
	tggttttggt	tggttttttg	aactgggatg	taggggtggt	cacagttcta	atgtaagcac	120
	tctcttctcc	aagttgtgct	ttgtggggac	aatcattctt	tgaacattag	agaggaaggc	180
	agttcaagct	gttgaaaaga	ctattgctta	tttttgtttt	taaagaccta	cttgacgtca	240
	tgtggacagt	gcacgtgcct	tacgctacat	cttgttttct	aggaagaagg	ggatgcnggg	300
45	aaggantggg	tgctttgtga	tggtataaac	gnctaaataa	cacaccttta	cattttgaaa	360
	aaaacaaaac	aa					372

<210> 5

50 <211> 698

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> característica\_misc

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

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

60

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 5

	actagtanga	tagaaacact	gtgtcccgag	agtaaggaga	gaagctacta	ttgattagag	60
5	cctaaccag	gttaactgca	agaagaggcg	ggatactttc	agctttccat	gtaactgtat	120
	gcataaagcc	aatgtagtcc	agttttctaag	atcatgttcc	aagctaactg	aatcccactt	180
	caatacacac	tcatgaactc	ctgatggaac	aataacaggc	ccaagcctgt	ggtatgatgt	240
	gcacacttgc	tagactcaga	aaaaatacta	ctctcataaa	tgggtgggag	tattttgggt	300
10	gacaacctac	tttgcttggc	tgagtgaagg	aatgatattc	atatnttcat	ttattccatg	360
	gcattttagt	tagtgctttt	tatataccag	gcatgatgct	gagtgcact	cttgtgtata	420
	tntccaaatn	ttngtnengt	cgctgcacat	atctgaaatc	ctatattaag	antttcccaa	480
	natgangtcc	ctgggttttc	cacgccactt	gatcngtcaa	ngatctcacc	tctgtntgtc	540
	ctaaaacctn	ctnctnnang	gttagacnng	acctctcttc	tcccttcccg	aanaatnaag	600
15	tgtgngaaga	nancncnch	ccccctnch	tncnnectng	ccngctnnnc	cncntgtngg	660
	gggngccgcc	cccgcggggg	gaccccccn	ttttcccc			698

20 <210> 6

<211> 740

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25

<220>

<221> característica\_misc

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

30

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

<400> 6

35	actagtcaaa	aatgctaaaa	taattttggga	gaaaatatatt	tttaagtagt	gttatagttt	60
	catgtttatc	ttttattatg	tnntgtgaag	ttgtgtcttt	tcactaatta	cctatactat	120
	gccaatattt	ccttatatct	atccataaca	tttatactac	atltgtaaga	gaatatgcac	180
	gtgaaactta	acactttata	aggtaaaaat	gaggtttcca	agatttaata	atctgatcaa	240
40	gttcttgtta	tttccaaata	gaatggactt	gggtctgttaa	ggggctaagg	gagaagaaga	300
	agataagggt	aaaagttggt	aatgacccaa	cattctaaaa	gaaatgcaaa	aaaaaattta	360
	ttttcaagcc	ttcgaactat	ttaaggaaag	caaaatcatt	tcctanatgc	atatcatttg	420
	tgagantttc	tcantaatat	cctgaatcat	tcatttcagc	tnaggettca	tgttgactcg	480
	atatgtcatc	tagggaaagt	ctatttcatg	gtccaaacct	gttgccatag	ttggtnaggc	540
45	tttcctttta	ntgtgaanta	tnacangaa	atlttctctt	tnanagttct	tnatagggtt	600
	aggggtgtgg	gaaaagcttc	taacaatctg	tagtggttncg	tgttatctgt	ncagaaccan	660
	aatnacggat	cgnangaagg	actgggtcta	tttacangaa	cgaatnatct	ngttnnntgt	720
	gtnnncaact	ccngggagcc					740

50

<210> 7

<211> 670

<212> DNA

55

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

60

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

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

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 7

5	gctggggagc	tcggcatggc	ggtecccgc	gcagccatgg	ggccctcggc	gttggggccag	60
	agcggccccg	gctcgatggc	cccgtgggtgc	tcagttagca	gcggcccgtc	gcgtacgtg	120
	cttgggatgc	aggagctgtt	ccggggccac	agcaagaccg	cgagttcctg	gcgcacagcg	180
	ccaaggtgca	ctcgggtggc	tggagttagc	acgggcgtcg	cctacctcgg	ggctctcgac	240
	aagacgccac	gtcttcttgc	tgganaanga	ccgttggtca	aagaaaacaa	ttatcgggga	300
10	catggggata	gtgtggacca	ctttgttggc	atccaagtaa	tcctgacctg	tttgttacgg	360
	cgtctggaga	taaaaccatt	cgcatctggg	atgtgaggac	tacaaaatgc	attgccactg	420
	tgaacactaa	aggggagaa	attaatatct	gctggantcc	tgatgggcan	accattgctg	480
	tagcnacaag	gatgatgtgg	tgactttatt	gatgccaaga	aaccccggtc	caaagcaaaa	540
	aaacanttcc	aanttcgaag	tcaccnaaat	ctcctggaac	aatgaacatn	aatatnttct	600
15	tcctgacaat	ggnccttggg	tgtntcacat	cctcagctnc	cccaaaaactg	aancctgtnc	660
	natccacccc						670

<210> 8

20 <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	agtaaaagag	gagcagttgg	ctacttgatt	acaacagagt	60
	aaatgaagta	ctggatttgg	gaaaacctgg	ttttattaga	acatatggaa	tgaaagccta	120
	cacctagcat	tgcctactta	gccccctgaa	ttaacagagc	ccaattgaga	caaaccctg	180
	gcaacaggaa	attcaaggga	gaaaaagtaa	gcaacttggg	ctaggatgag	ctgactccct	240
40	tagagcaaag	ganagacagc	ccccattacc	aaataccatt	tttgcttggg	gcttgtgcag	300
	ctggcagtg	tcctgcccc	gcatggcacc	ttatngtttt	gatagcaact	tcgttgaatt	360
	ttcaccaact	tattacttga	aattataata	tagcctgtcc	gtttgctgt	tcaggctgt	420
	gatataatnt	cctagtgggt	tgactttnaa	aataaatnag	gtttantttt	ctcccccn	480
	cnntnctncc	nntcnctcnn	cnntcccccc	cnctcngtec	tecnnnnttn	gggggggcn	540
45	cccccnccgn	ggacccccct	ttggtccect	agtggagggt	natggcccc	ggnttatcc	600
	nggcctann	tttccccgt	nnaaatgntt	ccccctccca	ntcccnccac	ctcaanccgg	660
	aagcctaagt	ttntaccctg	ggggtccecc				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

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 9

	gtccactctc	ctttgagtg	actgtcttac	tgtgcactct	gtttttcaac	tttctagata	60
	taaaaaatgc	ttgttctata	gtggagtaag	agctcacaca	cccaaggcag	caagataact	120
5	gaaaaaagcg	aggctttttt	gccaccttgg	taaaggccag	ttcactgcta	tagaactgct	180
	ataagcctga	agggaagtag	ctatgagact	ttccattttt	cttagttctc	ccaataggct	240
	ccttcatgga	aaaaggcttc	ctgtaataat	tttcacctaa	tgaattagca	gtgtgattat	300
	ttctgaaata	agagacaaat	tgggccgcag	agtcttctctg	tgatttaaaa	taaacaaccc	360
10	aaagttttgt	ttggtcttca	ccaaaggaca	tactctaggg	ggtatgttgt	tgaagacatt	420
	caaaaacatt	agctgttctg	tctttcaatt	tcaagttatt	ttggagactg	cctccatgtg	480
	agttaattac	tttgctctgg	aactagcatt	attgtcatta	tcatacacatt	ctgtcatcat	540
	catctgaata	atattgtgga	tttccccctc	tgcttgcatc	ttcttttgac	tcctctggga	600
	anaaatgtca	aaaaaaaaagg	tcgatctact	cngcaaggnc	catctaataca	ctgcgctgga	660
15	aggacccnct	gccc					674

<210> 10

20 <211> 346

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> característica\_misc

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

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

30

<400> 10

	actagtctgc	tgatagaaaag	cactatacat	cctattgttt	ctttctttcc	aaaatcagcc	60
	ttctgtctgt	aacaaaaatg	tactttatag	agatggagga	aaaggtctaa	tactacatag	120
35	ccttaagtgt	ttctgtcatt	gttcaagtgt	atcttctgta	acagaaacat	atcttggatg	180
	ttttcttttt	ccccttataa	attgtaattc	ctgaaatact	gctgctttaa	aaagtccac	240
	tgctcagatta	tattatctaa	caattgaata	ttgtaaata	acttgtctta	cctctcaata	300
	aaaggggtact	tttctatttan	nnagnngnnn	gnnnnataaa	anaaaa		346

40

<210> 11

<211> 602

<212> DNA

45 <213> *Homo sapien*

<400> 11

	actagtaaaa	agcagcattg	ccaaataatc	cctaattttc	cactaaaaat	ataatgaaat	60
50	gatgttaagc	tttttgaaaa	gtttagggtta	aacctactgt	tgttagatta	atgtatttgt	120
	tgcttccctt	tatctggaat	gtggcattag	cttttttatt	ttaacctctt	ttaattctta	180
	ttcaattcca	tgacttaagg	ttggagagct	aaacactggg	atctttggat	aacagactga	240
	cagttttgca	taattataat	cggcattgta	catagaaagg	atatggctac	cttttggttaa	300
55	atctgcactt	tctaaatata	aaaaaaaggga	aatgaagtta	taaatcaatt	tttgtataat	360
	ctgtttgaaa	catgagtttt	atctgtctta	tattagggct	ttgccccttt	tctgtaagtc	420
	tcttggggatc	ctgtgtagaa	ctgttctcat	taaacaccaa	acagttaagt	ccattctctg	480
	gtactagcta	caaattcggt	ttcatattct	acttaacaat	ttaaataaac	tgaaatatct	540
	ctagatggtc	tacttctgtt	catataaaaa	caaaacttga	tttccaaaaa	aaaaaaaaaa	600
60	aa						602

<210> 12

65 <211> 685

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

# ES 2 308 976 T3

<220>

<221> característica\_misc

<222> (1)...(685)

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

<400> 12

```

10      actagtcctg tgaaagtaca actgaaggca gaaagtgtta ggatttttgca tctaattgttc      60
      attatcatgg tattgatgga cctaagaaaa taaaaattag actaagcccc caaataagct      120
      gcatgcattt gtaacatgat tagtagattt gaatatatag atgtagtatn ttgggtatct      180
      aggtgtttta tcattatgta aaggaattaa agtaaaggac tttgtagttg tttttattaa      240
15      atatgcatat agtagagtgc aaaaatatag caaaaatana aactaaagggt agaaaagcat      300
      tttagatatg ccttaatnta nnaactgtgc caggtggccc tcggaataga tgccaggcag      360
      agaccagtgc ctgggtgggtg cctccccttg tctgcccccc tgaagaactt ccctcacgtg      420
      angtagtgcc ctcgtaggtg tcacgtggan tantggganc aggccgnncn gtnanaagaa      480
      ancanngtga nagtttcncc gtngangcng aactgtccct gngccnnnac gctcccanaa      540
20      cntntccaat ngacaatcga gtttccnnnc tccngnaacc tngccgnnnn cngcccnnnc      600
      cantntgnta accccgcgcc cggatcgctc tcnntcggtt ctncncnaa ngggntttcn      660
      cnccgcgcgt cnennccccg cnccc      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 acgggtagtc      60
      agttgacgaa gatctgggtt acaagaacta attaaatggt tcattgcatt tttgtaagaa      120
      cagaataatt ttataaaatg tttgtagttt ataattgccg aaaataattt aaagacactt      180
45      tttctctgtg tgtgcaaattg tgtgtttgtg atccattttt tttttttttt taggacacct      240
      gtttactagc tagctttaca atatgccaaa aaaggatttc tccctgaccc catccgtggt      300
      tcaccctctt tcccccccat gcttttttgc ctagtttata acaaaggaat gatgatgatt      360
      taaaaagtag ttctgtatct tcagtatctt ggtcttccag aaccctctgg ttgggaaggg      420
      gatcattttt tactgggtcat ttcccttttg agtgactac tttaacagat ggaaagaact      480
50      cattggccat ggaaacagcc gangtggttg gagccagcag tgcattggcac cgtccggcat      540
      ctggcntgat tgggtctggct gccgtcattg tcagcacagt gccatgggac atggggaana      600
      ctgactgcac ngccaatggt tttcatgaag aatacngcat ncnngtgat cacgtnancc      660
      angacgctat gggggncana gggccanttg ctte      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	tcccgcaggt	cccagctgcg	cgcgcccccc	60
	agtcccgnac	cgttcggcc	cangctnagt	tagncctcac	catnccgggc	aaaggangca	120
	ccaagtgcac	caaatacctg	cngtncggat	ntaaattcat	cttctggctt	gccgggattg	180
	ctgtccntgc	cattggacta	nggctccgat	ncgactctca	gaccanganc	atcttcganc	240
	naganactaa	tnatnattnt	tccagcttct	acacaggagt	ctatatcttg	atcggtaccg	300
	gcncctctnt	gatgctgggt	ggcttcctga	gctgctgcgg	ggctgtgcaa	gagtcccant	360
10	gcatgctggg	actgttcttc	ggcttcntct	tggtgatatn	cgccattgaa	atacctgcgg	420
	ccatctgggg	atattccact	ncgatnatgt	gattaaggaa	ntccacggag	ttttacaagg	480
	acacgtacaa	cnacctgaaa	accnnggatg	anccccaccg	ggaancnctg	aangccatcc	540
	actatgcgtt	gaactgcaat	ggtttggtctg	gggnccttga	acaatttaat	cncatacatc	600
15	tggccccann	aaaggacntn	ctcganncct	tcnccgtgna	attcngttct	gatnccatca	660
	cagaagtctc	gaacaatcc					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	gatgctgctc	aacctcctac	catgtacagg	gacgtctccc	60
	cattacaact	acccaatccg	aagtgtcaac	tgtgtcagga	ctaanaaacc	ctggttttga	120
	ttaaaaaagg	gcctgaaaaa	aggggagcca	caaattctgtc	tgettccctca	cnttantcnt	180
	tggcaaatna	gcattctgtc	tcnttggetg	cngcctcanc	ncaaaaaanc	ngaactcnat	240
	cnggcccagg	aatacatctc	ncaatnaacn	aaattganca	aggcnntggg	aaatgccnga	300
40	tgggattatc	ntccgcttgt	tgancttcta	agtttctntc	ccttcattcn	accctgccag	360
	ccnagtcttg	ttagaaaaat	gccngaattc	naacnccggt	tttctactc	ngaatttaga	420
	tctncanaaa	cttcctggcc	acnattcnaa	ttnanggnca	cgnacanatn	ccttccatna	480
	ancncacccc	acntttgana	gccangacaa	tgactgcntn	aantgaaggc	ntgaagggaan	540
45	aactttgaaa	ggaaaaaaa	ctttgtttcc	ggecccttcc	aacncttctg	tgtnnancac	600
	tgccttctng	naaccctgga	agcccngnga	cagtgttaca	tgttgttcta	nnaaacngac	660
	ncttnaatnt	cnatcttccc	nanaacgatt	ncncc			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

65



# ES 2 308 976 T3

<400> 16

	cgccgaagca	gcagcgcagg	ttgtccccgt	ttccccctccc	ccttcccccttc	tccggttgcc	60
5	ttccccgggccc	ccttacactc	cacagtccccg	gtccccgccat	gtcccagaaa	caagaagaag	120
	agaaccctgc	ggaggagacc	ggcgaggaga	agcaggacac	gcaggagaaa	gaagggtattc	180
	tgcttgagag	agctgaagag	gcaaagctaa	aggccaaata	cccaagccta	ggacaaaagc	240
	ctggaggctc	cgacttctctc	atgaagagac	tccagaaagg	gcaaaaagtac	tttgactcng	300
	gagactacaa	catggccaaa	gccaacatga	agaataagca	gctgcccaagt	gcangaccag	360
10	acaagaacct	ggtgactggt	gatcacatcc	ccaccccaca	ggatctgccc	agagaaagtc	420
	ctcgtctctc	accagcaagc	ttgcgggtgg	ccaagttgaa	tgatgctgcc	ggggctctgc	480
	canatctgag	acgtttccct	ccctgccccca	cccgggtcct	gtgctggctc	ctgcccttcc	540
	tgcttttgca	gccannggtc	aggaagtggc	ncnggtngtg	gctggaaagc	aaaacccttt	600
15	cctgttggtg	tcccacccat	ggagccccctg	gggcgagccc	angaacttga	ncctttttgt	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

35	gcaagatatg	gacaactaag	tgagaaggta	atnctctact	gctctagntn	ctccngggcnn	60
	gacgcgctga	ggagannnac	gctgggccc	ctgccggcca	cacacgggga	tnttggtnat	120
	gctgccc	gggancccca	ncnctcgga	cccatntcac	acccgnncn	tncgcccacn	180
	ncctggctcn	cncngcceng	ncagctcnc	gnccectcc	gccnnnctcn	ttnnctctc	240
	cncncctcc	ncnacnacct	cctaccncg	gctccctccc	cagccccccc	cgcgaancct	300
40	ccacnacnc	ntcnnncga	ancncnctc	gcnctcngcc	ccngccccct	gcccccgcc	360
	cncnacnncg	cgntcccccg	cgcncgncg	ctcnccect	cccacnacag	ncncacccgc	420
	agnacgcnc	tccgcccnc	gacgcccnc	cccgccgcgc	tcacctcat	ggncncacng	480
	ccccgctcnc	ncnctgcnc	gcgncnngg	cgccecgccc	cnnccgngtn	ccnncgngg	540
45	ccccngcngn	angengtgcg	cnnangncc	gngccgncn	ncacccctcg	ncncccgccc	600
	cgcgcgctgg	gggctcccgc	cncgcggntc	antcccncc	cntncgccc	ctntccgntc	660
	cnnncctcnc	gctcngcgn	cgcncncnc	ccccccc			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

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 18							
5	ctcgtgtgaa	gggtgcagta	cctaagccgg	agcggggtag	aggcggggccg	gcacccccctt	60
	ctgacctcca	gtgccgcggg	cctcaagatc	agacatggcc	cagaacttga	acgacttggc	120
	gggacggctg	cccgcggggc	cccggggcat	gggcacggcc	ctgaagctgt	tgctgggggc	180
	cggcgccgtg	gcctacgggtg	tgcgcgaatc	tgtgttcacc	gtggaaggcg	ggcncagagc	240
10	catcttcttc	aatcgggatc	gtggagtgc	caggacacta	tectggggccg	anggccttca	300
	cttcaggatc	cttgggtcca	gtaccccanc	atctatgaca	ttcgggccag	acctcgaaaa	360
	aatctcctcc	ctacaggctc	caaagaccta	cagatggtga	atatctccct	gcgagtgttg	420
	tctcgaccaa	tgctcangaa	cttcctaaca	tgttccancg	cctaagggct	ggactacnaa	480
15	gaacgantgt	tgccgtccat	tgtcacgaag	tgctcaagaa	tttnggtggc	caagttcaat	540
	gncctcacnn	ctgatcncct	agcggggcca	agttanccct	ggttgatccc	cgggganctg	600
	acnnaaaagg	gccaaaggact	tcccctcatc	ctggataatg	tggccntcac	aaagctcaac	660
	tttanccacc						670
<210> 19							
<211> 606							
<212> DNA							
20	<213> <i>Homo sapien</i>						
<220>							
25	<221> característica_misc						
<222> (1)...(606)							
<223> n = A,T,C o G							
30	<400> 19						
35	actagtgcca	acctcagctc	ccaggccagt	tctctgaatg	tcgaggagtt	ccaggatctc	60
	tggcctcagt	tgtecttggg	tattgatggg	ggacaaattg	gggatggcca	gagccccgag	120
	tgtegccttg	gctcaactgt	ggttgatttg	tctgtgcccg	gaaagtttgg	catcattcgt	180
	ccaggctgtg	ccctggaaag	tactacagcc	atcctccaac	agaagtacgg	actgctcccc	240
40	tcacatgcgt	cctacctgtg	aaactctggg	aagcaggaag	gccaagacc	tggtgctgga	300
	tactatgtgt	ctgtccactg	acgactgtca	aggcctcatt	tgagagggcc	accggagcta	360
	gggcactagc	ctgactttta	aggcagtgtg	tctttctgag	cactgtagac	caagcccttg	420
	gagctgctgg	tttagccttg	cacctgggga	aaggatgtat	ttatttgtat	tttcatatat	480
45	cagccaaaag	ctgaatggaa	aagttnagaa	cattccctagg	tggccttatt	ctaataagtt	540
	tcttctgtct	gttttgtttt	tcaattgaaa	agttattaaa	taacagattt	agaatctagt	600
	gagacc						606
	<210> 20						
<211> 449							
<212> DNA							
<213> <i>Homo sapien</i>							
50	<400> 20						
55	actagtaaac	aacagcagca	gaaacatcag	tatcagcagc	gtcgccagca	ggagaatatg	60
	cagcgccaga	gcccaggaga	acccccgctc	cctgaggagg	acctgtccaa	actcttcaaa	120
	ccaccacagc	cgctgccag	gatggactcg	ctgctcattg	caggccagat	aaacacttac	180
	tgccagaaca	tcaaggagtt	cactgcccac	aacttaggca	agctcttcat	ggcccaggct	240
60	cttcaagaat	acaacaacta	agaaaaggaa	gtttccagaa	aagaagttaa	catgaactct	300
	tgaagtcaca	ccagggcaac	tcttggaaga	aatatatttg	catattgaaa	agcacagagg	360
	atttcttttag	tgctattgcc	gattttggct	ataacagtgt	ctttctagcc	ataataaaat	420
	aaaacaaaat	cttgactgct	tgctcaaaa				449
<210> 21							
<211> 409							
65	<212> DNA						
<213> <i>Homo sapien</i>							

# ES 2 308 976 T3

<400> 21

	tatcaatcaa	ctggtgaata	attaaacaat	gtgtggtgtg	atcatacaaa	gggtaccact	60
	caatgataaa	aggaacaagc	tgcctatatg	tggaacaaca	tggatgcatt	tcagaaactt	120
5	tatgttgagt	gaaagaacaa	acacggagaa	catactatgt	ggttctcttt	atgtaacatt	180
	acagaaataa	aaacagaggc	aaccaccttt	gaggcagtat	ggagtggat	agactggaaa	240
	aaggaaggaa	ggaaactcta	cgctgatgga	aatgtctgtg	tcttcattgg	gtggtagtta	300
	tgtggggata	tacatttgtc	aaaattttatt	gaactatata	ctaaagaact	ctgcatttta	360
10	ttgggatgta	aataatacct	caattaaaaa	gacaaaaaaa	aaaaaaaaa		409

<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

<400> 22

25	acaattttca	ttatcttaag	cacattgtac	atttctacag	aacctgtgat	tattctcgca	60
	tgataaggat	ggtacttgca	tatggtgaat	tactactgtt	gacagtttcc	gcagaaatcc	120
	tatttcagtg	gaccaacatt	gtggcatggc	agcaaatgcc	aacattttgt	ggaatagcag	180
	caaattctaca	agagaccctg	gttggttttt	cgttttggtt	tctttgtttt	ttcccccttc	240
30	tcctgaatca	gcagggatgg	aangagggtta	gggaagtatt	gaattactcc	ttccagtagt	300
	agctctgaag	tgtcacattt	aatatcagtt	ttttttaaac	atgattctag	ttnaatgtag	360
	aagagagaag	aaagaggaag	tgttcacttt	tttaatacac	tgatttagaa	atttgatgtc	420
	ttatatcagt	agttctgagg	tattgatagc	ttgctttatt	tctgccttta	cgttgacagt	480
35	gttgaagcag	ggtgaataac	taggggcata	tatatTTTTT	TTTTTTgtaa	gctgtttcat	540
	gatgttttct	ttggaatttc	cggataagtt	caggaaaaca	tctgcatgtt	gttatctagt	600
	ctgaagttn	tatccatctc	attacaacaa	aaacncccag	aacggnntg		649

<210> 23

40 <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

	actagtgccg	tactggctga	aatccctgca	ggaccaggaa	gagaaccagt	tcagactttg	60
55	tactctcagt	caccagctct	ggaattagat	aaattccttg	aagatgtcag	gaatgggatc	120
	tatcctctga	cagcctttgg	gctgcctcgg	ccccagcagc	cacagcagga	ggaggtgaca	180
	tcacctgtcg	tgeccccctc	tgtcaagact	ccgacacctg	aaccagctga	ggtggagact	240
	cgcaaggtgg	tgctgatgca	gtgcaacatt	gagtcggtgg	aggagggagt	caaacaccac	300
	ctgacacttc	tgctgaagtt	ggaggacaaa	ctgaaccggc	acctgagctg	tgacctgatg	360
60	ccaaatgaga	atatccccga	gttggcggct	gagctggtgc	agctgggctt	catttagtgag	420
	gctgaccaga	gccggttgac	ttctctgcta	gaagagactt	gaacaagttc	aattttgcca	480
	ggaacagtac	cctcaactca	gccgctgtca	ccgtctcctc	ttagagctca	ctcgggccag	540
	gccctgatct	gcgctgtggc	tgtcctggac	gtgctgcacc	ctctgtcctt	ccccccagtc	600
65	agtattacct	gtgaagccct	tcctctcttt	attattcagg	anggctgggg	gggctccttg	660
	nttctaacc						669

# ES 2 308 976 T3

<210> 24  
 <211> 442  
 <212> DNA  
 5 <213> *Homo sapien*  
  
 <400> 24  
  
 10     **actagtacca tcttgacaga ggatacatgc tccccaaaacg tttggttacca cacttaaaaaa     60**  
       **tcaactgccat cattaagcat cagttttcaaa attatagcca ttcattgattt acttttttcca     120**  
       **gatgactatc attatttctag tccttttgaat ttgtaagggg aaaaaaaaaca aaaacaaaaa     180**  
       **cttacgatgc actttttctcc agcacatcag atttcaaatt gaaaattaaa gacatgctat     240**  
 15     **ggtaaatgcac ttgctagtac tacacacttt ggtacaacaa aaaacagagg caagaaacaa     300**  
       **cggaaagaga aaagccttcc tttggttgccc cttaaactga gtcaagatct gaaatgtaga     360**  
       **gatgatctct gacgatacct gtatgttctt attgtgtaaa taaaattgct ggtatgaaat     420**  
       **gacctaaaaa aaaaaaaga 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 acacactggt tgaattttgc acaaaaagtg actgtaggat caggtgatag     60**  
       **ccccggaatg tacagtgtct tgggtgcacca agatgccttc taaaggctga cataccttgg     120**  
       **accctaattg ggcagagagt atagccctag ccacagtggg acatgaccac tccctttggg     180**  
 40     **aggcctgagg tagaggggag tggatgtgt tttctcagtg gaagcagcac atgagtgggt     240**  
       **gacaggatgt tagataaagg ctctagttag ggtgtcattg tcatttgaga gactgacaca     300**  
       **ctcctagcag ctggtaaagg ggtgctggan gccatggagg anctctagaa acattagcat     360**  
       **gggctgatct gattacttcc tggcatccc agctctggaa tgggaagtct tattagangg     420**  
 45     **atggggacagt tttccatata cttgctgtgg agctctggaa cactctctaa atttccctct     480**  
       **attaaaaaatc actgccctaa ctacacttcc tccttgaagg aatagaaatg gaactttctc     540**  
       **tgacatannt cttggcatgg ggagccagcc acaaatgana atctgaacgt gtccagggtt     600**  
       **ctcctganac tcattctacat agaattgggt aaaccctccc ttggaataag gaaaaa     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  
  
 65

# ES 2 308 976 T3

<400> 26

	actagttcag	actgccacgc	caaccccaga	aaatacccca	catgccagaa	aagtgaagtc	60
	ctaggtgttt	ccatctatgt	ttcaatctgt	ccatctacca	ggcctcgcga	taaaaacaaa	120
5	acaaaaaac	gctgccaggt	tttagaagca	gttctggtct	caaaaccatc	aggatcctgc	180
	caccagggtt	cttttgaaat	agtaccacat	gtaaaaggga	at ttggcttt	cacttcattct	240
	aataactgaa	ttgtcaggct	ttgattgata	attgtagaaa	taagtagcct	tctgttggtg	300
	gaataagtta	taatcagtat	tcattctctt	gttttttgtc	actcttttct	ctctaattgt	360
10	gtcatttgta	ctgtttgaaa	aatattttct	ctatnaaatt	aaactaacct	gccttaaaaa	420
	aaaaaaaaa	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	cacagtcaga	aacattgttt	tgaatectct	gtaaaccaag	gcattaatct	60
	taataaaacca	ggatccattt	aggtaccact	tgatataaaa	aggatatcca	taatgaatat	120
30	tttatactgc	atccttttaca	ttagccacta	aatacgttat	tgcttgatga	agacctttca	180
	cagaatccta	tggtattgcag	catttcactt	ggctacttca	tacccatgcc	ttaaagaggg	240
	gcagtttctc	aaaagcagaa	acatgccgcc	agttctcaag	ttttcctcct	aactccattt	300
	gaatgtaagg	gcagctggcc	cccaatgtgg	ggaggtccga	acattttctg	aattcccatt	360
	ttcttggtcg	cggctaaatg	acagtttctg	tcattactta	gattccgatc	tttcccaaag	420
35	gtgttgattt	acaaagaggc	cagctaatag	cagaaatcat	gacctgaaa	gagagatgaa	480
	attcaagctg	tgagccaggc	agganctcag	tatggcaaag	gtcttgagaa	tcngccattt	540
	ggtacaaaaa	aaatttttaa	gcnttttatgt	tataccatgg	aaccatagaa	anggcaaggg	600
	aattgttaag	aanaatttta	agtgtccaga	cccanaanga	aaaaaaaaa	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	cgtgtgcaca	tactgggagg	atttccacag	ctgcacggtc	acagccctta	cggattgcca	60
	ggaagggggcg	aaagatatgt	gggataaact	gagaaaagaa	nccaaaaacc	tcaacatcca	120
	aggcagctta	ttcgaaactct	gcggcagcgg	caacggggcg	gcgggggtccc	tgctcccggc	180
	gttcccgggtg	ctcctgggtgt	ctctctcggc	agcttttagcg	acctgncttt	ccttctgagc	240
60	gtggggccag	ctccccccgc	ggcgcccacc	caenctcact	ccatgctccc	ggaaatcgag	300
	aggaagatca	ttagttcttt	ggggacgtn	gtgattctct	gtgatgctga	aaaacactca	360
	tataggggaat	gtgggaaatc	ctganctctt	tnntatntcg	tntgatttct	tgtgttttat	420
	ttgccaaaat	gttaccaatc	agtgaccaac	cnagcacagc	caaaaatcgg	acntcngctt	480
	tagtccgtct	tcacacacag	aataagaaaa	cggcaaacc	accccacttt	tnantttnat	540
65	tattactaan	ttttttctgt	tgggcaaaag	aatctcagga	acngccctgg	ggccnccgta	600
	ctanagttaa	ccnagctagt	tncatgaaaa	atgatgggct	ccnctcaat	gggaaagcca	660
	agaaaaagnc						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  
  
 <400> 29  
 15     **actagtcctc cacagcctgt gaatccccct agacctttca agcatagtga gcggagaaga     60**  
       **agatctcagc gtttagccac cttacccatg cctgatgatt ctgtagaaaa ggtttcttct     120**  
       **ccctctccag ccactgatgg gaaagtattc tccatcagtt ctcaaaatca gcaagaatct     180**  
       **tcagtaccag aggtgcctga tgttgccatc ttgccacttg agaagctggg accctgtctc     240**  
 20     **cctcttgact taagtcgtgg ttcagaagtt acagcaccgg tagcctcaga ttctctttac     300**  
       **cgtaatgaat gtcccagggc agaaaaagag gatacncaga tgcttccaaa tccttcttcc     360**  
       **aaagcaatag ctgatgggaa gaggagctcc agcagcagca ggaatatcga aaacagaaaa     420**  
       **aaaagtgaag ttgggaagac aaaagctcaa cagcatttgg taaggagaaa aganaagatg     480**  
 25     **aggaaggaag agagaagaga gacnaagatc nctacggacc gnnncggaag aagaagaagn     540**  
       **aaaaaanaaa a     551**  
  
 <210> 30  
 <211> 684  
 30 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*  
  
 <220>  
 35 <221> característica\_misc  
 <222> (1)...(684)  
 <223> n = A,T,C o G  
  
 <400> 30  
 40     **actagttcta tctggaaaaa gcccggttg gaagaagctg tggagagtgc gtgtgcaatg     60**  
       **cgagactcat ttcttggaag catccctggc aaaaatgcag ctgagtacaa ggttatcact     120**  
       **gtgatagaac ctggactgct ttttgagata atagagatgc tgcagtctga agagacttcc     180**  
 45     **agcacctctc agttgaatga attaatgatg gcttctgagt caactttact ggctcaggaa     240**  
       **ccacgagaga tgactgcaga tgtaatcgag cttaaaggga aattcctcat caacttagaa     300**  
       **ggtggtgata ttcgtgaaga gtcttcctat aaagtaattg tcatgccgac tacgaaagaa     360**  
       **aaatgcccc gttgttgga gtatacagcg ggagtcttca gatacactgt gtcctcgatg     420**  
 50     **tgacagaagt gtcagtggga aaatagtatt aacagctcac tcgagcaaga accctcctga     480**  
       **cagtactggg ctagaagttt ggatggatta tttacaatat aggaaagaaa gccaaagaatt     540**  
       **aggtnatgag tggatgagta aatggtggan gatgggggaat tcaaatcaga attatggaag     600**  
       **aagtntttcc tgttactata gaaaggaatt atgtttatct acatgcagaa aatatanatg     660**  
 55     **tgtggtgtgt accgtggatg gaan     684**  
  
 <210> 31  
 <211> 654  
 60 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*  
  
 <220>  
 65 <221> característica\_misc  
 <222> (1)...(654)  
 <223> n = A,T,C o G

# ES 2 308 976 T3

<400> 31

	gcgcagaaaa	ggaaccaata	tttcagaaac	aagcttaata	ggaacagctg	cctgtacatc	60
5	aacatcttct	cagaatgacc	cagaagttat	catcgtggga	gctggcgtgc	ttggctctgc	120
	tttggcagct	gtgctttcca	gagatggaag	aaaggtgaca	gtcattgaga	gagacttaaa	180
	agagcctgac	agaatagttg	gagaattcct	gcagccgggt	ggttatcatg	ttctcaaaga	240
	ccttgggtctt	ggagatacag	tggaaaggtct	tgatgcccg	gttgtaaata	gttacatgat	300
	tcatgatcag	ggaaagcaaa	tcagangttc	agattcctta	ccctctgtca	gaaaacaatc	360
10	aagtgcagag	tggaaagagct	ttccatcacg	gaagattcat	catgagtctc	cggaagcag	420
	ctatggcaga	gccccaatgca	aagtttattg	aaggtgttgt	gttacagtta	ttagagggaag	480
	atgatgttgt	gatgggagtt	cagtacaagg	ataaagagac	tgggagatat	caagggaactc	540
	catgctccac	tgactgttgt	tcagatggg	cttttctcca	anttcaggaa	aagcctggtc	600
15	tcaataaagt	ttctgtatca	ctcatttggt	tggcttctta	tgaagaatgc	cccc	654

<210> 32

<211> 673

20 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

25 <221> característica\_misc

<222> (1) .. (673)

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

30

<400> 32

	actagtgaag	aaaaagaaat	tctgatacgg	gacaaaaatg	ctcttcaaaa	catcattctt	60
35	tatcacctga	caccaggagt	tttcatttga	aaaggatttg	aacctgggtg	tactaacatt	120
	ttaaagacca	cacaaggaag	caaaatcttt	ctgaaagaag	taaatagatac	actttctggg	180
	aatgaattga	aatcaaaaaga	atctgacatc	atgacaacaa	atggtgtaat	tcatgttgta	240
	gataaactcc	tctatccagc	agacacacct	gttggaatg	atcaactgct	ggaaatactt	300
	aataaattaa	tcaaatacat	ccaaatttaag	ttgttcctg	gtagcacctt	caaagaaatc	360
40	cccgtgactg	tctatnagcc	aattatttaa	aaatacacca	aatcatttga	tgggagtggc	420
	tgtgggaaat	aactgaaaaa	gagaccgaga	agaacgaatc	attacagggtc	ctgaaataaa	480
	atacctagga	tttctactgg	aggtggagaa	acagaagaac	tctgaagaaa	ttgttacaag	540
	aagangtccc	aaggtcacca	aattcattga	aggtggtgat	gggtctttatt	tgaagatgaa	600
45	gaaatttaaaa	gacgcttcag	ggagacnccc	catgaaggaa	ttgccagcca	caaaaaaatt	660
	cagggattag	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

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 33

5	actagttatt	tactttcttc	cgcttcagaa	ggtttttcag	actgagagcc	taagcatact	60
	ggatctgttg	tttcttttgg	gtctcacctc	atcagtgtgc	atagtggcag	aaattataaa	120
	gaaggttgaa	aggagcaggg	aaaagatcca	gaagcatggt	agttcgacat	catcatcttt	180
	tcttgaagta	tgatgcatat	tgcatatttt	tatttgcaaa	ctaggaattg	cagtctgagg	240
	atcatttaga	agggcaagtt	caagaggata	tgaagatttg	agaacttttt	aactattcat	300
10	tgactaaaaa	tgaacattaa	tgttnaagac	ttaagacttt	aacctgctgg	cagtcccaaa	360
	tgaaattatg	caactttgat	atcatattcc	ttgatttaaa	ttgggctttt	gtgattgant	420
	gaaactttat	aaagcatatg	gtcagttatt	tnattaaaaa	ggcaaacctt	gaaccacctt	480
	ctgcaactta	agaagtctaa	cagtacaaat	acctatctat	cttagatgga	tnattttntt	540
	tnatttttta	aatattgtac	tatttatggg	nggtggggct	ttcttactaa	tacacaaatn	600
15	aatttatcat	ttcaanggca	ttctatttgg	gtttagaagt	tgattccaag	nantgcatat	660
	ttcgtactg	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

35	actagtttat	tcaagaaaag	aacttactga	ttcctctgtt	cctaaagcaa	gagtggcagg	60
	tgatcagggc	tggtgtagca	tccggttcct	ttagtgcagc	taactgcatt	tgtcactgat	120
	gaccaaggag	gaaatcacta	agacatttga	gaagcagtgg	tatgaacggt	cttggacaag	180
	ccacagttct	gagccttaac	cctgtagttt	gcacacaaga	acgagctcca	cctccccttc	240
	ttcaggagga	atctgtgcgg	atagattggc	tggacttttc	aatgggtctg	ggttgcaagt	300
40	gggcactgtt	atggctgggt	atggagcgga	cagccccagg	aatcagagcc	tcagcccggc	360
	tgccctgggtg	gaaggtagag	gtgttcagca	ccttcggaaa	aagggcataa	agtngtgggg	420
	gacaattctc	agtccaagaa	gaatgcattg	accattgctg	gctatttgct	tnccagtan	480
	gaattggatn	catttttgac	cangatnntt	ctnctatgct	ttnttgcaat	gaaatcaa	540
45	ccgcatttat	ctacaagtgg	tatgaagtcc	tgcnncccc	agagaggctg	ttcaggcnat	600
	gtcttccaag	ggcaggggtg	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	actagtccaa	cgcgttngcn	aatattcccc	tggtagccta	cttccttacc	cccgaatatt	60
----	------------	------------	------------	------------	------------	------------	----



# ES 2 308 976 T3

```

5  ggtaagatcg agcaatggct tcaggacatg ggttctcttc tcctgtgatc attcaagtgc 120
   tcactgcatg aagactggct tgtctcagtg tntcaacctc accagggctg tctcttggtc 180
   cacacctcgc tccctgttag tgccgtatga cagcccccat canatgacct tggccaagtc 240
   acggtttctc tgtgggtcaat gttggtnggc tgattgggtg aaagtanggt ggaccaaagg 300
   aagnncnctg agcagnncnc nccagttctg caccagcagc gcctccgtcc tactnggggtg 360
   ttccngtttc tcctggccct gngtgggcta nggcctgatt cgggaanatg cctttgcang 420
   gaaggganga taantgggat ctaccaattg attctggcaa aacnatntct aagattnttn 480
   tgctttatgt ggganacana tctanctctc atttnttget gnanatnaca ccctactcgt 540
10 gntcgancnc gtcttcgatt ttcgganaca cnccantnaa tactggcggt ctgttggttaa 600
   aaaaaaaaaa aaaa 614

```

<210> 36

<211> 686

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

<222> (1)...(686)

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

<400> 36

```

   gtggctggcc cggttctccg cttctcccca tcccctactt tcctccctcc ctccctttcc 60
   ctccctcgtc gactgttgct tgctggtcgc agactccctg acccctccct caccctcccc 120
30  taacctcggg gccaccggat tgcccttctt ttctgttgcc ccagcccagc cctagtgtca 180
   gggcgggggc ctggagcagc ccgaggcact gcagcagaag ananaaaaga cagcagcnaac 240
   ctgagctcgc cagtcgggtc gctncttcc cgccgcatgg caatnagaca gacgcgcgtc 300
   acctgctctg ggcacacgcg acccgtggtt gatttgccct tcagtggcat cacccttatg 360
   ggtatttctt aatcagcgtc tgcaaagatg gttaacctat gctacgccag ggagatacag 420
35  gagactggat tggaacattt ttgggggtcta aaggctctgt tgggggtgcaa cactgaataa 480
   ggatgccacc aaagcagcta cagcagctgc agatttcaca gccaagtgtg gggatgctgt 540
   ctgagganat naattgataa cctggctcat aacacattgt caagaatgtg gatttcccca 600
   ggatattatt atttggtttac cggggganag gataactgtt tcncntattt taattgaaca 660
40  aactnaaaca aaanctaagg aaatcc 686

```

<210> 37

<211> 681

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

<222> (1)...(681)

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

<400> 37

```

   gagacanach naacgtcang agaanaaaag angcatggaa cacaanccag gncngatggc 60
   caccttccca ccagcancca gcgcccccca gcngccccca ngncggang accangactc 120
   canctgnat caatctganc tctattcctg gccatncct acctcggagg tggangccgn 180
60  aaaggctcgca cnnncagaga agctgctgcc ancaccancc gcccnnccc tgnccggctn 240
   nataggaaac tgggtgacnn gctgcanaat tcatacagga gcacgcgang ggacnncct 300
   cactctgagt tnnngatgan gctnaccan ggacctnccc cagcnnattg annacnggac 360
   tgcggaggaa ggaagacccc gnacnggatc ctggccggcn tgccaccccc ccaccctag 420
   gattatnccc cttgactgag tctctgaggg gctacccgaa ccgcctcca ttccctacca 480
65  natnntgctc natcgggact gacangctgg ggatnggagg ggctatcccc cancatcccc 540

```

ES 2 308 976 T3

```

tnanaccaac agcnacngan natnggggct cccnngggtc gngncaacnc tccncaacc 600
cggcgcnggc ctteggtgnt gtcctcctnc aacnaattcc naaangggcgg gccccccngt 660
ggactcctcn ttgttccctc c                                     681

```

5 <210> 38  
 <211> 687  
 <212> DNA  
 10 <213> *Homo sapien*

15 <220>  
<221> característica\_misc  
<222> (1)...(687)  
<223> n = A,T,C o G

<400> 38							
20	canaaaaaaaa	aaaacatggc	cga aaccagn	aagctgcgcg	atggcgccac	ggccccctctt	60
	ctcccgccct	gtgtccggaa	ggtttccctc	cgaggcgccc	cggctccgcg	aagcggagga	120
	gagggcggga	cntgccgggg	ccggagctca	nagggccctg	ggcgcctctg	ctctcccgcc	180
	atcgcaaggg	cggcgcctaac	ctnaggcctc	cccgcaaaagg	tcccnangc	ggngggcggcg	240
	gggggctgtg	anaaccgcaa	aaanaacgct	gggcgcgcng	cgaacccgtc	cacccccgcg	300
25	aaggananac	ttccacagan	gcagcgtttc	cacagcccan	agccacnttt	ctagggtgat	360
	gcaccccagt	aagttcctgn	cgggggaagct	caccgctgtc	aaaaaanctc	ttcgctccac	420
	cggcgcacna	aggggangan	ggcangangc	tgcgcgccgc	acaggtcatc	tgatcacgtc	480
	gcccgcctta	ntctgctttt	gtgaatctcc	actttgttca	accccacccg	ccgttctctc	540
30	ctccttgccg	cttctctctn	ccttaanaac	cagcttcttc	taccnctatg	tanttctctc	600
	gcctcngtng	aattaatttc	ggtccnccgg	aaacctcttc	ctgtggcaac	tgctnaaaga	660
	aactgctggt	ctgnttactg	ngtccc				687

35

<210>	39
<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 ctgggctctc 120
	tgaccctctg cctagactgt ggaaagggag tattattata gtatacaaca ctgctgttgc 180
	cttattagtt ataacatgat aggtgctgaa ttgtgattca caatttaaaa acactgtaat 240
	ccaaactttt ttttttaact gtagatcatg catgtgaatg ttaatgttaa tttgttcaan 300
55	gttgttatgg gtagaaaaaa ccacatgcct taaaatttta aaaagcaggg cccaaactta 360
	ttagttttaa attaggggta tgtttccagt ttgttattaa ntggttatag ctctgtttag 420
	aanaaatcna ngaacangat ttnгааantt aagntgacat tatttnccag tgacttgtta 480
	atttgaaatc anacacggca ccttcogttt tggtnctatt ggnntttgaa tccaanongg 540
	ntccaaatct tnttggaaac ngtcenntta acttttttac nanatcttat ttttttattt 600
60	tggaaatggc ctattttaang ttaaaaagggg ggggnnccac naccattcnt gaataaaact 660
	naatatatat ccttgggtccc ccaaaattta aggnng 695

65      <210> 40  
         <211> 674  
         <212> DNA  
         <213> *Homo sapien*

# 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 ggttgctata ccttgacttc atttatatga atttccactt	60
	tattaaataa tagaaaagaa aatcccgggtg cttgcagtag agttatagga cattctatgc	120
	ttacagaaaa tatagccatg attgaaatca aatagtaaag gctgttctgg ctttttatct	180
	tcttagctca tcttaaataa gtagtacact tgggatgcag tgcgtctgaa gtgctaataca	240
15	gttgtaacaa tagcacaaat cgaacttagg atgtgtttct tctcttctgt gtttcgattt	300
	tgatcaattc ttttaattttg ggaacctata atacagtttt cctattcttg gagataaaaa	360
	ttaaatggat cactgatatt taagtcattc tgcttctcat ctnaatatc catattctgt	420
	attagganaa antacctccc agcacagccc cctctcaaac cccacccaaa accaagcatt	480
	tggaatgagt ctccctttatt tccgaantgt ggatggtata acccatatcn ctccaatttc	540
20	tgnttgggtt ggggtattaat ttgaactgtg catgaaaagn ggnaatcttt nctttgggtc	600
	aaanttttnc ggttaatttg nctngncaaa tccaatttnc ttttaagggtg tctttataaa	660
	atttgctatt cngg	674

25 <210> 41

<211> 657

<212> DNA

30 <213> *Homo sapien*

<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 cggaatgtac agtgtcttgg tgcaccaaga tgccctctaa aggctgacat	120
	accttgggac cctaattggg cagagagtat agccctagcc cagtgggtgac atgaccactc	180
	cctttgggag gctgaagtta aagggaatgg tatgtgtttt ctcatggaag cagcacatga	240
45	atnggtnaca ngatgtttaa ntaaggntct antttgggtg tcttgtcatt tgaaaaantg	300
	acacactcct ancanctggg aaaggggtgc tggaagccat ggaagaactc taaaaacatt	360
	agcatgggct gatctgatta ctctctggca tcccgtcac ttttatggga agtcttatta	420
	naaggatggg ananttttcc atatccttgc tgttggaaact ctggaacact ctctaaattt	480
50	ccctctatta aaaatcactg nccttactac acttctcctc tganggaata gaaatggacc	540
	tttctctgac ttagttcttg gcatggganc cagcccaaat taaaatctga cttntccggt	600
	ttctccngaa ctacactact tgaatttgta aaacctcctt tggaattagn aaaaacc	657

55 <210> 42

<211> 389

<212> DNA

60 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

65 <222> (1)...(389)

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

# ES 2 308 976 T3

<400> 42

	actagtgtctg	aggaatgtaa	acaagtttgc	tgggccttgc	gagacttcac	caggttgttt	60
	cgatagctca	cactcctgca	ctgtgcctgt	cacccaggaa	tgtctttttt	aattagaaga	120
5	caggaagaaa	acaaaaacca	gactgtgtcc	cacaatcaga	aacctccgtt	gtggcagang	180
	ggccttcacc	gccaccagg	tgtcccgcc	gacagggaga	gactccagcc	ttctgaggcc	240
	atcctgaaga	attcctgttt	gggggttgtg	aaggaaaatc	acccggattt	aaaaagatgc	300
	tgttgccctgc	ccgcgtngtn	gggaagggac	tggtttccctg	gtgaatttct	taaaagaaaa	360
10	atattttaag	ttaagaaaaa	aaaaaaaaa				389

<210> 43

<211> 279

<212> DNA

15 <213> *Homo sapien*

<400> 43

20	actagtgaca	agctcctggt	cttgagatgt	cttctcgtta	aggagatggg	ccttttggag	60
	gtaaaggata	aatgaatga	gttctgtcat	gattcactat	tctagaactt	gcatgacctt	120
	tactgtgtta	gctctttgaa	tgttcttgaa	atttttagact	ttctttgtaa	acaaataata	180
	tgtccttatc	attgtataaa	agctgttatg	tgcaacagtg	tggagatcct	tgtctgattt	240
25	aataaaatac	ttaaacactg	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa			279

<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	actagtagca	tcttttctac	aacgttaaaa	ttgcagaagt	agcttatcat	taaaaaacia	60
	caacaacaac	aataacaata	aatcctaagt	gtaaatcagt	tattctaccc	cctaccaagg	120
	atatcagcct	gttttttccc	ttttttctcc	tgggaataat	tgtgggcttc	ttcccaaatt	180
	tctacagcct	ctttcctctt	ctcatgcttg	agcttccctg	tttgcaagca	tgcgttgtgc	240
	aagantgggc	tgtttngctt	ggantnccgt	ccnagtggaa	ncatgctttc	ccttgttact	300
45	gttgggaagaa	actcaaactt	tcnancctta	ggtgttncca	ttttgtcaag	tcatcactgt	360
	atctttgtac	tggcattaac	aaaaaaagaa	atnaaatatt	gttccattaa	actttaataa	420
	aactttaaaa	gggaaaaaaa	aaaaaaaaa				449

<210> 45

50 <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	gggaatcacg	gacacttaaa	gtcaatctgc	gaaataattc	ttttattaca	60
	cactcactga	agtttttgag	tcccagagag	ccattctatg	tcaaacattc	caagtactct	120
	ttgagagccc	agcattacat	caacatgccc	gtgcagttca	aaccgaagtc	cgcaggcaaa	180
	tttgaagctt	tgcttgtcat	tcaaacagat	gaaggcaaga	gtattgctat	tcgactaatt	240

# ES 2 308 976 T3

```

5      ggtgaagctc ttggaaaaaa ttnactagaa tactttttgt gttaagttaa ttacataagt 300
      tgtattttgt taacttttatc tttctacact acaattatgc ttttgtatat atattttgta 360
      tgatggatat ctataattgt agattttggt tttacaagct aatactgaag actcgactga 420
      aatattatgt atctagccca tagtattgta cttaactttt acaggggtgaa aaaaaaattc 480
      tgtgtttgca ttgattatga tattctgaat aaatatggga atatatttta atgtgggtaa 540
      aaaaaaaaaa aaaaaggaa 559

```

```

10    <210> 46
      <211> 731
      <212> DNA
      <213> Homo sapien
15    <220>
      <221> característica_misc
      <222> (1)...(731)
20    <223> n = A,T,C o G

```

```

      <400> 46
25      actagttcta gtaccatggc tgtcatagat gcaaccatta tattccattt agttttcttcc 60
      tcaggttccc taacaattgt ttgaaactga atatatatgt ttatgtatgt gtgtgtgttc 120
      actgtcatgt atatggtgta tatgggatgt gtgcagtttt cagttatata tatattcata 180
      tatacatatg catatatatg tataatatatc atatatacat gcatacactt gtataatata 240
      catatatata cacatatatg cacacatatn atcactgagt tccaaagtga gtctttatatt 300
30      ggggcaattg tattctctcc ctctgtctgc tcactgggcc tttgcaagac atagcaattg 360
      cttgatttcc tttggataag agtcttatct tggcactct tgactctagc cttaacttta 420
      gatttctatt ccagaatacc tctcatatct atcttaaaac ctaaganggg taaagangtc 480
      ataagattgt agtatgaaag antttgctta gttaaattat atctcaggaa actcattcat 540
      ctacaaatta aattgtaaaa tgatgggttg ttgtatctga aaaaatgttt agaacaagaa 600
35      atgtaactgg gtacctgtta tatcaaagaa cctcnattta ttaagtctcc tcatagccan 660
      atccttatat ngccctctct gacctgantt aatananact tgaataatga atagttaatt 720
      taggnntggg c 731

```

```

40    <210> 47
      <211> 640
      <212> DNA
45    <213> Homo sapien
      <220>
      <221> característica_misc
50    <222> (1)...(640)
      <223> n = A,T,C o G

```

```

      <400> 47
55      tgcgngccgg tttggccctt ctttgtanga cactttcacc cgccctgaaa tcttcccgat 60
      cgtaataaac tectcaggtc cctgcctgca cagggttttt tcttantttg ttgcctaaca 120
      gtacaccaaa tgtgacatcc tttcaccaat atngattnct tcataccaca tcntcnatgg 180
      anacgactnc aacaattttt tgatnaccn aaanactggg ggctnnaana agtacctct 240
60      ggagcagcat ggacctgtcn gcnactaang gaacaanagt nntgaacatt tacacaacct 300
      ttggtatgtc ttactgaaag anagaaacat gcttctnncc ctagaccacg aggncaaccg 360
      caganattgc caatgccaaag tccgagcggt tagatcaggt aatacattec atggatgcat 420
      tacatacntt gtccccgaaa nanaagatgc cctaanggct tcttcanact ggctcngaaa 480
      acanctacac ctggtgcttg ganaacanac tctttggaag atcatctggc acaagttccc 540
65      cccagtgggt tttnccttgg cacctanctt accanatcna ttcggaancc attctttgcc 600
      ntggcnttnt nttgggacca ntcttctcac aactgnaccc 640

```

# ES 2 308 976 T3

<210> 48  
 <211> 257  
 <212> DNA  
 5 <213> *Homo sapien*  
  
 <400> 48  
 10     **actagtatat gaaaatgtaa atatcacttg tgtactcaaa caaaagttgg tcttaagctt     60**  
       **ccaccttgag cagccttgga aacctaacct gcctctttta gcataatcac attttctaaa     120**  
       **tgattttctt tgttcctgaa aaagtgatctt gtattagttt tacatttggt ttttggaaga     180**  
       **ttatatttgt atatgtatca tcataaaaata tttaaataaa aagtatcttt agagtgaaaa     240**  
       **aaaaaaaaa aaaaaaa     257**  
 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 atgagtggtt gctgaagggg ccccttctgc attttcattt taaccaatt     60**  
       **tccacttatt tgaactctta agtcataaat gtataatgac ttatgaatta gcacagttaa     120**  
       **gttgacacta gaaactgccc atttctgtat tacactatca aataggaaac attggaaaga     180**  
       **tggggaaaaa aatcttattt taaaatggct tagaaagttt tcagattact ttgaaaattc     240**  
 35     **taaacttctt tctgtttcca aaacttgaaa atatgtagat ggactcatgc attaagactg     300**  
       **ttttcaaagc tttcctcaca tttttaaagt gtgattttcc ttttaataata catatttatt     360**  
       **ttcttttaaag cagctatatc ccaacccatg actttggaga tatacctatn aaaccaatat     420**  
       **aacagcangg ttattgaagc agctttctca aatgttgctt cagatgtgca agttgcaaat     480**  
       **tttattgtat ttgtanaata caatttttgt tttaaactgt atttcaatct atttctccaa     540**  
 40     **gatgcttttc atatagagtg aaatatccca ngataactgc ttctgtgtcg tcgcatttga     600**  
       **cgcataactg cacaaatgaa cagtgtatcc ctcttggttg tgcattnacc cc     652**  
  
 <210> 50  
 45 <211> 650  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*  
  
 50 <220>  
 <221> característica\_misc  
 <222> (1) ... (650)  
 <223> n = A,T,C o G  
 55  
 <400> 50  
 60     **ttgcgctttg attttttttag ggcttgtgcc ctgtttcact tatagggtct agaatgcttg     60**  
       **tggttgagtaa aaaggagatg cccaatattc aaagctgcta aatgttctct ttgccataaa     120**  
       **gactccgtgt aactgtgtga acacttgagg tttttctcct ctgtcccgag gtcgtcgtct     180**  
       **gctttctttt ttgggttctt tctagaagat tgagaaatgc atatgacagg ctgagancac     240**  
       **ctccccaaac acacaagctc tcagccacan gcagcttctc cacagcccca gcttcgcaca     300**  
       **ggctcctgga nggetgcttg ggggaggcag acatgggagt gccaaaggtg ccagatggtt     360**  
 65     **ccaggactac aatgtcttta tttttaactg tttgccactg ctgccctcac ccctgcccgg     420**  
       **ctctggagta cgtctgccc canacaagtg ggantgaaat ggggggtggg gggaacactg     480**  
       **attcccantt aggggtgtcc taactgaaca gtagggatan aagggtgtgaa cctgngaant     540**

# ES 2 308 976 T3

gctttttataa attatnttcc ttgttanatt tatttttttaa tttaatctct gttnaactgc 600  
ccngggaaaaa ggggaaaaaaa aaaaaaaaat tctnttttaa cacatgaaca 650

5 <210> 51  
<211> 545  
<212> DNA  
<213> *Homo sapien*

10 <220>  
<221> característica\_misc  
<222> (1)...(545)  
15 <223> n = A,T,C o G

<400> 51  
20 tggcgtgcaa ccagggtagc tgaagtttgg gtctgggact ggagattggc cattaggcct 60  
cctganattc cagctccctt ccaccaagcc cagtcttgct acgtggcaca gggcaaacct 120  
gactcccttt gggcctcagt ttccccctcc cttcatgana tgaaaagaat actacttttt 180  
cttgttgggtc taacnttgct ggacncaaag tgtngtcatt attggtgtat tgggtgatgt 240  
gtncaaaact gcagaagctc actgcctatg agaggaanta agagagatag tggatganag 300  
25 ggacanaagg agtcattatt tggatatagat ccacccttcc caacctttct ctccctcagtc 360  
cctgcncctc atgtntctgg tntggtgagt cctttgtgccc accanccatc atgctttgca 420  
ttgctgcat cctgggaagg ggggtgnatcg tctcacaact tgtttgtcatc gtttganatg 480  
catgctttct tnatnaaaca aanaaannaa tgtttgacag ngttttaaata aaaaaanaaa 540  
caaaa 545

30 <210> 52  
<211> 678  
<212> DNA  
35 <213> *Homo sapien*

<220>  
<221> característica\_misc  
40 <222> (1)...(678)  
<223> n = A,T,C o G

<400> 52  
45 actagtagaa gaactttgccc gctttttgtgc ctctcacagg cgcctaaagt cattgcatg 60  
ggaggaagac gatttggggg gggagggggg gggggcangg tccgtggggc tttccctant 120  
ntatctccat ntccantgnn cnntgtcgcc tcttccctcg tencattnga anttantccc 180  
50 tggnecccn nccctctecn nectnecct ccccccctcg ncnccctecn cttttntan 240  
netttcccat ctccntcccc cctnanngtc ccaacnccgn cagcaatnnc ncacttntc 300  
netcncnec tccnncggtt cttctnttct cnacntntnc ncnntnccn tgcenntnaa 360  
annctetccc cnctgcaanc gattctctcc ctcnncnnan ctntccaact cntncttctc 420  
nncgctcct ntntentnnc ccacctctcn ccttcgnccc cantacnctc ncncccttn 480  
55 cgnntenttn nnntcctcnn accnccnec tcccttence cctcttctcc cgggtntntc 540  
tctctccnnc ncnncnncet cnncnccctc nngcgnccnt ttcgcccen cncnccntt 600  
ccttctctc cantecaten cntntnecat nctnccncc nctcacnccc gctnccccn 660  
ntctctttca cacngtcc 678

60 <210> 53  
<211> 502  
<212> DNA  
65 <213> *Homo sapien*

<220>

# ES 2 308 976 T3

<221> característica\_misc

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

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

5

<400> 53

	tgaagatcct	ggtgtcgcca	tgggccgcgc	ccccgcccg	tgttaccggt	attgtaagaa	60
	caagccgtac	ccaaagtctc	gcttctgccc	aggtgtccct	gatgccaaaa	ttcgcatctt	120
10	tgacctgggg	cggaaaaang	caaaantgga	tgagtctccg	ctttgtggcc	acatggtgtc	180
	agatcaatat	gagcagctgt	cctctgaagc	cctgnanget	gcccgaattt	gtgccataaa	240
	gtacatggta	aaaagtngtg	gcnaagatgc	ttccatatcc	gggtgcggnt	ccacccttc	300
	cacgtcatcc	gcatcaacaa	gatgttgtcc	tgtgctgggg	ctgacaggct	cccaacaggc	360
15	atgcgaagtg	cctttggaaa	acccanggca	ctgtggccag	ggttcacatt	gggccaattn	420
	atcatgttca	tccgcaccaa	ctgcagaaca	angaaentgt	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	attacaaagg	ctttgtatat	gttaacctgt	60
35	tttaatgcc	aaagtttgct	ttgtccacaa	tttccttaag	acctcttcag	aaagggattt	120
	gtttgcctta	atgaatactg	ttgggaaaaa	acacagtata	atgagtgaag	agggcagaag	180
	caagaaattt	ctacatctta	gcgactccaa	gaagaatgag	tatccacatt	tagatggcac	240
	attatgagga	ctttaatctt	tccttaaaca	caataatgtt	ttcttttttc	ttttattcac	300
	atgatttcta	agtatatctt	tcattgcagga	cagtttttca	accttgatgt	acagtgactg	360
40	tgttaaattt	ttctttcagt	ggcaacctct	ataatcttta	aaatatggtg	agcatcttgt	420
	ctgttttgaa	ngggatatga	cnatnaatct	atcagatggg	aaatcctgtt	tccaagttag	480
	aaaaaaaaaa	aaaa					494

<210> 55

45 <211> 606

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

50 <220>

<221> característica\_misc

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

55 <223> n = A,T,C o G

<400> 55

	actagtaaaa	agcagcattg	ccaaataatc	cctaattttc	cactaaaaat	ataatgaaat	60
60	gatgttaagc	tttttgaaaa	gttttaggta	aacctactgt	tgtagatta	atgtatttgt	120
	tgcttccctt	tatctggaat	gtggcattag	cttttttatt	ttaacctctt	ttaattctta	180
	ttcaattcca	tgacttaagg	ttggagagct	aaacactggg	atttttggat	aacagactga	240
	cagttttgca	taattataat	cggcattgta	catagaaagg	atatggctac	cttttggtta	300
	atctgcactt	tctaaatatc	aaaaaaggga	aatgaagtat	aaatcaattt	ttgtataatc	360
65	tgtttgaaac	atgantttta	tttgcttaat	attanggctt	tgcctttttc	tgtagtctc	420
	ttgggatcct	gtgtaaaaact	gttctcatta	aacaccaaac	agttaagtcc	attctctggt	480



# ES 2 308 976 T3

	actagctaca aattccgttt catattctac ntaacaattt aaattaaactg aaatattttct	540
	anatgggtcta cttctgtcnt ataaaaacna aacttgantt nccaaaaaaa aaaaaaaaaa	600
	aaaaaa	606
5	<210> 56	
	<211> 183	
	<212> DNA	
10	<213> Homo sapien	
	<400> 56	
	actagtatat ttaaacttac aggcttattt gtaatgtaaa ccaccatttt aatgtactgt	60
15	aattaacatg gttataatac gtacaatcct tccctcatcc catcacacaa ctttttttgt	120
	gtgtgataaa ctgatttttg tttgcaataa aaccttgaaa aataaaaaaa aaaaaaaaaa	180
	aaa	183
	<210> 57	
20	<211> 622	
	<212> DNA	
	<213> Homo sapien	
25	<220>	
	<221> característica_misc	
	<222> (1)...(622)	
30	<223> n = A,T,C o G	
	<400> 57	
	actagtcact actgtcttct ccttgtagct aatcaatcaa tattcttccc ttgcctgtgg	60
35	gcagtggaga gtgctgctgg gtgtacgctg cacctgccca ctgagttggg gaaagaggat	120
	aatcagtgag cactgttctg ctcagagctc ctgatctacc ccaccccta ggatccagga	180
	ctgggtcaaa gctgcatgaa accaggccct ggcagcaacc tgggaatggc tggagggtggg	240
	agagaacctg acttctcttt cctctctcct cctccaacat tactggaact ctatcctgtt	300
40	agggatcttc tgagcttggt tccctgctgg gtgggacaga agacaaagga gaagggangg	360
	tctacaanaa gcagcccttc tttgtcctct ggggttaatg agcttgacct ananttcatg	420
	gaganaccan aagcctctga tttttaaattt ccntnaaatg tttgaagtnt atatntacat	480
	atatatatatt ctttnaatnt ttgagtcttt gatatgtctt aaaatccant cctctgcn	540
	gaaacctgaa ttaaaacat gaanaaaaat gtttncctta aagatgttan taattaattg	600
45	aaacttgaaa aaaaaaaaaa aa	622
	<210> 58	
	<211> 433	
50	<212> DNA	
	<213> Homo sapien	
	<400> 58	
55	gaacaaattc tgattgggta tgtaccgtca aaagacttga agaaatttca tgattttgca	60
	gtgtggaagc gttgaaaatt gaaagttact gcttttccac ttgctcatat agtaaaggga	120
	tcctttcagc tgccagtgtt gaataatgta tcatccagag tgatgttate tgtgacagtc	180
	accagcttta agctgaacca ttttatgaat accaaataaa tagacctctt gtactgaaaa	240
60	catattttgtg actttaatcg tgctgcttgg atagaaatat ttttactggg tcttctgaat	300
	tgacagtaaa cctgtccatt atgaatggcc tactgttcta ttatttggtt tgacttgaat	360
	ttatccacca aagacttcat ttgtgtatca tcaataaagt tgtatgtttc aactgaaaaa	420
	aaaaaaaaaa 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	tcatttcta	gagtgtgaag	tagcctctgg	60
	tgatcatttg	atctgcattt	ctctgatgag	tgatgctatc	aagcaccttt	gctgggtgctg	120
	ttggccatat	gtgtatgttc	cctggagaag	tgctctgtgct	gagccttggc	ccacttttta	180
15	attaggcgtn	tgtcttttta	ttactgagtt	gtaaganttc	tttatatatt	ctggattcta	240
	gacccttata	agatacatgg	tttgcaaata	ttttctccca	ttctgtgggt	tgtgttttca	300
	ctttatcgat	aatgtcctta	gacatataat	aaatttgtat	tttaaaagt	acttgatttg	360
	ggctgtgcaa	ggtgggctca	cgcttgtaat	cccagcactt	tgggagactg	aggtgggtgg	420
20	atcatatgan	gangctagga	gttcgaggtc	agcctggcca	gcatagcgaa	aacttgtctc	480
	tacnaaaat	acaaaaatta	gtcaggcatg	gtggtgcacg	tctgtaatac	cagcttctca	540
	ggangctgan	gcacaaggat	cacttgaacc	ccagaangaa	gangttgcag	tganctgaag	600
	atcatgccag	ggcaacaaaa	atgagaactt	gtttaaaaaa	aaaaaaaaa		649

<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

40	actagttcag	gccttccagt	tcactgacaa	acatggggaa	gtgtgcccag	ctggctggaa	60
	acctggcagt	gataccatca	agcctgatgt	ccaaaagagc	aaagaatatt	tctccaagca	120
	gaagtgagcg	ctgggctggt	ttagtgccag	gctgcggtgg	gcagccatga	gaacaaaacc	180
	tcttctgtat	tttttttttc	cattagtana	acacaagact	cngattcagc	cgaattgtgg	240
	tgtcttacaa	ggcagggctt	tcctacaggg	ggtgganaaa	acagcctttc	ttcctttggt	300
45	aggaatggcc	tgagttggcg	ttgtgggcag	gctactgggt	tgtatgatgt	attagtagag	360
	caaccatta	atcttttcta	gtttgtatna	aacttgantc	gagaccttaa	acaaaaaaaa	420
	aaa						423

<210> 61

50 <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

65	cgggactgga	atgtaaagt	aagtccggag	ctctgagcac	gggctcttcc	cgccgggtcc	60
	tccctcccca	gaccccagag	ggagaggccc	accccgcaca	gccccgcccc	agccccctgt	120
	caggtctgag	tatggctggg	agtcgggggc	cacaggcctc	tagctgtgct	gctcaagaag	180

# ES 2 308 976 T3

	actggatcag	ggtanctaca	agtggcggg	ccttgccttt	gggattctac	cctgttccta	240
	atttggtgtt	ggggtgcggg	gtccctggcc	cccttttcca	cactncctcc	ctccngacag	300
	caacctccct	tggggcaatt	gggcctggnt	ctccncccg	tgttgcnaac	ctttgttggt	360
5	ttaaggncct	taaaaatgtt	annttttccc	ntgcngggg	taaaaaagga	aaaaactnaa	420
	aaa						423

<210> 62

<211> 683

10

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

15

<221> característica\_misc

<222> (1)...(683)

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

20

<400> 62

	gctggagagg	ggtacggact	ttcttggagt	tgtcccaggt	tggaaatgaga	ctgaactcaa	60
	gaagagaccc	taagagactg	gggaatgggt	cctgccttca	ggaaagtga	agacgcttag	120
25	gctgtcaaca	cttaaaggaa	gtccccttga	agcccagagt	ggacagacta	gacccattga	180
	tggggccact	ggccatggtc	cgtggacaag	acattccngt	gggccatggc	acaccggggg	240
	ggatcaaaaat	gtgtacttgt	ggggtctcgc	cccttgccaa	aaccaaacca	ntccactccc	300
	tgtcnttga	ctttcttccc	attccctccc	ccccaaatgc	acttcccctc	ctccctctgc	360
	ccctcctgtg	tttttggaat	tctgtttccc	tcaaaattgt	taatttttta	nttttngacc	420
30	atgaacttat	gtttggggtc	nangttcccc	ttaccaatgc	ataactaatat	attaatgggt	480
	atttattttt	gaaatatatt	ttaatgaact	tggaaaaaat	tnntggaatt	tccttntctc	540
	cntttntttt	gggggggggtg	gggggntggg	ttaaaatttt	tttggaaanc	cnatnggaaa	600
	ttnttacttg	gggccccccc	naaaaaaantn	anttccaatt	cttnnatngc	ccctnttccn	660
35	ctaaaaaaaa	ananannaaa	aan				683

<210> 63

<211> 731

40

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

45

<221> característica\_misc

<222> (1)...(731)

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

50 <400> 63

	actagtcata	aagggtgtgc	gcgtcttcga	cgtggcggtc	ttggcgccac	tgtgcgaga	60
	cccgcccttg	gacctcaagg	tcatccactt	ggtgcgtgat	ccccgcggg	tggcgagttc	120
	acggatccgc	tcgcgccacg	gcctcatccg	tgagagccta	cagggtggtg	gcagccgaga	180
55	ccgcgagctc	accgcatgcc	cttcttggag	gccgcggggc	acaagcttgg	cgccanaaa	240
	gaaggcgtng	ggggcccgca	aantaccacg	ctctgggcgc	tatggaangt	cctcttgcaa	300
	taatattggt	tnaaaanctg	canaanagcc	cctgcanccc	cctgaactgg	gntgcagggc	360
	cncttacctn	gtttggntgc	ggttacaaag	aacctgtttt	ggaaaaccct	nccnaaaacc	420
	ttccgggaaa	attntncaaa	ttttntttgg	ggaattnttg	ggtaaacccc	ccnaaaatgg	480
60	gaaacntttt	tgccctnnaa	antaaaccat	tnggttccgg	ggggcccccc	ncaaaaccct	540
	ttttnttttt	ttnttgcccc	cantnncccc	ccggggcccc	tttttttngg	ggaaaaancc	600
	ccccctncc	nanantttta	aaagggnggg	anaatttttn	nttncccccc	gggncccccn	660
	ggngntaaaa	nggttttccc	cccccgaggg	gnggggnnnc	ctcnnaaacc	cntntcnna	720
65	ccnctntttt	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 caaaccacga ctgaagaaag acgaaaagtg ggaaataact tgcaacgtct     60**  
       **gttagagatg gttgctacac atgttgggtc tgtagagaaa catcttgagg agcagattgc     120**  
       **taaagttgat agagaatatg aagaatgcat gtcagaagat ctctcggaaa atattaaaga     180**  
       **gattagagat aagtatgaga agaaagctac tctaattaag tcttctgaag aatgaagatn     240**  
       **aaatgttgat catgtatata tatccatagt gaataaaaatt gtctcagtaa agttgtaaaa     300**  
 20     **aaaaaaaaaa aaa     313**  
  
 <210> 65  
 <211> 420  
 <212> DNA  
 25 <213> *Homo sapien*  
  
 <220>  
 30 <221> característica\_misc  
 <222> (1)...(420)  
 <223> n = A,T,C o G  
  
 35 <400> 65  
       **actagttccc tggcaggcaa gggcttccaa ctgaggcagt gcatgtgtgg cagagagagg     60**  
       **caggaagctg gcagtggcag cttctgtgtc tagggagggg tgtggctccc tccttccctg     120**  
       **tctgggaggt tggagggaag aatctaggcc ttagcttgcc ctectgccac ccttcccctt     180**  
 40     **gtagatactg ccttaacact cctcctctc tcagctgtgg ctgccacca agccagggtt     240**  
       **ctccgtgctc actaatttat ttccaggaaa ggtgtgtgga agacatgagc cgtgtataat     300**  
       **atttgtttta acattttcat tgcaagtatt gaccatcacc cttgggttggtg tatcgttgta     360**  
       **acacaaatta atgatattaa aaagcatcca aacaaagccn annnnnaana nnannngaaa     420**  
  
 45 <210> 66  
 <211> 676  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*  
 50  
 <220>  
 <221> característica\_misc  
 <222> (1)...(676)  
 55 <223> n = A,T,C o G  
  
 <400> 66  
 60     **actagtttcc tatgatcatt aaactcattc tcagggttaa gaaaggaatg taaattttctg     60**  
       **cctcaatttg tacttcatca ataagttttt gaagagtgca gatttttagt cagggtcttaa     120**  
       **aaataaactc acaaactctgg atgcatttct aaattctgca aatgtttcct ggggtgactt     180**  
       **aacaaggaat aatcccacaa tatacctagc tacctaatac atggagctgg ggctcaaccc     240**  
       **actgttttta aggatttgcg cttacttggt gctgaggaaa aataagtagt tccgagggaa     300**  
 65     **gtagttttta aatgtgagct tatagatngg aaacagaata tcaacttaat tatggaaatt     360**  
       **gttagaaacc tgttctcttg ttatctgaat cttgattgca attactattg tactggatag     420**

# ES 2 308 976 T3

5      actccagccc attgcaaagt ctcagatata ttanctgtgt agttgaattc cttggaaatt 480  
       ctttttaaga aaaaattgga gtttnaaaga aataaacccc tttgttaaata gaagcttggc 540  
       tttttggtga aaanaaatca tcccgcaggg cttattgttt aaaaanggaa ttttaagcct 600  
       ccctggaaaa anttgттаат тааатgggga aaatgntggg naaaaattat ccgttagggg 660  
       ttaaaggga aactta 676

<210> 67

<211> 620

10 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

15 <221> característica\_misc

<222> (1)...(620)

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

20 <400> 67

      caccattaaa gctgcttacc aagaacttcc ccagcatttt gacttccttg tttgatagct 60  
       gaattgtgag caggtgatag aagagccttt ctagttagaac atacagataa tttgctgaat 120  
   25   acattccatt taatgaagggt gttacatctg ttacgaagct actaagaagg agcaagagca 180  
       taggggaaaa aaatctgatc agaacgcac aaactcacat gtgccccctc tactacaaac 240  
       agattgtagt gctgtggtgg tttattccgt tgtgcagaac ttgcaagctg agtcactaaa 300  
       cccaaagaga ggaaattata ggtagtttaa acattgtaat ccaggaact aagtttaatt 360  
       cacttttgaa gtgttttgtt ttttattttt gggttgtctg atttactttg ggggaaaang 420  
   30   ctaaaaaaa agggatatca atctctaatt cagtgccac taaaagtgt ccctaaaaag 480  
       tctttactgg aanttatggg actttttaag ctccaggtnt tttggctctc caaattaacc 540  
       ttgcatgggc cccttaaaat tgttgaangg cattcctgcc tctaagtttg gggaaaattc 600  
       ccccnttttn aaaatttgga 620

35 <210> 68

<211> 551

<212> DNA

40 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

45 <222> (1)...(551)

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

<400> 68

50   actagtagct ggtacataat cactgaggag ctatttctta acatgctttt atagaccatg 60  
       ctaattgctag accagtattt aagggctaata ctcacacctc cttagctgta agagtctggc 120  
       ttagaacaga cctctctgtg caataacttg tggccactgg aaatccctgg gccggcattt 180  
       gtattgggggt tgcaatgact cccaaggggc aaaagagtta aaggcacgac tgggatttct 240  
   55   tctgagactg tggtgaaact ccttccaagg ctgaggggggt cagtangtgc tctgggaggg 300  
       actcggcacc actttgatat tcaacaagcc acttgaagcc caattataaa attgttattt 360  
       tacagctgat ggaactcaat ttgaaccttc aaaactttgt tagtttatcc tatttatattg 420  
       ttaaacctaa ttacatttgt ctagcattgg atttggttcc tgtngcatat gtttttttcn 480  
       cctatgtgct cccctcccc nnatcttaat ttaaacnca attttgcnat tcncnnnnn 540  
   60   nannnanna a 551

<210> 69

<211> 396

65 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

# 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	ttcattttctg	tttataaaacg	tctccaaaca	aaaatggaaa	60
	gcagagtttt	cattaaatcc	ttttaccttt	tttttttctt	ggtaatcccc	tcaaataaca	120
	gtatgtggga	tattgaatgt	taaagggata	tttttttcta	ttatttttat	aattgtacaa	180
	aattaagcaa	atgttaaaag	ttttatatgc	tttattaatg	ttttcaaaag	gtatnataca	240
	tgtgatacat	tttttaagct	tcagttgctt	gtctttctgg	actttctgtt	atgggctttt	300
15	ggggagccan	aaaccaatct	acnatctctt	tttgtttgcc	aggacatgca	ataaaaattta	360
	aaaaataaat	aaaaactatt	nagaaattga	aaaaaa			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

<400> 70

25	actagtgcaa	aagcaaatat	aaacatcgaa	aaggcggtcc	tcacggttagc	tgaagatadc	60
	cttcgaaaga	cccctgtaaa	agagcccaac	agtgaaaatg	tagatatcag	cagtggagga	120
35	ggcgtgacag	gctggaagag	caaatgctgc	tgagcattct	cctgttccat	cagttgccat	180
	ccactacccc	gttttctctt	cttgctgcaa	aataaaccac	tctgtccatt	tttaactcta	240
	aacagatatt	tttgtttctc	atcttaacta	tccaagccac	ctatttttatt	tgttctttca	300
	tctgtgactg	cttgctgact	ttatcataat	tttcttcaaa	caaaaaaatg	tatagaaaaa	360
40	tcatgtctgt	gacttcattt	ttaaatgnta	cttgctcagc	tcaactgcat	ttcagttgtt	420
	ttatagtcca	gttcttatca	acattnaaac	ctatngcaat	catttcaaat	ctattctgca	480
	aattgtataa	gaataaaagt	tagaatttaa	caattaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaa	536

<210> 71  
 45 <211> 865  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*

<220>  
 <221> característica\_misc  
 <222> (1)...(865)  
 <223> n = A,T,C o G

<400> 71

50	gacaaagcgt	taggagaaga	anagaggcag	ggaanactnc	ccaggcacga	tggccncctt	60
	cccaccagca	accagcgccc	cccaccagcc	cccaggcccc	gacgacgaag	actccatcct	120
60	ggattaatct	nacctctntc	gcctgnccca	ttcctacctc	ggaggtggag	gccggaaagg	180
	tcncaccaag	aganaanctg	ctgccaacac	caaccgcccc	agccctggcg	ggcacganag	240
	gaaactggtg	accaatctgc	agaattctna	gaggaanaag	cnaggggccc	cgcgctnaga	300
	cagagctgga	tatgangcca	gaccatggac	netacncccn	ncaatncana	cgggactgcy	360
65	gaagatggan	gaccncgac	nngatcaggc	cngetnncca	nccccccacc	cctatgaatt	420
	attcccgcgt	aangaatctc	tgannngcct	ccannaaagc	gcctccccnc	cnaacgnaan	480

# ES 2 308 976 T3

	tncaacatng	ggattanang	ctgggaactg	naaggggcaa	ancctnnaat	atccccagaa	540
	acaanctctc	ccnaanaaac	tgggggcncct	catnggtggn	accaactatt	aactaaaccg	600
	caegccaagn	aantataaaa	ggggggcccc	tcnccggnng	acccccctttt	gtcccttaat	660
5	ganggttatc	cnccttgctg	accatggtnc	ccnmttctgt	ntgnatgttt	ccnctcccc	720
	ccncttatnt	cnagecgaac	tcnnatttnc	ccgggggtgc	natenantng	tnncctttt	780
	ttngttgncc	cngccctttc	cgncggaacn	cgtttccccg	ttantaacgg	caccgggggn	840
	aagggtgntt	ggccccctcc	ctccc				865

10 <210> 72

<211> 560

<212> DNA

15 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

20 <222> (1)...(560)

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

<400> 72

25	cctggacttg	tcttggttcc	agaacctgac	gaccggcgga	cggcgacgtc	tcttttgact	60
	aaaagacagt	gtccagtgtc	ccngcctagg	agtctacggg	gaccgcctcc	cgcgccgcca	120
	ccatgcccaa	cttctctggc	aactggaaaa	tcacccgatc	ggaaaacttc	gangaattgc	180
	tcnaantgct	gggggtgaat	gtgatgctna	ngaanattgc	tgtggctgca	gcgtccaagc	240
30	cagcagtgga	gatcnaacag	gagggagaca	ctttctacat	caaaaacctcc	accaccgtgc	300
	gcaccacaaa	gattaacttc	nnngttgggg	aggantttga	ggancaaact	gtggatngga	360
	ngcctgtnaa	aacctggtga	aatgggagaa	tganaataaa	atggtctgtg	ancanaaact	420
	cctgaaayga	gaaggccccc	anaatcctg	gaccngaaaa	actgaccenc	cnatngggga	480
	actgatnctt	gaaccctgaa	cggggcgggat	ganccttttt	tnttgcencc	naanggggtc	540
35	tttcnctttc	ccccaaaaaa					560

<210> 73

<211> 379

40 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

45 <221> característica\_misc

<222> (1)...(379)

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

50 <400> 73

	ctggggancc	ggcggtngc	nccatntcnn	gncgcgaagg	tggcaataaa	aancnctga	60
	aaccgcncaa	naaacatgcc	naagatatgg	acgaggaaga	tnngctttc	nngnacaanc	120
	gnanngagga	acanaacaaa	ctcnangagc	tctcaagcta	atgccgcggg	gaaggggccc	180
55	ttggccacnn	gtggaattaa	gaaatctggc	aaanngtann	tgttcttgt	gcctnangag	240
	ataagngacc	ctttatttca	tctgtattta	aacctctctn	ttccctgnca	taacttcttt	300
	tnccacgtan	agntggaant	anttggtgtc	ttggactgtt	gtncatttta	gannaaactt	360
	ttgttcaaaa	aaaaaataa					379

60 <210> 74

<211> 437

<212> DNA

65 <213> *Homo sapien*

<220>

# ES 2 308 976 T3

<221> característica\_misc  
 <222> (1)...(437)  
 <223> n = A,T,C o G

5  
 <400> 74

	actagttcag	actgccacgc	caaccccaga	aaatacccca	catgccagaa	aagtgaagtc	60
	ctaggtgttt	ccatctatgt	ttcaatctgt	ccatctacca	ggcctcgcga	taaaaaacaaa	120
10	acaaaaaaac	gctgccaggt	tttanaagca	gttctgggtct	caaaaccatc	aggatcctgc	180
	caccagggtt	cttttgaaat	agtaccacat	gtaaaagggg	atgttggttt	cacttcacat	240
	aatcactgaa	ttgtcaggct	ttgattgata	attgtagaaa	taagtagcct	tctgtttgtg	300
	gaataagtta	taatcagtat	tcatctctct	gttttttgtc	actcttttct	ctctnattgt	360
15	gtcattttgt	ctgtttgaaa	aatatcttct	ctataaaaatt	aaactaacct	gccttaaaaa	420
	aaaaaaaaaa	aaaaaaa					437

<210> 75  
 <211> 579

20  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*

<220>  
 <221> característica\_misc  
 <222> (1) ... (579)  
 <223> n = A,T,C o G

30  
 <400> 75

	ctccgtcgcc	gccaaagatga	tgtgcggggc	gccctccgcc	acgcagccgg	ccaccgccga	60
	gacccagcac	atcgccgacc	aggtgagggtc	ccagcttgaa	gagaaagaaa	acaagaagtt	120
35	ccctgtgttt	aaggccgtgt	cattcaagag	ccaggtgggtc	gcggggacaa	actacttcat	180
	caaggtgcac	gtcggcgacg	aggacttcgt	acacctgcga	gtgttccaat	ctctccctca	240
	tgaaaaacaag	cccttgacct	tatctaacta	ccagaccaac	aaagccaagc	atgatgagct	300
	gacctatttc	tgatccctgac	tttggacaag	gcccttcagc	cagaagactg	acaaagtcac	360
	cctccgtcta	ccagagcgtg	cacttgtgat	cctaaaataa	gcttcattct	cgggctgtgc	420
40	ccttgggggtg	gaaggggcan	gatctgcact	gcttttgcat	ttctcttctc	aaatttcatt	480
	gtgttgattc	tttcttccca	ataggtgatc	tttattactt	tcagaatatt	ttccaaatna	540
	gatatatatt	naaaatcctt	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa			579

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

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

55  
 <400> 76

	gtttatccta	tctctccaac	cagattgtca	gctccttgag	ggcaagagcc	acagtatatt	60
60	tcctgttttc	ttccacagt	cctaataata	ctgtggaact	agggtttta	aattttttta	120
	ttgatgttgt	tatgggcagg	atggcaacca	gaccattgtc	tcagagcagg	tgctgggtct	180
	ttctgtgcta	ctccatgttg	gctagcctct	ggtaacctct	tacttattat	cttcaggaca	240
	ctcactacag	ggaccaggga	tgatgcaaca	tccttgtctt	tttatgacag	gatgtttgct	300
65	cagcttctcc	aacaataaaa	agcacgtggt	aaaacacttg	cggatattct	ggactgtttt	360
	taaaaaatat	acagtttacc	gaaaatcata	ttatcttaca	atgaaaagga	ntttatagat	420
	cagccagtga	acaacctttt	cccaccatac	aaaaattcct	tttcccgaan	gaaaanggct	480



# ES 2 308 976 T3

	ttctcaataa	ncctcacttt	cttaanatct	tacaagatag	ccccganatc	ttatcgaaac	540
	tcatttttagg	caaatatgan	ttttattgtn	cgttacttgt	ttcaaaattt	ggatttgtag	600
	atatcaatta	ccaccccat	ctcccatgaa	anaaanggga	aanggtgaan	ttcntaancg	660
5	cttaaaa						666

<210> 77

<211> 396

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

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

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

<400> 77

	ctgcagccccg	ggggatccac	taatctacca	nggttatattg	gcagctaatt	ctanatttgg	60
	atcattgccc	aaagttgcac	ttgctggtct	cttgggattt	ggccttgga	aggtatcata	120
25	catanganta	tgccanaata	aattccattt	ttttgaaaat	canctccttg	gggctgggtt	180
	tggtccacag	cataacangc	actgcctcct	tacctgtgag	gaatgcaaaa	taaagcatgg	240
	attaagttag	aaggagact	ctcagccttc	agcttcctaa	attctgtgtc	tgtgactttc	300
	gaagtttttt	aaacctctga	atttgtagac	atttaaaaatt	tcaagtgtac	tttaaaataa	360
30	aatactttcta	atgggaacaa	aaaaaaaaaa	aaaaaa			396

<210> 78

<211> 793

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

<222> (1)...(793)

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

<400> 78

	gcatectagc	cgccgactca	cacaaggcag	gtgggtgagg	aaatccagag	ttgccatgga	60
	gaaaattcca	gtgtcagcat	tcttgctcct	tgtggccctc	tcctacactc	tgccagaga	120
	taccacagtc	aaacctggag	ccaaaaagga	cacaaaggac	tctcgaccca	aactgcccc	180
50	gaccctctcc	agaggttggg	gtgaccaact	catctggact	cagacatatg	aagaagctct	240
	atataaatcc	aagacaagca	acaaaccctt	gatgattatt	catcacttgg	atgagtgtcc	300
	acacagtcna	gctttaaaga	aagtgtttgc	tgaaaataaa	gaaatccaga	aattggcaga	360
	gcagtttgtc	ctcctcaatc	tggtttatga	aacaactgac	aaacaccttt	ctcctgatgg	420
55	ccagtatgtc	ccaggattat	gtttgttgac	ccatctctga	cagttgaagc	cgatatcctg	480
	ggaagatatt	cnaaccgtct	ctatgcttac	aaactgcaga	tacgtctctg	tgttgacac	540
	atgaaaaagc	tctcaagttg	ctnaaaatga	attgtaagaa	aaaaaatctc	cagccttctg	600
	tctgtcggct	tgaaaattga	aaccagaaaa	atgtgaaaaa	tggtatttgt	ggaacanatn	660
	gacacctgat	taggttttgg	ttatgttcac	cactattttt	anaaaanan	nttttaaaat	720
60	ttggttcaat	tntctttttt	aaacaatntg	tttctacntt	nganctgat	ttctaaaaaa	780
	aataatnttt	ggc					793

<210> 79

<211> 456

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

# 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	tcccctaggc	gctgttcttg	ctccaaaggg	60
	ctccgtggag	agggactggc	agagctgang	ccacctgggg	ctggggatcc	cactcttctt	120
	gcagctgttg	agcgcaccta	accactgggc	atgccccac	ccctgctctc	cgcacccgct	180
	tccctccgac	cccangacca	ggctaacttc	ccccctctct	tgcctccctc	ctgccccctg	240
	tgcctctgat	cgtangaatt	gangantgtc	ccgccttggt	gctganaatg	gacagtggca	300
15	ggggctggaa	atgggtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gcnccccccc	360
	tgcaagaccg	agattgaggg	aaancatgtc	tgtgtgggtg	gaccatgttt	cctctccata	420
	aantnccctt	gtgacnctca	naaaaaaaaa	aaaaaa			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	ctttgtacct	ctagaaaaga	taggtattgt	gtcatgaaac	ttgagtttaa	attttatata	60
	taaaactaaa	agtaatgctc	acttttagcaa	cacatactaa	aattggaacc	atactgagaa	120
	gaatagcatg	acctccgtgc	aaacaggaca	agcaaatttg	tgatgtgttg	attaaaaaga	180
	aataaataaa	tgtgtatatg	tgtaaactgt	atgtttatgt	ggaatacaga	ttgggaaata	240
	aaatgtattt	cttactgtga	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aana		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	ctttgtgcag	tagaagctag	tgagcatgtg	60
	agcaagcggg	gtgcacacgg	agactcatcg	ttataattta	ctatctgcca	agagtagaaa	120
	gaaaggctgg	ggatatttgg	gttggcttgg	ttttgatttt	ttgcttggtt	gtttgttttg	180
	tactaaaaca	gtattatctt	ttgaatatcg	tagggacata	agtatataca	tggtatccaa	240
	tcaagatggc	tagaatgggt	cctttctgag	tgtctaaaac	ttgacacccc	tggtaaatct	300
60	ttcaacacac	ttccactgcc	tgcgtaatga	agttttgatt	catttttaac	cactggaatt	360
	tttcaatgcc	gtcatttttc	gttagatnat	tttgcacttt	gagattaaaa	tgccatgtct	420
	atttgattag	tcttattttt	ttatttttac	aggcttatca	gtctcactgt	tggtgtgcat	480
	tgtgacaaag	tcaaataaac	cccnaggac	aacacacagt	atgggatcac	atatgttttg	540
65	acattaagct	ttggccaaaa	aatgttgcat	gtgttttacc	tcgacttgct	aaatcaatan	600
	canaaaggct	ggctnataat	gttgggtgtg	aaataattaa	tnantaacca	aaaaaaaaan	660
	aaaaaaaaaa	a					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	taaagtgcaa	taatgtttga	60
	agacaataag	tgggtggtga	tcttgtttct	aataagataa	acttttttgt	ctttgcttta	120
	tcttattagg	gagttgtatg	tcagtgtata	aaacatactg	tgtggtataa	caggcttaat	180
	aaattcttta	aaaggaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaa			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	cgcgagtg	ggg	agcaccagga	tctcgggctc	ggaacgagac	tgcacggatt	gttttaagaa	60
	aatggcagac	aaaccagaca	tgggggaaat	cgccagcttc	gatnaggcca	agctgaanaa	120	
	aacggagacg	caggagaaga	acaccctgcc	gaccaaagag	accattgagc	angagaagcg	180	
	gagtgaat	tcctaagatc	ctggaggatt	tcctaccccc	gtcctcttcg	agacccccagt	240	
40	cgtgatgtgg	aggaagagcc	acctgcaaga	tggacacgag	ccacaagctg	cactgtgaac	300	
	ctgggcactc	cgcgccgatg	ccaccggcct	gtgggtctct	gaagggaccc	cccccaatcg	360	
	gactgccaaa	ttctccggtt	tgcgccggga	tattatacaa	nattatttgt	atgaataatg	420	
	annataaaaac	acacctcgtg	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	tgggtgatct	tggctctgtg	gagctgctgg	gacgggatct	aaaagactat	tctggaagct	60
	gtgggtccaan	gcatttttgc	ggcttaacgg	gtcccggaac	aaaggacacc	agctctctaa	120
	aattgaagtt	tacccganat	aacaatcttt	tgggcagaga	tgcctatttt	aacaaacncc	180
	gtccctgcgc	aacaacnaac	aatctctggg	aaataccggc	catgaacntg	ctgtctcaat	240
65	cnancatctc	tctagctgac	cgatcatatc	gtcccagatt	actacanatc	ataataattg	300
	atttctctgta	naaaaaaaaa	aaa				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 ttcttttgagc taaaaacccat gtgctgtacc      60  
       aanagtttgc tcctggctgc tttgatgtca gtgctgtctac tccacctctg cggcgaatca      120  
       gaagcaagca actttgactg ctgtcttgga tacacagacc gtattcttca tcctaaattt      180  
       attgtgggct tcacacggca gctggccaat gaaggctgtg acatcaatgc tatcatcttt      240  
 20      cacacaaaga aaaagttgtc tgtgtgcgca aatccaaaac agacttgggt gaaatatatt      300  
       gtgcgctctcc tcagtaaaaa agtcaagaac atgtaaaaac tgtggctttt ctggaatgga      360  
       attggacata gcccaagaac agaaagaact tgctgggggt ggagggttca cttgcacatc      420  
       atgganggtt tagtgcttat cttattttgtg cctcctggac ttgtccaatt natgaagtta      480  
       atcatattgc atcatanttt gctttgttta acatcacatt naaattaaac tgtattttat      540  
 25      gttattttata gctntaggtt ttctgtgttt aactttttat acnaantttc ctaaactatt      600  
       ttggtntant gcaanttaaa aatttatattt ggggggggaa taaatattgg antttctgca      660  
       gccacaagct ttttttaaaa aaccantaca nccnngttaa atggtnggtc ccnaatgggt      720  
       tttgcttttn antagaaaat ttnttagaac natttgaaaa aaaaaaaaaa 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      actagtttgc tttacatttt tgaaaagtat tattttttgtc caagtgcctta tcaactaaac      60  
       cttgtgttag gtaagaatgg aattttattaa gtgaatcagt gtgacccttc ttgtcataag      120  
       attatcttaa agetgaagcc aaaatatgct tcaaaagaaa angactttat tgttcattgt      180  
       agttcataca ttcaaagcat ctgaactgta gtttctatag caagccaatt acatccataa      240  
 50      gtggagaang aaatagatta atgtcnaagt atgattgggt gagggagcaa ggttgaagat      300  
       aatctgggggt tgaaattttc tagttttcat tctgtacatt tttagttnga catcagattt      360  
       gaaatattaa tgtttacett tcaatgtgtg gtatcagctg gactcantaa cacccttttc      420  
       ttccctnngg gatggggaat ggattatttg aaaatggaaa gaaaaaagta cttaaagcct      480  
 55      tcctttcnca gtttctggct cctaccctac tgatttancc agaataagaa aacattttat      540  
       catcntctgc tttattccca ttaatnaant tttgatgaat aaatctgctt ttatgcnnac      600  
       ccaaggaatt nagtggnttc ntcnttgt      628  
  
 <210> 87  
 60 <211> 518  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*  
  
 <220>  
 <221> característica\_misc  
 65 <222>  
 <223>

# ES 2 308 976 T3

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

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

5 <400> 87

	ttttttat	tttttagaga	gtagttcagc	ttttat	aaatttattg	cctgttttat	60
	tataacaaca	ttatactggt	tatgggttaa	tacatatggt	tcaaaatgta	taatacatca	120
10	agtagtacag	ttttaaaatt	ttatgcttaa	aacaagtttt	gtgtaaaaaa	tgcagataca	180
	ttttacatgg	caaatacaatt	tttaagtcac	cctaaaaaatt	gatttttttt	tgaaatttaa	240
	aaacacattt	aatttcaatt	tctctcttat	ataaccttta	ttactatagc	atgggttcca	300
	ctacagttta	acaatgcagc	aaaattccca	tttcacggta	aattgggttt	taagcggcaa	360
	ggttaaaatg	ctttgaggat	cctnaatacc	ctttgaactt	caaatagaag	ttatgggtgt	420
15	naattttaacc	ctcatgccat	aagcagaagc	acaagtttag	ctgcattttg	ctctaaactg	480
	taaaancgag	ccccccgttg	aaaaagcaaa	agggaccc			518

<210> 88

20 <211> 1844

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <400> 88

	gagacagtga	atcctagtat	caaaggattt	ttggcctcag	aaaaagttgt	tgattat	60
	tattttat	tatttttcga	gactccgtct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	agaatcaca	120
30	ggatattgct	aaagcat	gagctgcttg	gaaaaaggga	agtagttgca	gtagagtttc	180
	ttccatcttc	ttgggtgctg	gaagccatat	atgtgtcttt	tactcaagct	aaggggtata	240
	agcttatgtg	ttgaatttgc	tacatctata	tttcacatat	tctcacaata	agagaatttt	300
	gaaatagaaa	tatcatagaa	catttaagaa	agtttagtat	aaataatatt	ttgtgtgttt	360
	taatcccttt	gaagggatct	atccaaagaa	aatattttac	actgagctcr	ttcctacacg	420
35	tctcagtaac	agatcctgtg	ttagtctttg	aaaatagctc	atttttttaa	tgtagtgag	480
	tagatgtagc	atacatatga	tgtataatga	cgtgtattat	gttaacaatg	tctgcagatt	540
	ttgtaggaat	acaaaacatg	gcctttttta	taagcaaaac	gggccaatga	ctagaataac	600
	acatagggca	atctgtgaat	atgtattata	agcagcatte	cagaaaagta	gttgggtgaa	660
40	taattttcaa	gtcaaaaagg	gatatggaaa	gggaattatg	agtaacctct	attttttaag	720
	ccttgctttt	aaattaaacg	ctacagccat	ttaagccttg	aggataataa	agcttgagag	780
	taataatgtt	aggttagcaa	aggttttagat	gtatcacttc	atgcatgcta	ccatgatagt	840
	aatgcagctc	ttcagtcac	ttctggctcat	tcaagatatt	cacctttttg	cccatagaaa	900
	gcacctacc	tcacctgctt	actgacattg	tcttagctga	tcacaagatc	attatcagcc	960
45	tccattattc	cttactgtat	ataaaaataca	gagttttata	ttttcctttc	ttcgtttttc	1020
	accatattca	aaacctaaat	ttgtttttgc	agatggaatg	caaagtaatc	aagtgttcgt	1080
	gctttcacct	agaagggtgt	ggtcctgaag	gaaagaggtc	cctaaatatc	ccccaccctg	1140
	gggtgctctc	cttccctggt	accctgacta	ccagaagtca	ggtgctagag	cagctggaga	1200
	agtcgacgag	cctgtgcttc	cacagatggg	ggtgctgctg	caacaaggct	ttcaatgtgc	1260
50	ccatcttagg	gggagaagct	agatcctgtg	cagcagcctg	gtaagtcctg	aggaggttcc	1320
	attgctcttc	ctgctgctgt	cctttgcttc	tcaacggggc	tcgctctaca	gtctagagca	1380
	catgcagcta	acttgtgcct	ctgcttatgc	atgaggggta	aattaacaac	cataaccttc	1440
	atttgaagtt	caaagggtga	ttcaggatcc	tcaaagcatt	ttaaccttgc	cgcttaaaac	1500
55	ccaattttacc	gtgaaatggg	aatttttgctg	cattgtttaa	ctgtagtggg	aacctgtcta	1560
	tagtaataaaa	ggttatataa	gagagaaaatt	gaaattaaat	gtgtttttta	atttcaaaaa	1620
	aaaatcaatc	tttaggatga	cttaaaaaatt	gatttgccat	gtaaaaatgta	tctgcatttt	1680
	ttacacaaaa	cttgttttta	gcataaaaatt	ttaaaactgt	actacttgat	gtattatata	1740
60	ttttgaacca	tatgtattaa	accataaaca	gtataatgtt	gttataataa	aacaggcaat	1800
	aaattttataa	ataaaagctg	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaa		1844

<210> 89

<211> 523

65 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

ES 2 308 976 T3

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> característica misc

<222> (1)...(523)

$$^5 \quad \langle 223 \rangle_n = A.T.C \text{ o } G$$

&lt;400&gt; 89

10	tttttttttt	tttttttagt	caatccacat	ttattgatca	cttattatgt	accaggcact	60
	gggataaaga	tgactgttag	tcactcacag	taaggaagaa	aactagcaaa	taagacgatt	120
	acaatatgat	gtagaaaatg	ctaagccaga	gatatagaaa	ggtcctattg	ggtccttctg	180
	tcaccttgtc	tttccacatc	cctacccttc	acaggccttc	cctccagctt	cctgcccccg	240
	ctccccactg	cagatcccct	gggattttgc	ctagagctaa	acgagganat	gggccccctg	300
15	gccctggcat	gacttgaacc	caaccacaga	ctgggaaagg	gagcctttcg	anagtggatc	360
	actttgatna	gaaaacacat	aggggaattga	agagaaantc	cccaaattggc	caccgtgct	420
	ggtgctcaag	aaaagtttgc	agaatggata	aatgaaggat	caagggaatt	aatanaatgaa	480
	taattqaatg	gtgqctcaat	aagaatgact	ncnttgaatg	acc		523

20  $\langle 210 \rangle$  90

 $\langle 211 \rangle$  604

## <212> DNA

<213> *Homo sapien*

25

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> característica misc

<222> (1)...(604)

30  $\langle 222 \rangle$  (1)...(604)  
 $\langle 223 \rangle$  n = A,T,C o G

 $\langle 400 \rangle$  90

35	ccagtgtggt	ggaatgcaaa	gattaccccg	gaagctttcg	agaagctggg	attccctgca	60
	gcaaaggaaa	tagccaatat	gtgtcgtttc	tatgaaatga	agccagaccg	agatgtcaat	120
	ctcaccacc	aactaaatcc	caaagtcaaa	agcttcagcc	agtttatctc	agagaaccag	180
	gggagccttc	aagggcattg	agaaaatcag	ctgttcagat	aggcctctgc	accacacagc	240
	ctctttcctc	tctgatcctt	ttcctcttta	cggcacaca	ttcatgtttg	acagaacatg	300
40	ctggaatgca	attgtttgca	acaccgaagg	atttcctgcg	gtcgcctctt	cagtaggaag	360
	cactgcattg	gtgataggac	acggtaattt	gattcacatt	taacttgcta	gttagtgata	420
	aggggtggta	cacctgtttg	gtaaaatgag	aagcctcgga	aacttggggag	cttctctcct	480
	accctaattg	gggagggcag	attattactg	ggatttctcc	tggggtgaat	taatttcaag	540
45	cctaattg	tgaaattccc	ctnnggcaggc	tccagttttc	tcaactgcat	tgcaaaattc	600
	cccc						604

&lt;210&gt; 91

<211> 858

50 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

 $\langle 220 \rangle$ 

55 <221> característica misc

<222> (1)...(858)

$\langle 223 \rangle_n = A, T, C \text{ o } G$

60

&lt;400&gt; 91

tttttttttt	ttttttttta	tgattattat	ttttttttatt	gatctttaca	tcctcagtg	60
tggcagagtt	tctgatgctt	aataaacatt	tgtctgatc	agataagtgg	aaaaaattgt	120
catttcctta	ttcaagccat	gcttttctgt	gatattctga	tcctagttga	acatacagaa	180

# ES 2 308 976 T3

	ataaatgtct	aaaacagcac	ctcgattctc	gtctataaca	ggactaagtt	caactgtgatc	240
	ttaaataaagc	ttgggctaaaa	tgggacatga	gtggaggtag	tcacacttca	gcgaagaaag	300
	agaatctcct	gtataatctc	accaggagat	tcaacgaatt	ccaccacact	ggactagtgg	360
5	atcccccggg	ctgcaggaat	tcgatatcaa	gcttatcgat	accgtcgacc	tcgagggggg	420
	gccccgtacc	caattcgccc	tatagtgagt	cgtattacgc	gcgctcactg	gccgtcgttt	480
	tacaacgtcg	tgactgggaa	aaccttgccg	ttacccaact	taatcgccct	gcagcacatc	540
	cccccttcgc	cagctggcgt	aatagcgaan	agcccgccac	gatcgccctt	ncaacagttg	600
	cgcagcctga	atggcggaatg	ggacgcgccc	tgtagcggcg	cattaaagcg	cggcnggggtg	660
10	tggnggntcc	cccacgtgac	cgntacactt	ggcagcgcc	tacgcgggtc	nttcgctttc	720
	ttcccttcct	ttctcgcaac	gttcgcggcg	tttccccggn	agctnttaat	cgggggngctc	780
	cctttanggg	tncnaattaa	nggnttacng	gaccttngan	cccaaaaact	ttgattaggg	840
	ggaaggtccc	cgaagggg					858
15	<210> 92						
	<211> 585						
	<212> DNA						
20	<213> <i>Homo sapien</i>						
	<220>						
	<221> característica_misc						
25	<222> (1)...(585)						
	<223> n = A,T,C o G						
	<400> 92						
30	gttgaatctc	ctggtgagat	tatacaggag	attctctttc	ttcgctgaag	tgtgactacc	60
	tccactcatg	tcccatttta	gccaaagctta	tttaagatca	cagtgaactt	agtcctgtta	120
	tagacgagaa	tcgaggtgct	gttttagaca	tttatttctg	tatgttcaac	taggatcaga	180
	atatcacaga	aaagcatggc	ttgaataagg	aatgacaat	tttttccact	tatctgatca	240
35	gaacaaatgt	ttattaagca	tcagaaactc	tgccaacact	gaggatgtaa	agatcaataa	300
	aaaaaataat	aatcatnann	naaanannan	nngaagggcg	gccgccaccg	cgggtggagct	360
	ccagcttttg	ttcccttttag	tgaggggttaa	ttgcgcgctt	ggcgttaatc	atgggtcatag	420
	ctgtttctctg	tgtgaaattg	ttatccggct	cacaattcen	cncaacatac	gagccgggaa	480
40	gcntnangtg	taaaagcctg	gggggtgccta	attgagtgag	ctnactcaca	ttaattgngt	540
	tgcgctccac	ttgcccgcctt	ttccantccg	ggaaacctgt	tcgnc		585
	<210> 93						
	<211> 567						
45	<212> DNA						
	<213> <i>Homo sapien</i>						
	<220>						
50	<221> característica_misc						
	<222> (1)...(567)						
	<223> n = A,T,C o G						
55	<400> 93						
	cggcagtggt	gctgtctgcg	tgtccacctt	ggaatctggc	tgaactggct	gggaggacca	60
	agactgcggc	tgggggtgggc	anggaagggg	accgggggct	gctgtgaagg	atcttggaac	120
	ttccctgtac	ccaccttccc	cttgcttcat	gtttgtanag	gaaccttgtg	ccggccaagc	180
60	ccagtttctt	tgtgtgatac	actaatgtat	ttgctttttt	tgggaaatan	anaaaaatca	240
	attaaattgc	tantgtttct	ttgaannnnn	nnnnnnnnnn	nnnnnnnggg	ggggncgccc	300
	ccncggngga	aacnccectt	tttgttccct	ttaattgaaa	ggttaattng	cncncntggc	360
	gttaancctt	gggccaaaac	tngttncccg	tgntgaaatt	gttnatcccc	tcccaaattc	420
65	ccccccnncc	ttccaaaccc	ggaaancctn	annntgttna	ancccggggg	gttgccctaan	480
	ngnaattnaa	ccnaaccccc	ntttaaatng	nnnttgcnnc	ccacnngccc	cncctttccca	540
	nttcggggaa	aacctnttcc	gtgccca				567

# 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 taatttgggg gaaaatattt ttttaagtagt gttatagttt     60**  
       **catgtttatc ttttattatg ttttgtgaag ttgtgtcttt tcactaatta cctatactat     120**  
       **gccaatatct ccttatatct atccataaca tttatactac atttgtaana naatatgcac     180**  
       **gtgaaactta acactttata aggtaaaaat gaggtttcca anatttaata atctgatcaa     240**  
 20     **gttcttggtta ttcccaaata gaatggactt ggtctgttaa gggctaagga gaagaggaag     300**  
       **ataagggttaa aagttgttaa tgaccaaaca ttctaaaaga aatgcaaaaa aaaagtttat     360**  
       **tttcaagcct tcgaactatt taaggaaaagc aaaatcattt cctaaatgca tatcatttgt     420**  
       **gagaatttct cattaatata ctgaatcatt catttacta aggtcatgt tnactccgat     480**  
 25     **atgtctctaa gaaagtacta tttcatggtc caaacctggt tgccatantt gggtaaaggc     540**  
       **tttcccttaa gtgtgaaant atttaaaatg aaattttcct ctttttaaaa attctttana     600**  
       **agggttaagg gtgttgggga   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 ggatgaaccg tgagcagctg aagaccagaa aagccactat     60**  
       **nactttntgc ttaattcang agcttacang attcttcaaa gagtgngtcc agcatccttt     120**  
       **gaaacatgag ttcttaccag cagaagcaga cctttacccc accacctcag cttcaacagc     180**  
       **agcagggtgaa acaaccatc cagcctccac ctnaggaaat atttgttccc acaaccaagg     240**  
       **agccatgcca ctcaaagggt ccacaacctg naaacacaaa nattccagag ccaggctgta     300**  
       **ccaagggtccc tgagccaggg ctgtaccaan gtccctgagc cagggtgtac caangtcctt     360**  
 50     **gagccaggat gtaccaaggt ccctgancca gggtgtccaa ggtccctgag ccaggctaca     420**  
       **ccaagggcct gngccaggca gcacaaangt 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	gcaatttaaat	gagggcagag	caggaaacat	60
	gcattttcttt	tcattcgaat	cttcagatga	accctgagca	gccgaagacc	agaaaagcca	120
5	tgaagacttt	ctgcttaatt	caggggctta	caggattctt	cagagtgtgt	gtgaacaaaa	180
	gctttatagt	acgtattttt	aggatacaaa	taagagagag	actatggctt	ggggtgagaa	240
	tgtactgatt	acaaggctta	cagacaatta	agacacagaa	acagatggga	agaggggtgnc	300
	cagcatctgg	nggttggctt	ctcaagggtt	tgtctgtgca	ccaaattact	tctgcttggn	360
10	cttctgctga	gctgggcctg	gagtgaacct	tgaaggacat	ggctctggta	cctttgtgta	420
	gcctgncaca	ggaactttgg	tgtatccttg	ctcaggaact	ttgatggcac	ctggctcagg	480
	aaacttgatg	aagccttggt	caagggaact	tgatgcttgc	tggctcaggg	accttggnn	540
	ancctgggct	canggacctt	tgncncaacc	ttggcttcaa	gggaccttg	gnacatcctg	600
15	gcnnagggac	ccttggnncc	aacctgggct	ttnagggacc	ctttggntnc	nanccttggc	660

<210> 97

<211> 441

<212> DNA

20 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

25 <222> (1)...(441)

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

<400> 97

30	gggaccatac	anagtattcc	tctcttcaca	ccaggaccag	ccactgttgc	agcatgagtt	60
	cccagcagca	gaagcagccc	tgcattccac	cccctcagct	tcagcagcag	cagggtgaaac	120
	agccttgcca	gcctccacct	caggaacct	gcattcccaa	aaccaaggag	ccctgccacc	180
	ccaagggtgc	tgagccctgc	caccccaaag	tgcctgagcc	ctgccagccc	aagggtccag	240
35	agccatgcca	ccccaaagggtg	cctgagccct	gcccttcaat	agtcactcca	gcaccagccc	300
	agcagaanac	caagcagaag	taatgtgggt	cacagccatg	cccttgagga	gccggccacc	360
	agatgctgaa	tcccctatcc	cattctgtgt	atgagtccca	tttgccctgc	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	gtattcctct	cttcacacca	ggaccagcca	ctgttgcagc	atgagttccc	agcagcagaa	60
	gcagccctgc	atcccacccc	ctcagcttca	gcagcagcag	gtgaaacagc	cttgccagcc	120
	tccacctcag	gaacctatga	ccccaaaaac	caaggagccc	tgccacccca	aggtgcctga	180
	gccttgccac	cccaaagtgc	ctgagccctg	ccagcccaag	gttccagagc	catgccaccc	240
60	caagggtgct	gagccctgcc	cttcaatagt	cactccagca	ccagccagc	agaanaccaa	300
	gcagaagtaa	tgtgggtccac	agccatgccc	ttgaggagcc	ggccaccana	tgtgtaatcc	360
	cctatcccat	tctgtgtatg	agtcctattt	gccttgcaat	tagcattctg	tctcccccaa	420
	aaaagaatgt	gctatgaagc	tttctttcct	acacactctg	agtctctgaa	tgaagctgaa	480
	ggtcttaant	acaganttag	ttttcagctg	ctcagaattc	tctgaagaaa	agattttaaga	540
65	tgaaaggcaa	atgatttcagc	tccttattac	cccattaaat	tcnctttcaa	ttccaaaaaa	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 caaagaaatt tgacctggac cagttgataa ctcatgtttt     60**  
       **accattttaa aaaatcagtg aaggatttga gctgctcaat tcaggacaaa gcattcgaac     120**  
       **ggtcctgacg ttttgagatc caaagtggca ggaggtctgt gttgtcatgg tgaactggag     180**  
       **tttctcttgt gagagttccc tcatctgaaa tcatgtatct gtctcacaaa tacaagcata     240**  
 20     **agtagaagat ttgttgaaga catagaaccc ttataaagaa ttattaacct ttataaacat     300**  
       **ttaaagtctt gtgagcacct gggaattagt ataataacaa tgttnatatt tttgatttac     360**  
       **atthttgtaag gctataattg tatcttttaa gaaaacatac cttggatttc tatgttgaaa     420**  
       **tggagatttt taagagtttt aaccagctgc tgcagatata ttactcaaaa cagatatagc     480**  
 25     **gtataaagat atagtaaatg catctcctag agtaatatcc acttaacaca ttggaaacta     540**  
       **ttatttttta gatttgaata tnaatgttat tttttaaaca cttgttatga gttacttggg     600**  
       **attacatttt gaaatcagtt cattccatga tgcanattac tgggattaga ttaagaaaga     660**  
       **cggaaaa     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     **gttttgtttg taagatgatc acagtcatgt tacactgatc taaaggacat atatataacc     60**  
       **cttttaaaaa aaaatcactg cctcattctt atttcaagat gaatttctat acagactaga     120**  
       **tgtttttctg aagatcaatt agacattttg aaaatgattt aaagtgtttt ccttaatgtt     180**  
       **ctctgaaaac aagtttcttt ttagtattta accaaaaaag tgcccttttt gtcactggat     240**  
       **tctcctagca ttcattgattt ttttttcata caatgaaatt aaaattgcta aaatcatgga     300**  
 50     **ctggctttctt gggttgattt caggtaagat gtgtttaagg ccagagcttt tctcagtatt     360**  
       **tgattttttt ccccaatatt tgatttttta aaaatataca catnggtgct gcattttatat     420**  
       **ctgctgggtt aaaattctgt catatttcac ttctagcctt ttagttatgg caaatcatat     480**  
       **tttactttta cttaaagcat ttggtnatth ggantatctg gttctannct aaaaaaanta     540**  
 55     **attctatnaa ttgaantttt ggtactcnnc catatttggg tcc     583**  
  
 <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
	gggaaacgca	aggagcagga	aaagaaaaaa	cggcgaactc	gctctgcctg	gttagactct	120
5	ggagtgcactg	ggagtgggct	agaaggggac	cacctgtctg	acacctccac	aacgtcgctg	180
	gagctcgatt	cacggaggca	ttgaaatctt	cagcaganac	cttccaagga	catattgcag	240
	gattctgtaa	tagtgaacat	atggaaaagta	ttagaaatat	ttattgtctg	taaatactgt	300
	aaatgcattg	gaataaaaact	gtctccccc	ttgctctatg	aaactgcaca	ttggtcattg	360
	tgaatatctt	tttttttgcc	aaggctaata	caattattat	tatcacattt	accataattt	420
10	atctttgtcca	ttgatgtatt	tattttgttaa	atgtatcttg	gtgctgctga	atttctatat	480
	ttttgttaca	taatgcnttt	anatatacct	atcaagtttg	ttgataaatg	acncaatgaa	540
	gtgnncnann	ttgngnggtg	aatttaaatga	atgcctaatt	ttattatccc	aa	592

<210> 102

<211> 587

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

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

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

<400> 102

	cgtcctaagc	acttagacta	catcagggaa	gaacacagac	cacatccctg	tcctcatgcg	60
30	gcttatgttt	tctggaagaa	agtggagacc	nagtccttgg	ctttagggct	ccccggctgg	120
	gggctgtgca	ntccggtrag	ggcgggaagg	gaaatgcacc	gctgcatgtg	aacttacagc	180
	ccaggcggat	gccccctccc	ttagcactac	ctggcctcct	gcacccctcc	gcctcatggt	240
	cctcccacct	tcaaanaaatg	aanaacccca	tgggcccagc	cccttgcctt	ggggaaccaa	300
35	ggcagccttc	caaaactcag	gggctgaagc	anactattag	ggcaggggct	gactttgggt	360
	gacactgccc	attccctctc	agggcagctc	angtcacccn	ggnetcttga	accagcctg	420
	ttcctttgaa	aaagggcaaa	actgaaaagg	gcttttctta	naaaaagaaa	aaccagggaa	480
	ctttgccagg	gcttcnntnt	taccaaaacn	ncttctcnng	gatttttaat	ccccattng	540
40	gcctccactt	accnggggcn	atgccccaaa	attaanaatt	tcccatc		587

<210> 103

<211> 496

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

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

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

<400> 103

	anaggactgg	ccctacntgc	tctctctcgt	cctacctatc	aatgcccac	atggcagaac	60
	ctgcanccct	tggncactgc	anatggaaac	ctctcagtg	cttgacatca	ccctaccctt	120
	gcgggtgggtc	tccaccacaa	ccactttgac	tctgtggtcc	ctgnanggtg	gnttctcctg	180
60	actggcagga	tggaccttan	ccnacatata	cctctgttcc	ctctgctnag	anaaagaatt	240
	cccttaacat	gatataatcc	acccatgcaa	ntngctactg	gcccagctac	catttaccat	300
	ttgcctacag	aatttcattc	agtctacact	ttggcattct	ctctggcgat	agagtgtggc	360
	tgggctgacc	gcaaaagggtg	ccttacacac	tggccccac	cctcaaccgt	tgaacatca	420
	gangcttgcc	tcctcctctc	gattnncccc	catgttggat	atcaggggtg	tcnagggatt	480
65	ggaaaagaaa	caaaac					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 tcaateccnnc tctcaccatg atcctccgcc tgcanaaact cctctgccaa      60**  
          **ctatggangt ggtttcnggg gtggctcttg ccaactggga agaagccgtg gtgtctctac      120**  
          **ctgttcaact cngtttgtgt ctgggggatc aactnngggc tatggaagcg gctnaactgt      180**  
          **tgttttggtg gaagggctgg taattggctt tgggaagtng cttatngaag ttggcctngg      240**  
 20      **gaagttgcta ttgaaagtng ccntggaagt ngntttggtg gggggttttg ctggtggcct      300**  
          **ttgttnaatt tgggtgcttt gtnaatggcg gccccctcnc ctgggcaatg aaaaaaatca      360**  
          **ccnatgcngn aaacctcnac nnaacagcct gggcttccct cacctcgaaa aaagttgctc      420**  
          **cccccccaaa aaaggncaan cccctcaann tgggaangttg aaaaaatcct cgaatgggga      480**  
 25      **nccnnaaaac aaaaancccc ccntttcccn gnaanggggg aaataccncc cccccactta      540**  
          **cnaaaaccct tntaaaaaac cccccgggaa aaaaa      575**  
  
 <210> 105  
 <211> 619  
 30 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*  
  
 <220>  
 35 <221> característica\_misc  
 <222> (1)...(619)  
 <223> n = A,T,C o G  
  
 40 <400> 105  
          **cactagtagg atagaaacac tgtgtcccga gagtaaggag agaagctact attgattaga      60**  
          **gcctaaccce ggttaactgc aagaagaggg gggatacttt cagctttcca tgtaactgta      120**  
 45      **tgcataaagc caatgtagtc cagtttctaa gatcatgttc caagctaact gaatcccact      180**  
          **tcaatacaca ctcatgaact cctgatggaa caataacagg cccaagcctg tggatatgatg      240**  
          **tgcacacttg ctagactcan aaaaaatact actctcataa atgggtggga gtattttggt      300**  
          **gacaacctac tttgcttggc tgagtgaagg aatgatattc atatattcat ttattccatg      360**  
          **gacatttagt tagtgctttt tatataccag gcatgatgct gagtgacact cttgtgtata      420**  
 50      **tttccaaatt tttgtacagt cgctgcacat atttgaaatc atatattaag acttccaaaa      480**  
          **aatgaagtcc ctggtttttc atggcaactt gatcagtaaa ggattcncct ctggttggtgta      540**  
          **cttaaaacat ctactatatn gttnanatga aatteccttt ccccnccctc cgaaaaaana      600**  
          **aagtgggtggg gaaaaaaaa      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	ttcatttgc	ntggaagtgt	nnatctctaa	cagtggacaa	agttcccngt	60
	gccttaaact	ctgtnacact	tttgggaant	gaaaanttng	tantatgata	ggttattctg	120
5	angtanagat	gttctggata	ccattanatn	tgccccngt	gtcagagget	catattgtgt	180
	tatgtaaagt	gtatntcatt	cgctactatn	antcaattng	aaatanggtc	tttgggttat	240
	gaatantnng	cagcncanct	nanangctgt	ctgtngtatt	cattgtggtc	atagcacctc	300
	acancattgt	aacctcnatc	nagttagaca	nactagnaana	ttcctagtga	tggtcanga	360
	ttccaaatgg	ntcatntcn	aatgttttaa	agttanttaa	gtgtaagaaa	tacagactgg	420
10	atgttccacc	aactagtacc	tgtaatgacn	ggcctgtccc	aacacatctc	ccttttccat	480
	gactgtggta	ncccgcatcg	gaaaaa				506

<210> 107

15 <211> 452

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

20 <220>

<221> característica\_misc

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

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

25

<400> 107

	gttgagtctg	tactaaacag	taagatatct	caatgaacca	taaattcaac	tttgtaaaaa	60
	tcttttgaag	catagataat	attgtttggt	aaatgtttct	tttgtttggg	aaatgtttct	120
30	tttaaagacc	ctcctattct	ataaaaactct	gcatgtagag	gcttggtttac	ctttctctct	180
	ctaagggttta	caataggagt	gggtgatttga	aaaatataaaa	attatgagat	tggttttctc	240
	gtggcataaaa	ttgcatcact	gtatcatttt	cttttttaac	cggttaagant	ttcagtttgt	300
	tggaagtaaa	ctgtganaac	ccagtttccc	gtccatctcc	cttagggact	acccatagaa	360
35	catgaaaagg	tccccacnga	agcaagaaga	taagtctttc	atggctgctg	gttgcttaaa	420
	ccactttaaa	acccaaaaaat	tccccttggg	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	cttaattagt	tnttattttat	ntattaaatt	ttattgcatg	tcctggcaaa	60
	caaaaagaga	ttgtagattg	gcttctggct	ccccaaaagc	ccataacaga	aagtaccaca	120
55	agaccncaac	tgaagcttaa	aaaatctatc	acatgtataa	tacctttnga	agaacattaa	180
	tanagcatat	aaaactttta	acatntgctt	aatgttgtnc	aattataaaa	ntaatngaaa	240
	aaaatgtccc	tttaacatnc	aatatccac	atagtgttat	ttnaggggat	taccnngnaa	300
	naaaaaaagg	gtagaaggga	tttaatgaaa	actctgcttn	ccatttctgt	ttanaaacgt	360
	ctccagaaca	aaaacttntc	aantctttca	gctaaccgca	tttgagctna	ggccactcaa	420
60	aaactccatt	agnccactt	tctaanggtc	tctanagctt	actaancctt	ttgaccctt	480
	accctggnta	ctcctgccct	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
      ttgatcttt tcaaagagct gaagaaaaca aatgatggca acatcttctt ttccctgtg      120
      ggcattctga ctgcaattgg catggctctc ctggggaccc gaggagccac cgcttcccag      180
10     ttggaggagg tgtttcactc tgaaaaagag acgaagagct caagaataaa ggctgaagaa      240
      aaagaggtga ttgagaacac agaagcagta catcaacaat tccaaaagtt ttgactgaa      300
      ataagcaaac tcactaatga ttatgaactg aacataacca acaggctgtt tggagaaaaa      360
      acatacctct tccttcaaaa atacttagat tatgttgaaa aatattatca tgcattctctg      420
      gaacctgttg attttgtaaa tgcagccgat gaaagtcgaa agaagattaa ttcttgggtt      480
15     gaaagcaaaa caaatgaaaa aatcaaggac ttgttcccag atggctctat tagtagctct      540
      accaagctgg tgctggtgaa catggtttat tttaaagggc aatgggacag ggagtttaag      600
      aaagaaaata ctaaggaaga gaaattttgg atgaataaga gcacaagtaa atctgtacag      660
      atgatgacac agagccattc ctttagcttc actttcctgg aggacttgca ggccaaaatt      720
      ctagggattc catataaaaa caacgaccta agcatgtttg tgcttctgcc caacgacatc      780
20     gatggcctgg agaagataat agataaaata agtcctgaga aattggtaga gtggactagt      840
      ccagggcata tggaagaaaag aaaggtgaat ctgcacttgc cccggtttga ggtggaggac      900
      agttacgac tagagggcgg cctggctgcc atggggatgg gcgatgcctt cagtgaacac      960
      aaagccgact actcggaat gtcgtcaggc tccgggttgt acgcccagaa gttcctgcac      1020
25     agttcctttg tggcagtaac tgaggaaggg accgaggctg cagctgccac tggcattggc      1080
      tttactgtca catccgcccc aggtcatgaa aatgttccact gcaatcatcc ctctctgttc      1140
      ttcattcaggc acaatgaatc caacagcatc ctcttcttcg gcagattttc ttctccttaa      1200
      gatgatcggt gccatggcat tgctgctttt agcaaaaaaac aactaccagt gttactcata      1260
      tgattatgaa aatcgtccat tctttttaa atgggtctcac ttgcattt      1308

```

<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
      20          25          30
45     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
50     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  
 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  
 Leu Glu Asp Leu Gln Ala Lys Ile Leu Gly Ile Pro Tyr Lys Asn Asn  
 225 230 235 240  
 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  
 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  
 Met Gly Asp Ala Phe Ser Glu His Lys Ala Asp Tyr Ser Gly Met Ser  
 305 310 315 320  
 Ser Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Gln Lys Phe Leu His Ser Ser Phe Val  
 325 330 335  
 Ala Val Thr Glu Glu Gly Thr Glu 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  
 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> *Homo sapien*  
 <400> 111

45 ggagaactat aaattaagga tcccagctac ttaattgact tatgcttcc agttcgttgc 60  
 ccagccacca ccgtctctcc aaaaaccgga ggtctcgcta aaatcatcat ggattcactt 120  
 ggcgccgtca gcactcgact tgggtttgat cttttcaaag agctgaagaa aacaaatgat 180  
 ggcaacatct tcttttcccc tgtgggcatc ttgactgcaa ttggcatggg cctcctgggg 240  
 acccgaggag ccaccgcttc ccagttggag gaggtgtttc actctgaaaa agagacgaag 300  
 50 agctcaagaa taaaggctga agaaaaagag gtggtagaa taaaggctga aggaaaagag 360  
 attgagaaca cagaagcagt acatcaacaa ttccaaaagt ttttgactga aataagcaaa 420  
 ctactaatg attatgaact gaacataacc aacaggctgt ttggagaaaa aacatacctc 480  
 ttccttcaaa aatacttaga ttatgttgaa aaatattatc atgcatctct ggaacctgtt 540  
 55 gatthttgtaa atgcagccga tgaaagtcga aagaagatta attcctgggt tgaaagcaaa 600  
 acaaatgaaa aaatcaagga cttgttccca gatggctcta ttagtagctc taccaagctg 660  
 gtgctggtga acatgggttta ttttaagggt caatgggaca gggagtttaa gaaagaaaat 720  
 actaaggaag agaaattttg gatgaataag agcacaagta aatctgtaca gatgatgaca 780  
 cagagccatt ccttttagctt cacttttcctg gaggacttgc aggccaaaat tctagggatt 840  
 60 ccatataaaa acaacgacct aagcatgttt gtgcttctgc ccaacgacat cgatggcctg 900  
 gagaagataa tagataaaat aagtcctgag aaattggtag agtggactag tccagggcat 960  
 atggaagaaa gaaagggtgaa tctgcacttg ccccggtttg aggtggagga cagttacgat 1020  
 ctagaggcgg tcttggtctgc catggggatg ggcgatgcct tcagttagca caaagccgac 1080  
 65 tactcgggaa tgcgtcagg ctccgggttg tacgccaga agttcctgca cagttccttt 1140  
 gtggcagtaa ctgaggaagg caccgaggct gcagctgcc ctggcatagg ctttactgtc 1200

# ES 2 308 976 T3

```

acatccgccc caggatcatga aaatgttcac tgcaatcacc ccttctctgtt cttcatcagg      1260
cacaatgaat ccaacagcat cctcttcttc ggcagatttt cttctcctta agatgatcgt      1320
tgccatggca ttgctgcttt tagcaaaaaa caactaccag tggtactcat atgattatga      1380
aaatcgctcca ttctttttaa tggtgggtca cttgcattt      1419

```

<210> 112

<211> 400

<212> PRT

<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			
	Tyr	Leu	Asp	Tyr	Val	Glu	Lys	Tyr	Tyr	His	Ala	Ser	Leu	Glu	Pro	Val
35		130				135					140					
	Asp	Phe	Val	Asn	Ala	Ala	Asp	Glu	Ser	Arg	Lys	Lys	Ile	Asn	Ser	Trp
	145				150						155					160
	Val	Glu	Ser	Lys	Thr	Asn	Glu	Lys	Ile	Lys	Asp	Leu	Phe	Pro	Asp	Gly
40				165					170						175	
	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Leu	Val	Leu	Val	Asn	Met	Val	Tyr	Phe
				180					185					190		
	Lys	Gly	Gln	Trp	Asp	Arg	Glu	Phe	Lys	Lys	Glu	Asn	Thr	Lys	Glu	Glu
			195				200						205			
45	Lys	Phe	Trp	Met	Asn	Lys	Ser	Thr	Ser	Lys	Ser	Val	Gln	Met	Met	Thr
			210			215						220				
	Gln	Ser	His	Ser	Phe	Ser	Phe	Thr	Phe	Leu	Glu	Asp	Leu	Gln	Ala	Lys
	225				230						235					240
50	Ile	Leu	Gly	Ile	Pro	Tyr	Lys	Asn	Asn	Asp	Leu	Ser	Met	Phe	Val	Leu
				245					250						255	
	Leu	Pro	Asn	Asp	Ile	Asp	Gly	Leu	Glu	Lys	Ile	Ile	Asp	Lys	Ile	Ser
			260						265					270		
55	Pro	Glu	Lys	Leu	Val	Glu	Trp	Thr	Ser	Pro	Gly	His	Met	Glu	Glu	Arg
			275					280					285			
	Lys	Val	Asn	Leu	His	Leu	Pro	Arg	Phe	Glu	Val	Glu	Asp	Ser	Tyr	Asp
			290			295						300				
60	Leu	Glu	Ala	Val	Leu	Ala	Ala	Met	Gly	Met	Gly	Asp	Ala	Phe	Ser	Glu
	305				310						315					320
	His	Lys	Ala	Asp	Tyr	Ser	Gly	Met	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ala
				325					330						335	
65	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

<210> 113

<211> 957

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 113

ctcgaccttc tctgcacagc ggatgaaccc tgagcagctg aagaccagaa aagccactat 60  
 gactttctgc ttaattcagg agcttacagg attcttcaaa gagtgtgtcc agcatecttt 120  
 gaaacatgag ttcttaccag cagaagcaga cctttacccc accacctcag cttcaacagc 180  
 20 agcagggtgaa acaacccagc cagcctccac ctcaggaaat atttggtccc acaaccaagg 240  
 agccatgccca ctcaaagggt ccacaacctg gaaacacaaa gattccagag ccaggctgta 300  
 ccaagggtccc tgagccaggc tgtaccaagg tccctgagcc aggttggtacc aaggteccctg 360  
 agccaggatg taccaaggtc cctgagccag gttgtacca ggtccctgag ccaggctaca 420  
 ccaagggtccc tgagccaggc agcatcaagg tccctgacca aggttctatc aagtttccctg 480  
 25 agccagggtgc catcaaagtt cctgagcaag gatacaccaa agttcctgtg ccaggctaca 540  
 caaagggtacc agagccatgt ccttcaacgg tcactccagg cccagctcag cagaagacca 600  
 agcagaagta atttggtgca cagacaagcc cttgagaagc caaccaccag atgctggaca 660  
 cctctcttccc atctgtttct gtgtcttaat tgtctgtaga ccttgtaatc agtacattct 720  
 30 caccccaagc catagtctct ctcttatttg taccctaaaa atacggtact ataaagcttt 780  
 tggttcacaca cactctgaag aatcctgtaa gccctgaat taagcagaaa gtcttcatgg 840  
 cttttctgggt cttcggtgc tcagggttca tctgaagatt cgaatgaaaa gaaatgcatg 900  
 tttctgctc tgccctcatt aaattgcttt taattccaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 957

<210> 114

<211> 161

<212> PRT

<213> *Homo sapien*

<400> 114

Met Ser Ser Tyr Gln Gln Lys Gln Thr Phe Thr Pro Pro Pro Gln Leu  
 1 5 10 15  
 45 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  
 50 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  
 Cys Pro Ser Thr Val Thr Pro Gly Pro Ala Gln Gln Lys Thr Lys Gln  
 65 145 150 155 160  
 Lys

# 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  
  
 <400> 115  
 15  
  
 cattggtnct ttcatttgc tntggaagtgt nnatctctaa cagtggacaa agttcccngt 60  
 gccttaaact ctgtnacact tttgggaant gaaaanttng tantatgata ggttattctg 120  
 angtanagat gttctggata ccattanatn tgccccnngt gtcagaggct catattgtgt 180  
 20 tatgtaaatg gtatntcatt cgctactatn antcaattng aaatanggtc tttgggttat 240  
 gaatanntng cagcncanct nanangctgt ctgtngtatt cattgtggtc atagcacctc 300  
 acancattgt aacctcnatc nagtgagaca nactagmaan ttcctagtga tggctcanga 360  
 ttccaaatgg nctcatntcn aatgtttaaa agttanttaa gtgtaagaaa tacagactgg 420  
 atgttccacc aactagtacc tgtaatgacn ggctgtcccc aacacatctc ccttttccat 480  
 25 gactgtggta ncccgcatcg gaaaaa 506  
  
  
 <210> 116  
 30 <211> 3079  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*  
  
 <400> 116  
 35  
  
 ggatccccgg gtttccctaaa cccccacag agtcctgccc aggcctaaaga gcaaggaaaa 60  
 ggtcaaagg gagaataaat gctgagttag gaggagctat ggaaggataa acctggcctt 120  
 40 aaagagggtca aagtgggttta tagggggcgc tgagggtctc ccacattctc tggcctaaac 180  
 cttgcaggca gatctgccca gtgggtctct ggatagctgt gccttcccta acaaaaaaat 240  
 tgtgcacaaa aggatgaaac tctattttcc ctctagcaca taaccaagaa tataaggcta 300  
 cagattgcct tcccagagg gaaaacctg cagcaacctg ctgcctggaa aagtgtaga 360  
 gcagatcact ggggaatcgt ttgcccccg ctgatggaca gcttcccca gctccaagg 420  
 45 cagggtgctca gcatgtaccg tactgggatg gttgtcaata ctctgggtcc tgtaagagtc 480  
 ccaggacact gccatgccaa tgccccctca gttcctggca tcctttttgg gctgctcaca 540  
 gccccagcct ctatggtgaa gacatacttg ctagcagcgt caccaacttg ttgccaagag 600  
 atcagtgtct gaaggcaagg ttatttctaa ctgagcagag cctgccagga agaaagcgtt 660  
 50 tgcacccac accactgtgc aggtgtgacc ggtgagctca cagctgcccc ccaggcatgc 720  
 ccagccact taatcatcac agctcgacag ctctctcgcc cagccagtt ctggaaggga 780  
 taaaaaggg catcacctt cctgggtaac agagccacct tctgctcct gctgagctct 840  
 gttctctcca gcacctcca accactagt gcctggttct cttgctccac caggaacaag 900  
 ccaccatgtc tcgccagtca agtgtgtct ccggagcggg gggcagtcgt agcttcagca 960  
 55 ccgctctgc catcacccg tctgtctccc gcaccagctt cacctccgtg tcccggtcg 1020  
 ggggtggcgg tgggtggcgg ttccggcaggg tcagccttgc ggggtgctgt ggagtgggtg 1080  
 gctatggcag ccggagcctc tacaacctgg ggggtccaa gaggatatcc atcagcacta 1140  
 gtggtggcag cttcaggaac cggtttgggt ctggtgctgg aggcggctat ggctttggag 1200  
 60 gtggtgccc tagtggtatt ggtttcggcg ctggagctgg tgggtggctt gggctcgggtg 1260  
 gcggagctgg ctttggaggt ggcttcgggt gccctggctt tctgtctgc cctcctggag 1320  
 gtatccaaga ggtcactgtc aaccagagtc tctgactcc cctcaacctg caaatcgacc 1380  
 ccagcatcca gaggggtgagg accgaggagc gcgagcagat caagaccctc aacaataagt 1440  
 65

# ES 2 308 976 T3

	ttgcctcctt	catcgacaag	gtgcggttcc	tggagcagca	gaacaagggt	ctggaaacaa	1500
	agtggaccct	gctgcaggag	cagggcacca	agactgtgag	gcagaacctg	gagccgttgt	1560
	tcgagcagta	catcaacaac	ctcaggaggg	agctggacag	catcgtgggg	gaacggggcc	1620
5	gcctggactc	agagctgaga	aacatgcagg	acctgggtga	agacttcaag	aacaagtatg	1680
	aggatgaaat	caacaagcgt	accactgctg	agaatgagtt	tgtgatgctg	aagaaggatg	1740
	tagatgctgc	ctacatgaac	aagggtggagc	tggaggccaa	ggttgatgca	ctgatggatg	1800
	agattaactt	catgaagatg	ttctttgatg	cggagctgtc	ccagatgcag	acgcatgtct	1860
	ctgacacctc	agtggtcctc	tccatggaca	acaaccgcaa	cctggacctg	gatagcatca	1920
10	tcgctgaggt	caaggcccag	tatgaggaga	ttgccaaccg	cagccggaca	gaagccgagt	1980
	cctggtatca	gaccaagtat	gaggagctgc	agcagacagc	tggccggcat	ggcgatgacc	2040
	tccgcaacac	caagcatgag	atctctgaga	tgaaccggat	gatccagagg	ctgagagccg	2100
	agattgacaa	tgtaagaaa	cagtgcgcca	atctgcagaa	cgccattgcg	gatgccgagc	2160
15	agcgtgggga	gctggccctc	aaggatgcca	ggaacaagct	ggccgagctg	gaggaggccc	2220
	tgcagaaggc	caagcaggac	atggccccgc	tgctgctgta	gtaccaggag	ctcatgaaca	2280
	ccaagctggc	cctggacgtg	gagatcgcca	cttaccgcaa	gctgctggag	ggcgaggaat	2340
	gcagactcag	tggagaagga	gttggaccag	tcaacatctc	tgttgtcaca	agcagtgttt	2400
	cctctggata	tggcagtggc	agtggctatg	gcggtggcct	cggtggaggt	cttggcggcg	2460
20	gcctcgggtg	aggtcttgcc	ggaggtagca	gtggaagcta	ctactccagc	agcagtgggg	2520
	gtgtcggcct	aggtggtggg	ctcagtgtgg	ggggctctgg	cttcagtgca	agcagttagcc	2580
	gagggctggg	ggtgggcttt	ggcagtggcg	ggggtagcag	ctccagcgtc	aaatttgtct	2640
	ccaccacctc	ctcctcccgg	aagagcttca	agagctaaga	acctgctgca	agtcactgcc	2700
25	ttccaagtgc	agcaacccag	cccatggaga	ttgcctcttc	taggcagttg	ctcaagccat	2760
	gttttatcct	tttctggaga	gtagtctaga	ccaagccaat	tgcagaacca	cattctttgg	2820
	ttcccaggag	agccccattc	ccagccccctg	gtctcccgtg	ccgcagttct	atattctgct	2880
	tcaaatacgc	cttcagggtt	cccacagcat	ggccccctgt	gacacgagaa	cccaaagttt	2940
	tcccaaatac	aaatcatcaa	aacagaatcc	ccaccccaat	cccaaatttt	gttttggttc	3000
30	taactacctc	cagaatgtgt	tcaataaaat	gtttttataat	ataagctggt	gtgcagaatt	3060
	gttttttttt	tctaccccaa					3079

<210> 117

35 <211> 6921

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

40 <400> 117

	gaattctgac	tgtccactca	aaacttctat	tccgatcaaa	gctatctgtg	actacagaca	60
	aattgagata	accatttaca	aagacgatga	atgtgttttg	gcgaataaact	ctcatcgtgc	120
45	taaattggaag	gtcattagtc	ctactgggaa	tgaggctatg	gtcccatctg	tgtgcttcac	180
	cgttctccca	ccaaacaaag	aagcgggtga	ccttgccaac	agaattgagc	aacagtatca	240
	gaatgtcctg	actctttggc	atgagtctca	cataaacatg	aagagtgtag	tatcctggca	300
	ttatctcatc	aatgaaattg	atagaattcg	agctagcaat	gtggcttcaa	taaagacaat	360
50	gctacctggt	gaacatcagc	aagttctaag	taatctacaa	tctcgttttg	aagattttct	420
	ggaagatagc	caggaatccc	aagtcttttc	aggctcagat	ataacacaa	tggaaaagga	480
	ggttaatgta	tgtaagcagt	attatcaaga	acttctttaa	tctgcagaaa	gagaggagca	540
	agaggaatca	gtttataatc	tctacatctc	tgaagttcga	aacattagac	ttcggttaga	600
	gaactgtgaa	gatcggctga	ttagacagat	tcgaactccc	ctggaaagag	atgatttgca	660
55	tgaagtggtg	ttcagaatca	cagaacagga	gaaactaaag	aaagagctgg	aacgacttaa	720
	agatgatttg	ggaacaatca	caaataagtg	tgaggagttt	ttcagtcaag	cagcagcctc	780
	ttcatcagtc	cctaccctac	gatcagagct	taatgtggtc	cttcagaaca	tgaaccaagt	840
	ctattctatg	tcttccactt	acatagataa	gttgaaaact	gttaacttgg	tgttaaaaaa	900
60	cactcaagct	gcagaagccc	tcgtaaaaact	ctatgaaaact	aaactgtgtg	aagaagaagc	960
	agttatagct	gacaagaata	atattgagaa	tctaataagt	actttaaagc	aatggagatc	1020
	tgaagtagat	gaaaagagac	aggtattcca	tgccttagag	gatgagttgc	agaaagctaa	1080
	agccatcagt	gatgaaatgt	ttaaaacgta	taaagaacgg	gaccttgatt	ttgactggca	1140
65	caaagaaaaa	gcagatcaat	tagttgaaag	gtggcaaaat	gttcagtgtg	agattgacaa	1200

# ES 2 308 976 T3

	caggttacgg	gacttagagg	gcattggcaa	atcactgaag	tactacagag	acacttacca	1260
	tccttttagat	gattggatcc	agcagggtga	aactactcag	agaaaagattc	aggaaaatca	1320
	gcctgaaaat	agtaaaaccc	tagccacaca	gttgaatcaa	cagaagatgc	tggtgtccga	1380
5	aatagaaatg	aaacagagca	aaatggacga	gtgtcaaaaa	tatgcagAAC	agtactcagc	1440
	tacagtgaag	gactatgaat	tacaaacaat	gacctaccgg	gccatggtag	attcacaca	1500
	aaaatctcca	gtgaaacgcc	gaagaatgca	gagttcagca	gatctcatta	ttcaagagtt	1560
	catggaccta	aggactcgat	atactgccct	ggtcactctc	atgacacaat	atattaaatt	1620
	tgctggtgat	tcattgaaga	ggctggaaga	ggaggagatt	aaaagggtgta	aggagacttc	1680
10	tgaacatggg	gcatattcag	atctgcttca	gcgtcagaag	gcaacagtgC	ttgagaatag	1740
	caaacttaca	ggaaagataa	gtgagttgga	aagaatggta	gctgaactaa	agaaacaaaa	1800
	gtcccagagta	gaggaagaac	ttccgaaggt	cagggagggt	gcagaaaatg	aattgagaaa	1860
	gcagcagaga	aatgtagaag	atatctctct	gcagaagata	agggctgaaa	gtgaagccaa	1920
15	gcagtaccgc	agggaaacttg	aaaccattgt	gagagagaag	gaagccgctg	aaagagaact	1980
	ggagcggtg	aggcagctca	ccatagaggc	cgaggctaaa	agagctgccg	tggaagagaa	2040
	cctcctgaat	tttcgcaatc	agttggagga	aaacaccttt	accagacgaa	cactggaaga	2100
	tcatcttaaa	agaaaagatt	taagtctcaa	tgatttgag	caacaaaaaa	ataaattaat	2160
	ggaagaatta	agaagaaaga	gagacaatga	ggaagaactc	ttgaagctga	taaagcagat	2220
20	ggaaaaagac	cttgcatttc	agaaacagtg	agcagagaaa	cagttgaaag	aaaagcagaa	2280
	aattgaattg	gaagcaagaa	gaaaaataac	tgaaattcag	tatacatgta	gagaaaaatgc	2340
	attgccagtg	tgtccgatca	cacaggctac	atcatgcagg	gcagtaacgg	gtctccagca	2400
	agaacatgac	aagcagaaag	cagaagaact	caaacagcag	gtagatgaac	taacagctgc	2460
25	caatagaaag	gctgaacaag	acatgagaga	gctgacatat	gaacttaatg	ccctccagct	2520
	tgaaaaaacg	tcatctgagg	aaaaggctcg	tttgctaaaa	gataaactag	atgaaacaaa	2580
	taatacactc	agatgcctta	agttggagct	ggaaagggaag	gatcaggcgg	agaaagggta	2640
	ttctcaacaa	ctcagagagc	ttggtagggca	attgaatcaa	accacagggt	aagctgaaga	2700
	agccatgcaa	gaagctagtg	atctcaagaa	aataaaagcgc	aattatcagt	tagaattaga	2760
30	atctcttaat	catgaaaaag	ggaaactaca	aagagaagta	gacagaatca	caagggcaca	2820
	tgctgtagct	gagaagaata	ttcagcattt	aaattcacaa	attcattctt	ttcgagatga	2880
	gaaagaatta	gaaagactac	aaatctgcca	gagaaaatca	gatcatctaa	agaacaatt	2940
	tgagaaaagc	catgagcagt	tgcttcaaaa	tatcaaagct	gaaaaagaaa	ataatgataa	3000
	aatccaaagg	ctcaatgaag	aattggagaa	aagtaatgag	tgtgcagaga	tgctaaaaca	3060
35	aaaagtagag	gagcttacta	ggcagaataa	tgaaacccaa	ttaatgatgc	agagaattca	3120
	ggcagaatca	gagaatatag	ttttagagaa	acaaactatc	cagcaaagat	gtgaagcaact	3180
	gaaaattcag	gcagatgggt	ttaaagatca	gctacgcagc	acaaatgaac	acttgcataa	3240
	acagacaaaa	acagagcagg	atthttcaaag	aaaaattaaa	tgcttagaag	aagacctggc	3300
40	gaaaagtcaa	aatttggtta	gtgaatttaa	gcaaaagtgt	gaccaacaga	acattatcat	3360
	ccagaatacc	aagaaagaag	ttagaaatct	gaatgcggaa	ctgaatgctt	ccaaagaaga	3420
	gaagcgacgc	ggggagcaga	aagttcagct	acaacaagct	caggtgcaag	agttaaataa	3480
	caggttgaaa	aaagtacaag	acgaattaca	cttaaagacc	atagaggagc	agatgaccca	3540
	cagaaagatg	gttctgtttc	aggaagaatc	tggtaaattc	aaacaatcag	cagaggagtt	3600
45	tcggaagaag	atggaaaaat	taatggagtc	caaagtcac	actgaaaatg	atatttcagg	3660
	cattaggctt	gactttgtgt	ctcttcaaca	agaaaactct	agagcccaag	aaaatgctaa	3720
	gctttgtgaa	acaaacatta	aagaacttga	aagacagctt	caacagtatc	gtgaacaaat	3780
	gcagcaaggg	cagcacatgg	aagcaaatca	ttaccaaaaa	tgtcagaaac	ttgaggatga	3840
50	gctgatagcc	cagaagcgtg	aggttgaaaa	cctgaagcaa	aaaatggacc	aacagatcaa	3900
	agagcatgaa	catcaattag	ttttgctcca	gtgtgaaatt	caaaaaaaga	gcacagccaa	3960
	agactgtacc	ttcaaaccag	atthttgagat	gacagtgaag	gagtgccagc	actctggaga	4020
	gctgtcctct	agaaacactg	gacaccttca	cccaacaccc	agatccccctc	tgthtgagatg	4080
	gactcaagaa	ccacagccat	tggaagagaa	gtggcagcat	cgggttggtg	aacagatacc	4140
55	caaagaagtc	caattccagc	caccaggggc	tccactcgag	aaagagaaaa	gccagcagtg	4200
	ttactctgag	tacttttctc	agacaagcac	cgagttacag	ataacttttg	atgagacaaa	4260
	ccccattaca	agactgtctg	aaattgagaa	gataagagac	caagccctga	acaattctag	4320
	accacctgtt	aggtatcaag	ataacgcag	tgaaatggaa	ctggtgaagg	ttttgacacc	4380
60	cttagagata	gctaagaaca	agcagtatga	tatgcataca	gaagtcacaa	cattaaaaaca	4440
	agaaaagaac	ccagttccca	gtgctgaaga	atggatgctt	gaaggggtgca	gagcatctgg	4500

# ES 2 308 976 T3

	tggactcaag	aaaggggatt	tccttaagaa	gggcttagaa	ccagagacct	tccagaactt	4560
	tgatggatgat	catgcatgtt	cagtcaggga	tgatgaattt	aaattccaag	ggcttaggca	4620
	cactgtgact	gccaggcagt	tggtggaagc	taagcttctg	gacatgagaa	caattgagca	4680
5	gctgcgactc	ggctcttaaga	ctggtgaaga	agttcagaaa	actcttaaca	agtttctgac	4740
	gaaagccacc	tcaattgcag	ggctttacct	agaatctaca	aaagaaaaga	tttcatttgc	4800
	ctcagcggcc	gagagaatca	taatagacaa	aatgggtggct	ttggcatttt	tagaagctca	4860
	ggctgcaaca	ggttttataa	ttgatcccat	ttcaggtcag	acatattctg	ttgaagatgc	4920
	agttctttaa	ggagttgttg	accccgaaat	cagaattagg	cttcttgagg	cagagaaggc	4980
10	agctgtggga	tattcttatt	cttctaagac	attgtcagtg	tttcaagcta	tggaaaatag	5040
	aatgcttgac	agacaaaaag	gtaaaccatat	cttggaagcc	cagattgcca	gtgggggtgt	5100
	cattgaccct	gtgagaggca	ttcgtgttcc	tccagaaatt	gctctgcagc	aggggttgtt	5160
	gaataatgcc	atcttacagt	ttttacatga	gccatccagc	aacacaagag	ttttccctaa	5220
15	tcccaataac	aagcaagctc	tgtattactc	agaattactg	cgaatgtgtg	tatttgatgt	5280
	agagtcccaa	tgctttctgt	ttccatttgg	ggagaggaaac	atttccaatc	tcaatgtcaa	5340
	gaaaacacat	agaatttctg	tagtagatac	taaaacagga	tcagaattga	ccgtgtatga	5400
	ggctttccag	agaaacctga	ttgagaaaag	tatatatctt	gaactttcag	ggcagcaata	5460
	tcagtggaa	gaagctatgt	tttttgaatc	ctatgggcat	tcttctcata	tgctgactga	5520
20	tactaaaaca	ggattacact	tcaatattaa	tgaggctata	gagcagggaa	caattgacaa	5580
	agccttggtc	aaaaagtatc	aggaaggcct	catcacactt	acagaacttg	ctgattcttt	5640
	gctgagccgg	ttagtcccca	agaaagattt	gcacagtcc	gttgccagggt	attggctgac	5700
	tgctagtggg	gaaaggatct	ctgtactaaa	agcctcccg	agaaatttgg	ttgatcggat	5760
25	tactgccctc	cgatgccttg	aagcccaagt	cagtacaggg	ggcataattg	atcctcttac	5820
	tggcaaaaag	taccgggttg	ccgaagcttt	gcatagaggc	ctgggtgatg	aggggtttgc	5880
	ccagcagctg	cgacagtgtg	aattagtaat	cacagggtat	ggccatccca	tactaaciaa	5940
	aatgatgtca	gtggtggaag	ctgtgaatgc	aaatattata	aataaggaaa	tgggaatccg	6000
	atgtttggaa	tttcagtact	tgacaggagg	gttgatagag	ccacagggtc	actctcggtt	6060
30	atcaatagaa	gaggctctcc	aagtaggtat	tatagatgtc	ctcattgcca	caaaactcaa	6120
	agatcaaaa	tcatatgtca	gaaatataat	atgccctcag	acaaaaagaa	agttgacata	6180
	taaagaagcc	ttagaaaaag	ctgattttga	tttccacaca	ggacttaaac	tgtagaagt	6240
	atctgagccc	ctgatgacag	gaatttctag	cctctactat	tcttctaat	gggacatgtt	6300
35	taaataactg	tgcaaggggt	gatgcaggct	ggttcatgcc	actttttcag	agtatgatga	6360
	tatcggctac	atatgcagtc	tgtgaattat	gtaacatact	ctatttcttg	agggctgcaa	6420
	attgctaagt	gctcaaaaata	gagtaagttt	taaattgaaa	attacataag	atttaatgcc	6480
	cttcaaatgg	tttcatttag	ccttgagaat	ggttttttga	aacttggcca	cactaaaatg	6540
	tttttttttt	tttacgtaga	atgtgggata	aacttgatga	actccaagtt	cacagtgtca	6600
40	tttcttcaga	actccccctc	attgaatagt	gatcatttat	taaatgataa	attgcactcg	6660
	ctgaaagagc	acgtcatgaa	gcaccatgga	atcaaagaga	aagatataaa	ttcgttccca	6720
	cagccttcaa	gctgcagtg	tttagattgc	ttcaaaaaat	gaaaaagttt	tgcttttttc	6780
	gatatagtga	ccttctttgc	atattaaaat	gtttaccaca	atgtcccatt	tctagttaag	6840
	tcttcgcact	tgaaagctaa	cattatgaat	attatgtgtt	ggaggagggg	aaggattttc	6900
45	ttcattctgt	gtattttccg	g				6921

<210> 118

<211> 946

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 118

	cttctgactg	ggctcaggct	gacaggtaga	gctcaccatg	gcttcttgtg	tccttgtecc	60
	ctccccatca	cagctgtggg	gcagtcacc	gtctccagtg	gctatggcgg	tgccagtggt	120
60	gtcggcagtg	gcttaggcct	gggtggagga	agcagctact	cctatggcag	tggtcttggc	180
	gttgagggtg	gcttcagttc	cagcagtggc	agagccattg	gggggtggcct	cagctctgtt	240
	ggaggcggca	gttccaccat	caagtacacc	accacctcct	cctccagcag	gaagagctat	300
	aagcactaaa	gtgcgtctgc	tagctctcgg	tcccacagtc	ctcaggcccc	tctctggctg	360
65	cagagccctc	tcctcagggt	gcctgtcctc	tcctggcctc	cagtcctccc	tgctgtccca	420

# ES 2 308 976 T3

	ggtagagctg	gggatgaatg	cttagtgccc	tcacttcttc	tctctctctc	tataccatct	480
	gagcaccat	tgctcaccat	cagatcaacc	tctgatttta	catcatgatg	taatcaccac	540
	tggagcttca	ctgttactaa	attattaatt	tcttgccctc	agtgttctat	ctctgaggct	600
5	gagcattata	agaaaatgac	ctctgctcct	tttcattgca	gaaaattgcc	aggggcttat	660
	ttcagaacaa	cttccactta	ctttccactg	gctctcaaac	tctctaactt	ataagtgttg	720
	tgaaccccca	cccaggcagt	atccatgaaa	gcacaagtga	ctagtcctat	gatgtacaaa	780
	gcctgtatct	ctgtgatgat	ttctgtgctc	ttcactgttt	gcaattgcta	aataaagcag	840
	atttataata	catatattct	tttacttttg	cttgctttgg	ggccaaagtt	ttgggcttaa	900
10	acttttttat	ctgataagtg	aatagttgtt	tttaaaagat	aatcta		946

<210> 119  
 <211> 8948  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*  
 <400> 119

	tcaacagccc	ctgctccttg	ggccccctcca	tgccatgccg	taatctctcc	cacccgacca	60
	acaccaaac	ccagctccga	cgcagctcct	ctgcgccctt	gccgccctcc	gagccacagc	120
25	tttctctccg	ctcctgcccc	cggcccgctc	ccgtctccgc	gctcgcagcg	gcctcgggag	180
	ggcccaggta	gcgagcagcg	acctcgcgag	ccttcgcgac	tcccgcccg	ttccccggcc	240
	gtccgcctat	ccttggtccc	ctccgctttc	tccgcgcgg	cccgcctcgc	ttatgcctcg	300
	gcgctgagcc	gctctcccga	ttgcccgccg	acatgagctg	caacggaggc	tcccacccgc	360
	ggatcaaac	tctgggccc	atgatccgcg	ccgagctctg	cccggacctg	cgctacgagg	420
30	tgaccagcgg	cggcgggggc	accagcagga	tgtactattc	tccggcgccg	gtgatcaccg	480
	accagaactc	ggacggctac	tgtcaaaccg	gcacgatgtc	caggcaccag	aaccagaaca	540
	ccatccagga	gctgctgcag	aactgctccg	actgcttgat	gcgagcagag	ctcatcgtgc	600
	agcctgaatt	gaagtatgga	gatggaatac	aactgactcg	gagtcgagaa	ttggatgagt	660
	gttttgccca	ggccaatgac	caaattgaaa	tctcgcagac	cttgatcaga	gagatgcggc	720
35	agatgggcca	gocctgtgat	gcttaccaga	aaaggcttct	tcagctccaa	gagcaaatgc	780
	gagcccttta	taaagccatc	agtgctccctc	gagtcgcgag	ggccagctcc	aagggtggtg	840
	gaggctacac	ttgtcagagt	ggctctggct	gggatgagtt	caccaaaccat	gtcaccagtg	900
	aatgtttggg	gtggatgagg	cagcaaaggg	cggagatgga	catggtggcc	tggggtgtgg	960
40	acctggcctc	agtggagcag	cacattaaca	gccaccgggg	catccacaac	tccatcggcg	1020
	actatcgctg	gcagctggac	aaaatcaaag	ccgacctgcg	cgagaaatct	gcgatctacc	1080
	agttggagga	ggagtatgaa	aacctgctga	aagcgtcctt	tgagaggatg	gatcacctgc	1140
	gacagctgca	gaacatcatt	caggccacgt	ccaggagat	catgtggatc	aatgactgcg	1200
	aggaggagga	gctgctgtac	gactggagcg	acaagaacac	caacatcgct	cagaaacagg	1260
45	aggccttctc	catacgcatg	agtcaactgg	aagttaaaga	aaaagagctc	aataagctga	1320
	aacaagaaag	tgaccaactt	gtcctcaatc	agcatccagc	ttcagacaaa	attgaggcct	1380
	atatggacac	tctgcagacg	cagtggagtt	ggattcttca	gatcaccaag	tgcattgatg	1440
	ttcatctgaa	agaaaatgct	gcctactttc	agttttttga	agaggcgag	tctactgaag	1500
50	catacctgaa	ggggctccag	gactccatca	ggaagaagta	cccctgcgac	aagaacatgc	1560
	ccctgcagca	cctgctggaa	cagatcaagg	agctggagaa	agaacgagag	aaaatccttg	1620
	aatacaagcg	tcagggtgcag	aacttggtaa	acaagtctaa	gaagattgta	cagctgaagc	1680
	ctcgttaaccc	agactacaga	agcaataaac	ccattattct	cagagctctc	tgtgactaca	1740
	aacaagatca	gaaaatcgctg	cataaggggg	atgagtgtat	cctgaaggac	aacaacgagc	1800
55	gcagcaagtg	gtacgtgacg	ggccccgggag	gcgttgacat	gcttgttccc	tctgtggggc	1860
	tgatcatccc	tcctccgaac	ccactggccg	tggacctctc	ttgcaagatt	gagcagtact	1920
	acgaagccat	cttggctctg	tggaaaccagc	tctacatcaa	catgaagagc	ctgggtgtcct	1980
	ggcactactg	catgattgac	atagagaaga	tcagggccat	gacaatcgcc	aagctgaaaa	2040
60	caatgcggca	ggaagattac	atgaagacga	tagccgacct	tgagttacat	taccaagagt	2100
	tcacagaaaa	tagccaaggc	tcagagatgt	ttggagatga	tgacaagcgg	aaaatacagt	2160
	ctcagttcac	cgatgcccag	aagcattacc	agaccctggt	cattcagctc	cctggctatc	2220
	cccagcacca	gacagtgacc	acaactgaaa	tcactcatca	tggaacctgc	caagatgtca	2280
65	accataataa	agtaattgaa	accaacagag	aaaatgacaa	gcaagaaaca	tggatgctga	2340

# ES 2 308 976 T3

	tggagctgca	gaagattcgc	aggcagatag	agcactgcga	gggcaggatg	actctcaaaa	2400
	acctccctct	agcagaccag	gggtcttctc	accacatcac	agtgaaaatt	aacgagctta	2460
	agagtgtgca	gaatgattca	caagcaattg	ctgaggttct	caaccagctt	aaagatatgc	2520
5	ttgccaactt	cagaggttct	gaaaagtact	gctattttaca	gaatgaagta	tttggactat	2580
	ttcagaaaact	ggaaaatatc	aatggtgtta	cagatggcta	cttaaatagc	ttatgcacag	2640
	taagggcact	gctccaggct	attctccaaa	cagaagacat	gttaaagggt	tatgaagcca	2700
	ggctcactga	ggaggaaaact	gtctgcctgg	acctggataa	agtggaaagct	taccgctgtg	2760
	gactgaagaa	aataaaaaaat	gacttgaact	tgaagaagtc	gttgttggcc	actatgaaga	2820
10	cagaactaca	gaaagcccag	cagatccact	ctcagacttc	acagcagtat	ccactttatg	2880
	atctggactt	gggcaagttc	ggtgaaaaag	tcacacagct	gacagaccgc	tggcaaaagga	2940
	tagataaaca	gatcgacttt	agattatggg	acctggagaa	acaaatcaag	caattgagga	3000
	attatcgtga	taactatcag	gctttctgca	agtggctcta	tgatcgtaaa	cgccgccagg	3060
15	attccttaga	atccatgaaa	tttggagatt	ccaacacagt	catgcggttt	ttgaatgagc	3120
	agaagaactt	gcacagtga	atatctggca	aacgagacaa	atcagaggaa	gtacaaaaaa	3180
	ttgctgaact	ttgcgccaat	tcaattaagg	attatgagct	ccagctggcc	tcatacacct	3240
	caggactgga	aactctgctg	aacataccta	tcaagaggac	catgattcag	cccccttctg	3300
	gggtgattct	gcaagaggct	gcagatgttc	atgctcggta	cattgaacta	cttacaagat	3360
20	ctggagacta	ttacaggttc	ttaaagtgaga	tgctgaagag	tttggaaagat	ctgaagctga	3420
	aaaataccaa	gatcgaagtt	ttggaagagg	agctcagact	ggcccagagat	gccaactcgg	3480
	aaaactgtaa	taagaacaaa	ttcctggatc	agaacctgca	gaaataccag	gcagagtgtt	3540
	cccagttcaa	agcgaagctt	gcgagcctgg	aggagctgaa	gagacaggct	gagctggatg	3600
	ggaagtcggc	taagcaaaat	ctagacaagt	gctacggcca	aataaaaagaa	ctcaatgaga	3660
25	agatcacccg	actgacttat	gagattgaag	atgaaaagag	aagaagaaaa	tctgtggaag	3720
	acagatttga	ccaacagaag	aatgactatg	accaactgca	gaaagcaagg	caatgtgaaa	3780
	aggagaacct	tggttggcag	aaattagagt	ctgagaaagc	catcaaggag	aaggagtacg	3840
	agattgaaag	gttgaggggt	ctactgcagg	aagaaggcac	ccggaagaga	gaatatgaaa	3900
30	atgagctggc	aaaggttaaga	aaccactata	atgaggagat	gagtaattta	aggaacaagt	3960
	atgaaacaga	gattaacatt	acgaagacca	ccatcaagga	gatatccatg	caaaaagagg	4020
	atgattccaa	aaatcttaga	aaccagcttg	atagactttc	aagggaaaaat	cgagatctga	4080
	aggatgaaat	tgtcaggctc	aatgacagca	tcttgaggc	cactgagcag	cgaaggcgag	4140
	ctgaagaaaa	cgccttcag	caaaaggcct	tgggctctga	gataatgcag	aagaagcagc	4200
35	atctggagat	agaactgaag	caggctcatgc	agcagcgctc	tgaggacaat	gcccggcaca	4260
	agcagtcctt	ggaggaggct	gccaaagacca	ttcaggacaa	aaataaggag	atcgagagac	4320
	tcaaagctga	gtttcaggag	gaggccaagc	gccgctggga	atatgaaaat	gaactgagta	4380
	aggtaagaaa	caattatgat	gaggagatca	ttagcttaaa	aaatcagttt	gagaccgaga	4440
40	tcaacatcac	caagaccacc	atccaccagc	tcaccatgca	gaaggaagag	gataccagtg	4500
	gctaccgggc	tcagatagac	aatctcacc	gagaaaacag	gagcttatct	gaagaaataa	4560
	agaggctgaa	gaacactcta	accagacca	cagagaatct	caggaggggtg	gaagaagaca	4620
	tccaacagca	aaaggccact	ggctctgagg	tgtctcagag	gaaacagcag	ctggagggtt	4680
	agctgagaca	agtcactcag	atgcgaacag	aggagagcgt	aagatataag	caatctcttg	4740
45	atgatgctgc	caaaaccatc	caggataaaa	acaaggagat	agaaagggtta	aaacaactga	4800
	tcgacaaaga	aacaaatgac	cggaaatgcc	tggaaagatga	aaacgcgaga	ttacaaaggg	4860
	tccagtatga	cctgcagaaa	gcaaacagta	gtgcgacgga	gacaataaac	aaactgaagg	4920
	ttcaggagca	agaactgaca	cgcttgagga	tcgactatga	aagggtttcc	caggagagga	4980
	ctgtgaagga	ccaggatatc	acgcgggttc	agaactctct	gaaagagctg	cagctgcaga	5040
50	agcagaaggt	ggaagaggag	ctgaatcggc	tgaagaggac	cgcgtcagaa	gactcctgca	5100
	agaggaagaa	gctggaggaa	gagctggaag	gcatgaggag	gtcgctgaag	gagcaagcca	5160
	tcaaaatcac	caacctgacc	cagcagctgg	agcaggcatc	cattgttaag	aagaggagt	5220
	aggatgacct	ccggcagcag	agggacgtgc	tggatggcca	cctgagggga	aagcagagga	5280
55	cccaggaaga	gctgaggagg	ctctcttctg	aggtcgaggc	cctgaggcgg	cagttactcc	5340
	aggaacagga	aagtgtcaaa	caagctcact	tgaggaatga	gcatttccag	aaggcgatag	5400
	aagataaaa	cagaagctta	aatgaaagca	aaatagaaat	tgagaggctg	cagtctctca	5460
	cagagaacct	gaccaaggag	cacttgatgt	tagaagaaga	actgcggaac	ctgaggctgg	5520
	agtacgatga	cctgaggaga	ggacgaagcg	aagcggacag	tgataaaaaat	gcaaccatct	5580
60	tggaaactaag	gagccagctg	cagatcagca	acaaccggac	cctggaaactg	caggggctga	5640

# ES 2 308 976 T3

	ttaatgattt	acagagagag	agggaaaatt	tgagacagga	aattgagaaa	ttccaaaagc	5700
	aggctttaga	ggcatcta	aggattcagg	aatcaaagaa	tcagtgtact	caggtgggtac	5760
	aggaaagaga	gagccttctg	gtgaaaatca	aagtccctgga	gcaagacaag	gcaaggctgc	5820
5	agaggctgga	ggatgagctg	aatcgtgcaa	aatcaactct	agaggcagaa	accagggtga	5880
	aacagcgcct	ggagtgtgag	aaacagcaaa	ttcagaatga	cctgaatcag	tggaagactc	5940
	aatattcccc	caaggaggag	gctattagga	agatagaatc	ggaaagagaa	aagagtgaga	6000
	gagagaagaa	cagtcttagg	agtgagatcg	aaagactcca	agcagagatc	aagagaattg	6060
10	aagagagggtg	caggcgtaag	ctggaggatt	ctaccaggga	gacacagtca	cagttagaaa	6120
	cagaacgctc	ccgatatcag	agggagattg	ataaactcag	acagcgccca	tatgggtccc	6180
	atcgagagac	ccagactgag	tgtgagtggg	ccgttgacac	ctccaagctg	gtgtttgatg	6240
	ggctgaggaa	gaagggtgaca	gcaatgcagc	tctatgagtg	tcagctgatc	gacaaaacaa	6300
	ccttggaacaa	actattgaag	gggaagaagt	cagtgggaaga	agttgcttct	gaaatccagc	6360
15	cattccttcg	gggtgcagga	tctatcgctg	gagcatctgc	ttctcctaag	gaaaaatact	6420
	ctttggtaga	ggccaagaga	aagaaattaa	tcagcccaga	atccacagtc	atgcttctgg	6480
	aggcccaggc	agctacaggt	ggtataattg	atccccatcg	gaatgagaag	ctgactgtcg	6540
	acagtgccat	agctcgggac	ctcattgact	tcgatgaccg	tcagcagata	tatgcagcag	6600
	aaaaagctat	cactggtttt	gatgatccat	tttcaggcaa	gacagtatct	gtttcagaag	6660
20	ccatcaagaa	aaatttgatt	gatagagaaa	ccggaatgcg	cctgctggaa	gccagatttg	6720
	cttcaggggg	tgtagtagac	cctgtgaaca	gtgtcttttt	gccaaaagat	gtcgcttggg	6780
	cccgggggct	gattgataga	gatttgtatc	gatccctgaa	tgatccccga	gatagtcaga	6840
	aaaactttgt	ggatccagtc	acccaaaaga	aggtcagtta	cgtgcagctg	aaggaaacgt	6900
25	gcagaatcga	accacatact	ggtctgctct	tgctttcagt	acagaagaga	agcatgtcct	6960
	tccaaggaat	cagacaacct	gtgaccgtca	ctgagctagt	agattctggg	atattgagac	7020
	cgtccactgt	caatgaactg	gaatctggtc	agatttctta	tgacgaggtt	ggtgagagaa	7080
	ttaaggactt	cctccagggt	tcaagctgca	tagcaggcat	atacaatgag	accacaaaac	7140
	agaagcttgg	catttatgag	gccatgaaaa	ttggcttagt	ccgacctggg	actgctctgg	7200
30	agttgctgga	agcccaagca	gctactggct	ttatagtggg	tctgtttagc	aacttgaggt	7260
	taccagtggg	ggaagcctac	aagagaggtc	tggtgggcat	tgagttcaaa	gagaagctcc	7320
	tgtctgcaga	acgagctgtc	actgggtata	atgatcctga	aacaggaaac	atcatctctt	7380
	tgttccaagc	catgaataag	gaactcatcg	aaaaggccca	cggatttcgc	ttattagaag	7440
35	cacagatcgc	aaccgggggg	atcattgacc	caaaggagag	ccatcgttta	ccagttgaca	7500
	tagcatataa	gaggggctat	ttcaatgagg	aactcagtga	gattctctca	gatccaagtg	7560
	atgataccaa	aggatttttt	gaccccaaca	ctgaagaaaa	tcttacctat	ctgcaactaa	7620
	aagaaagatg	cattaaggat	gaggaaacag	ggctctgtct	tctgcctctg	aaagaaaaga	7680
	agaaacaggt	gcagacatca	caaaagaata	ccctcaggga	gcgtagagtg	gtcatagttg	7740
40	acccagaaac	caataaagaa	atgtctgttc	aggaggccta	caagaagggc	ctaattgatt	7800
	atgaaacctt	caaagaactg	tgtgagcagg	aatgtgaatg	ggaagaaata	accatcacgg	7860
	gatcagatgg	ctccaccagg	gtggtcctgg	tagatagaaa	gacaggcagt	cagtatgata	7920
	ttcaagatgc	tattgacaag	ggccttgttg	acaggaagtt	ctttgatcag	taccgatccg	7980
	gcagcctcag	cctcactcaa	tttgcctgaca	tgatctcctt	gaaaaatggg	gtcggcacca	8040
45	gcagcagcat	gggcagtggg	gtcagcgatg	atgttttttag	cagctcccga	catgaatcag	8100
	taagtaagat	ttccaccata	tccagcgtca	ggaatttaac	cataaggagc	agctcttttt	8160
	cagacacctt	ggaagaatcg	agccccattg	cagccatctt	tgacacagaa	aacctggaga	8220
	aaatctccat	tacagaagggt	atagagcggg	gcacgttgga	cagcatcacg	ggtcagaggc	8280
50	ttctggaggc	tcaggcctgc	acagggtggca	tcatccaccc	aaccacgggc	cagaagctgt	8340
	cacttcagga	cgcagtctcc	cagggtgtga	ttgaccaaga	catggccacc	agcgtgaagc	8400
	ctgctcagaa	agccttcata	ggcttcgagg	gtgtgaaggg	aaagaagaag	atgtcagcag	8460
	cagaggcagt	gaaagaaaaa	tggctcccgt	atgaggctgg	ccagcgcttc	ctggagttcc	8520
	agtacctcac	gggaggtctt	gttgaccctg	aagtgcattg	gaggataagc	accgaagaag	8580
55	ccatccggaa	ggggttcata	gatggcccg	ccgcacagag	gctgcaagac	accagcagct	8640
	atgccaaaaat	cctgacctgc	cccaaaaacca	aattaaaaat	atcctataag	gatgccataa	8700
	atcgctccat	ggtagaagat	atcactgggc	tgcgctctct	ggaagccgcc	tccgtgtcgt	8760
	ccaagggctt	acccagccct	tacaacatgt	cttcggctcc	ggggctccgc	tccggctccc	8820
	gctcgggac	tcgctccgga	tctcgtctcg	ggtcccgcag	tgggtcccgg	agaggaagct	8880
60	ttgacgccac	agggaaattct	tctactctt	attcctactc	atttagcagt	agttctattg	8940
	ggcactag						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	catcagggaa	gaacacagac	cacatccctg	tcctcatgcg	60
	gcttatgttt	tctggaagaa	agtggagacc	nagtccttgg	ctttagggct	ccccggctgg	120
	gggctgtgca	ntccggtcag	ggcgggaagg	gaaatgcacc	gctgcatgtg	aacttacagc	180
	ccaggcggat	gccccttccc	ttagcactac	ctggcctcct	gcacccctc	gcctcatgtt	240
15	cctcccacct	tcaaanaatg	aanaacccca	tgggccccagc	cccttgccct	ggggaaccaa	300
	ggcagccttc	caaaaactcag	gggctgaagc	anactattag	ggcaggggct	gactttgggt	360
	gacactgccc	attccctctc	agggcagctc	angtcacccn	ggnctcttga	acccagcctg	420
	ttcctttgaa	aaagggcaaa	actgaaaagg	gcttttctta	naaaaagaaa	aaccagggaa	480
	ctttgccagg	gcttcnntnt	tacccaaaacn	ncttctcnng	gatttttaat	tccccattng	540
20	gcctccactt	accnggggcn	atgccccaaa	attaanaatt	tcccatc		587

<210> 121

<211> 619

25 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

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

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

35 <400> 121

40	cactagtagg	atagaaacac	tgtgtcccg	gagtaaggag	agaagctact	attgattaga	60
	gcctaaccce	ggttaactgc	aagaagaggc	gggatacttt	cagctttcca	tgtaactgta	120
	tgcataaagc	caatgtagtc	cagtttctaa	gatcatgttc	caagctaact	gaatcccact	180
	tcaatacaca	ctcatgaact	cctgatggaa	caataacagg	cccaagcctg	tggtatgatg	240
	tgcacacttg	ctagactcan	aaaaaatact	actctcataa	atgggtggga	gtattttggt	300
	gacaacctac	tttgcttggc	tgagtgaagg	aatgatattc	atatattcat	ttattccatg	360
45	gacatttagt	tagtgctttt	tatataccag	gcatgatgct	gagtgacact	cttgtgtata	420
	tttccaaatt	tttgtacagt	cgctgcacat	atttgaaatc	atatattaag	acttccaaaa	480
	aatgaagtcc	ctgggttttc	atggcaactt	gatcagtaaa	ggattcnctc	ctgtttggta	540
	cttaaaacat	ctactatatn	gttnanatga	aattcctttt	ccccnctcc	cgaaaaaana	600
50	aagtgggtggg	gaaaaaaaa					619

<210> 122

<211> 1475

55 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 122

60	tccacctgtc	cccgacgcgc	cggtctgcgc	cctcctgccg	cagccaccga	gccgccgtct	60
	agcgccccga	cctcgccacc	atgagagccc	tgctggcgcg	cctgcttctc	tgctcctgg	120

65

# ES 2 308 976 T3

	tcgtgagcga	ctccaaaggc	agcaatgaac	ttcatcaagt	tccatcgaac	tgtgactgtc	180
	taaatggagg	aacatgtgtg	tccaacaagt	acttctccaa	cattcactgg	tgcaactgcc	240
	caaagaaatt	cggagggcag	cactgtgaaa	tagataagtc	aaaaacctgc	tatgagggga	300
5	atgggtcactt	ttaccgagga	aaggccagca	ctgacaccat	gggcccggccc	tgccctgccct	360
	ggaactctgc	cactgtccct	cagcaaacgt	accatgcccc	cagatctgat	gctcttcagc	420
	tgggcctggg	gaaacataat	tactgcagga	acccagacaa	cgggaggcga	ccctgggtgct	480
	atgtgcaggt	gggcctaaag	ccgcttgtcc	aagagtgcac	ggtgcatgac	tgcgagatg	540
	gaaaaaagcc	ctcctctcct	ccagaagaat	taaaatttca	gtgtggccaa	aagactctga	600
10	ggccccgctt	taagattatt	gggggagaat	tcaccacccat	cgagaaccag	ccctgggttg	660
	cggccatcta	caggaggcac	cgggggggct	ctgtcaccta	cgtgtgtgga	ggcagcctca	720
	tcagcccttg	ctgggtgatc	agcgccacac	actgcttcat	tgattaccca	aagaaggagg	780
	actacatcgt	ctacctgggt	cgctcaaggc	ttaactccaa	cacgcaaggg	gagatgaagt	840
15	ttgaggtgga	aaacctcatc	ctacacaagg	actacagcgc	tgacacgctt	gctcaccaca	900
	acgacattgc	cttgctgaag	atccgttcca	aggagggcag	gtgtgcgcag	ccatcccggga	960
	ctatacagac	catctgcctg	ccctcgatgt	ataacgatcc	ccagtttggc	acaagctgtg	1020
	agatcactgg	ctttggaaaa	gagaattcta	ccgactatct	ctatccggag	cagctgaaga	1080
	tgaactgttg	gaagctgatt	tcccaccggg	agtgtcagca	gccccactac	tacggctctg	1140
20	aagtcaccac	caaaatgctg	tgtgctgctg	acccacagtg	gaaaacagat	tcctgccagg	1200
	gagactcagg	gggacccctc	gtctgttccc	tccaaggccg	catgactttg	actggaattg	1260
	tgagctgggg	ccgtggatgt	gccctgaagg	acaagccagg	cgtctacacg	agagtctcac	1320
	acttcttacc	ctggatccgc	agtcacacca	aggaagagaa	tggcctggcc	ctctgagggg	1380
25	ccccaggggg	gaaacgggca	ccaccgcctt	tcttgcctgg	tgtcattttt	gcagtagagt	1440
	catctccatc	agctgtaaga	agagactggg	aagat			1475

<210> 123

30 <211> 2294

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

35 <400> 123

	cagcgccggc	tcgcgccctc	ctgcccgcagc	caccgagccg	ccgtctagcg	ccccgacctc	60
	gccaccatga	gagccctgct	ggcgcgccctg	cttctctgcg	tcctggctcg	gagcgactcc	120
40	aaaggcagca	atgaacttca	tcaagttcca	tcgaactgtg	actgtctaaa	tggagggaaca	180
	tgtgtgtcca	acaagtactt	ctccaacatt	cactgggtgca	actgcccaaa	gaaattcgga	240
	gggcagcact	gtgaaataga	taagtcaaaa	acctgctatg	aggggaatgg	tcactttttac	300
	cgaggaaaagg	ccagcactga	caccatgggc	cggccctgcc	tgccctggaa	ctctgccact	360
	gtccttcagc	aaacgtacca	tgcccacaga	tctgatgtct	ttcagctggg	cctggggaaa	420
45	cataattact	gcaggaaacc	agacaaccgg	aggcgaccct	ggtgctatgt	gcagggtgggc	480
	ctaaagccgc	ttgtccaaga	gtgcatgggt	catgactgcg	cagatggaaa	aaagccctcc	540
	tctcctccag	aagaattaaa	atttcagtgt	ggccaaaaga	ctctgaggcc	ccgctttaag	600
	attattgggg	gagaattcac	caccatcgag	aaccagccct	ggtttgcggc	catctacagg	660
50	aggcaccggg	ggggctctgt	cacctacgtg	tgtggaggca	gcctcatcag	cccttgcctg	720
	gtgatcagcg	ccacacactg	cttcattgat	tacccaaaga	aggaggacta	catcgtctac	780
	ctgggtcgct	caaggcttaa	ctccaacacg	caaggggaga	tgaagtttga	ggtggaaaac	840
	ctaatectac	acaaggacta	cagcgctgac	acgcttgctc	accacaacga	cattgccttg	900
	ctgaagatcc	gttccaagga	gggcaggtgt	gcgcagccat	cccggactat	acagaccatc	960
55	tgccctgccct	cgatgtataa	cgatccccag	tttggcacaa	gctgtgagat	cactggcttt	1020
	ggaaaagaga	attctaccga	ctatctctat	cgggagcagc	tgaaaatgac	tgttgtgaag	1080
	ctgatttccc	accgggagtg	tcagcagccc	cactactacg	gctctgaagt	caccacaaa	1140
	atgctgtgtg	ctgctgaccc	acagtggaaa	acagattcct	gccagggaga	ctcaggggga	1200
60	ccctcgtct	gttccctcca	aggccgcag	actttgactg	gaattgtgag	ctggggccgt	1260
	ggatgtgccc	tgaaggacaa	gccaggcgct	tacacgagag	tctcacactt	cttaccctgg	1320
	atccgcagtc	acaccaagga	agagaatggc	ctggccctct	gaggtcccc	agggaggaaa	1380
	cgggcaccac	ccgctttctt	gctggttgct	attttgagct	agagtcattct	ccatcagctg	1440
65	taagaagagc	tgggaatata	ggctctgcac	agatggattt	gcctgtgcca	ccaccagggc	1500

# ES 2 308 976 T3

	gaacgacaat	agcttttacc	tcaggcatag	gcctgggtgc	tggctgccc	gacccctctg	1560
	gccaggatgg	aggggtgggc	ctgactcaac	atgttactga	ccagcaactt	gtctttttct	1620
	ggactgaagc	ctgcaggagt	taaaaagggc	agggcatctc	ctgtgcatgg	gctcgaaggg	1680
5	agagccagct	ccccgaccg	gtgggcattt	gtgaggccca	tggttgagaa	atgaataatt	1740
	tccaatttag	gaagtgtgag	cagctgaggt	ctcttgaggg	agcttagcca	atgtgggagc	1800
	agcggtttgg	ggagcagaga	cactaacgac	ttcagggcag	ggctctgata	ttccatgaat	1860
	gtatcaggaa	atatatatgt	gtgtgtatgt	ttgcacactt	gtgtgtgggc	tgtgagtgtg	1920
	agtgtgagta	agagctgggt	tctgattgtt	aagtctaaat	atttccttaa	actgtgtgga	1980
10	ctgtgatgcc	acacagagtg	gtctttctgg	agaggttata	ggtcactcct	ggggcctctt	2040
	gggtccccc	cgtgacagtg	cctgggaatg	tattattctg	cagcatgacc	tgtgaccagc	2100
	actgtctcag	tttcaacttt	acatagatgt	ccctttcttg	gccagttatc	ccttcctttt	2160
	agcctagttc	atccaatcct	cactgggtgg	ggtagggacc	actcctgtac	actgaatatt	2220
15	tatatttcac	tattttttat	tatatttttg	taatttttaa	taaaagtgat	caataaaatg	2280
	tgatttttct	gatg					2294

<210> 124

<211> 956

20 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 124

25	gatgagttcc	gcaccaagtt	tgagacagac	caggccctgc	gcctgagtg	ggaggccgac	60
	atcaatggcc	tgcgcagggt	gctggatgag	ctgaccctgg	ccagagccga	cctggagatg	120
	cagattgaga	acctcaagga	ggagctggcc	tacctgaaga	agaaccacga	ggaggagatg	180
	aacgccctgc	gaggccagg	gggtgggtgag	atcaatgtgg	agatggacgc	tgccccaggc	240
30	gtggacctga	gccgcaccc	caacgagatg	cgtgaccagt	atgagaagat	ggcagagaag	300
	aaccgcaagg	atgccgagga	ttggttcttc	agcaagacag	aggaactgaa	ccgcgaggtg	360
	gccaccaaca	gtgagctgg	gcagagtggc	aagagtgaga	tctcggagct	ccggcgcacc	420
	atgcaggcct	tggagataga	gctgcagtcc	cagctcagca	tgaagacatc	cctggagggc	480
35	aacctggcgg	agacagagaa	ccgctactgc	gtgcagctgt	cccagatcca	ggggctgatt	540
	ggcagcgtgg	aggagcagct	ggcccagctt	cgtcgcgaga	tggagcagca	gaaccaggaa	600
	tacaaaatcc	tgtctgatgt	gaagacgcgg	ctggagcagg	agattgccac	ctaccgccgc	660
	ctgctggagg	gagaggatgc	ccacctgact	cagtacaaga	aagaaccggg	gaccaccctg	720
	caggtgcgta	ccattgtgga	agaggtccag	gatggcaagg	tcatctcttc	ccgcgagcag	780
40	gtccaccaga	ccaccgcgtg	aggactcagc	taccocggcc	ggccaccag	gaggcaggga	840
	cgcagccgcc	ccatctgccc	cacagtctcc	ggcctctcca	gcctcagccc	cctgcttcag	900
	tcccttcccc	atgcttctct	gcctgatgac	aataaaagct	tgttgactca	gctatg	956

<210> 125

45 <211> 486

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

50 <220>

<221> característica\_misc

<222> (1) ... (486)

55 <223> n = A,T,C o G

<400> 125

60	aaattatata	tagtgnttca	gctccattg	tgggtgtcat	agtcttctag	gaacagataa	60
	acttaagtat	tcaattcact	cttggcattt	tttctttaat	ataggctttt	tagcctattt	120
	ttggaaaact	gcttttcttc	tgagaacctt	attctgaatg	tcatcaactt	taccaaacct	180
	tctaagtcca	gagctaaact	agtactgttt	aagttactat	tgactgaatt	ttcttctatt	240
	tctgttttag	cagtgttacc	aaggtaagct	ggggaatgaa	gtataccaac	ttctttcaga	300
65	gcatttttag	acattatggc	agcttttaga	ggctgtcttg	tttctagcca	agggagagcc	360

# ES 2 308 976 T3

agcgcaggtt	ttggatacta	gagaaagtca	tttgcttgta	ctattgccat	tttagaaagc	420
tctgatgtga	attcaaattt	tacctctgtt	acttaaagcc	aacaatttta	aggcagtagt	480
tttact						486

5

<210> 126

<211> 3552

<212> DNA

10

<213> *Homo sapien*

<400> 126

15

cggcaggcag	gtctcgtctc	ggcaccctcc	cggcgcccg	gttctcctgg	ccctgcccg	60
catcccgatg	gccgcgctg	ggccccggcg	ctccgtgcgc	ggagccgtct	gcctgcatct	120
gctgctgacc	ctcgtgatct	tcagtcgtgc	tggtgaagcc	tgcaaaaagg	tgataactta	180
tgtagcttct	aaactagagg	cagacaaaat	aattggcaga	gttaatttgg	aagagtgcct	240
caggtctgca	gacctcatcc	ggtcaagtga	tcctgatttc	agagttctaa	atgatgggtc	300
agtgtacaca	gccagggctg	ttgcgctgtc	tgataagaaa	agatcattta	ccatattggc	360
ttctgacaaa	aggaaacaga	cacagaaaag	ggttactgtg	ctgctagaac	atcagaagaa	420
ggtatcgaag	acaagacaca	ctagagaaac	tggtctcagg	cgtgcccaag	ggagatgggc	480
acctattcct	tgctctatgc	aagagaattc	cttgggccc	ttcccattgt	ttcttcaaca	540
agttgaatct	gatgcagcac	agaactatac	tgtctctctac	tcaataagtg	gacgtggagt	600
tgataaagaa	cctttaaatt	tgttttatat	agaaagagac	actggaaatc	tattttgcac	660
tcggcctgtg	gatcgtgaag	aatatgatgt	ttttgatttg	attgcttatg	cgtcaactgc	720
agatggatat	tcagcagatc	tgccccctcc	actaccctac	agggtagagg	atgaaaatga	780
caaccaccct	gttttcacag	aagcaattta	taattttgaa	gttttggaag	gtagtagacc	840
tggtactaca	gtgggggtgg	tttggtccac	agacagagat	gaaccggaca	caatgcatac	900
gcgcctgaaa	tacagcattt	tgacgagcac	accaaggtca	cctgggctct	tttctgtgca	960
tcccagcaca	ggcgtaatca	ccacagtctc	tcattatttg	gacagagagg	ttgtagacaa	1020
gtactcattg	ataatgaaag	tacaagacat	ggatggccag	ttttttggat	tgataggcac	1080
atcaacttgt	atcataacag	taacagattc	aaatgataat	gcacccactt	tcagacaaaa	1140
tgcttatgaa	gcatttgttag	aggaaaatgc	attcaatgtg	gaaatcttac	gaatacctat	1200
agaagataag	gattttaatta	acactgccaa	ttggagagtc	aattttacca	ttttaaaggg	1260
aaatgaaaaa	ggacatttca	aaatcagcac	agacaaagaa	actaatgaag	gtgttctttc	1320
tggtgtaaag	ccactgaatt	atgaagaaaa	cogtcaagtg	aacctggaaa	ttggagttaa	1380
caatgaagcg	ccatttgcta	gagatattcc	cagagtgcac	gccttgaaac	gagccttggt	1440
tacagttcat	gtgagggatc	tggtatgagg	gcctgaatgc	actcctgcag	cccaatatgt	1500
gcggattaaa	gaaaacttag	cagtggggtc	aaagatcaac	ggctataagg	catatgacct	1560
cgaaaataga	aatggcaatg	gtttaaggta	caaaaaattg	catgatccta	aagggttgat	1620
caccattgat	gaaatttcag	ggtcaatcat	aacttccaaa	atcctggata	gggaggttga	1680
aactcccaaa	aatgagttgt	ataatattac	agtcctggca	atagacaaag	atgatagatc	1740
atgtactgga	acacttgctg	tgaacattga	agatgtaaat	gataatccac	cagaaatact	1800
tcaagaatat	gtagtcatct	gcaaaccaaa	aatgggggat	accgacattt	tagctgttga	1860
tcctgatgaa	cctgtccatg	gagctccatt	ttatttcagt	ttgccaata	cttctccaga	1920
aatcagtaga	ctgtggagcc	tcaccaaagt	taatgatata	gctgcccgtc	tttcatatca	1980
gaaaaatgct	ggattttcaag	aatataccat	tcctattact	gtaaaagaca	gggcccggcca	2040
agctgcaaca	aaattattga	gagttaatct	gtgtgaatgt	actcatccaa	ctcagtgtcg	2100
tgcgacttca	aggagtacag	gagtaatact	tggaataatg	gcaatccttg	caatattact	2160
gggtatagca	ctgctctttt	ctgtattgct	aacttttagta	tgtggagtgt	ttgggtgcaac	2220
taaagggaaa	cgttttcctg	aagattttagc	acagcaaaac	ttaattatat	caaacacaga	2280
agcacctgga	gacgatagag	tgtgctctgc	caatggattt	atgacccaaa	ctaccaacaa	2340
ctctagccaa	ggttttttgtg	gtactatggg	atcaggaatg	aaaaatggag	ggcaggaaac	2400
cattgaaatg	atgaaaggag	gaaaccagac	cttggaatcc	tgccggggggg	ctgggcatac	2460
tcataccctg	gactcctgca	ggggaggaga	cacggaggtg	gacaactgca	gatacactta	2520
ctcggagtgg	cacagtttta	ctcaaccccg	tctcgggtgaa	aaattgcata	gatgtaatca	2580
gaatgaagac	cgcattgccat	ccaagatta	tgctctcact	tataactatg	agggaagagg	2640
atctccagct	ggttctgtgg	gctgctgcag	tgaaaagcag	gaagaagatg	gccttgactt	2700

65

# ES 2 308 976 T3

	tttaaataat	ttggaacca	aatttattac	attagcagaa	gcatgcacaa	agagataatg	2760
	tcacagtgt	acaattaggt	ctttgtcaga	cattctggag	gtttccaaaa	ataatattgt	2820
	aaagttcaat	ttcaacatgt	atgtatatga	tgattttttt	ctcaattttg	aattatgcta	2880
5	ctcaccaatt	tatatTTTTA	aagcaagttg	ttgcttatct	tttccaaaaa	gtgaaaaatg	2940
	ttaaaacaga	caactggtaa	atctcaaact	ccagcactgg	aattaaggtc	tctaaagcat	3000
	ctgctctttt	TTTTTTTTac	agatatttta	gtaataaata	tgctggataa	atattagtcc	3060
	aacaatagct	aagttatgct	aatatcacat	tattatgtat	tcactttaag	tgatagttta	3120
	aaaaataaac	aagaaatatt	gagtatcact	atgtgaagaa	agttttggaa	aagaaacaat	3180
10	gaagactgaa	ttaaattaaa	aatgttgtag	ctcataaaga	attggactca	cccctactgc	3240
	actaccaa	tcatttgact	ttggaggcaa	aatgtgttga	agtgccttat	gaagtagcaa	3300
	ttttctatag	gaatatagtt	ggaaataaat	gtgtgtgtgt	atattattat	taatcaatgc	3360
	aatattttaa	tgaaatgaga	acaaagagga	aaatggtaaa	aacttgaaat	gaggctgggg	3420
15	tatagtttgt	cctacaatag	aaaaaagaga	gagcttccta	ggcctgggct	cttaa	3480
	gcattataac	tgagtctatg	aggaaatagt	tcctgtccaa	tttgtgtaat	ttgtttaaaa	3540
	ttgtaataa	at					3552

<210> 127

20 <211> 754

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <400> 127

	TTTTTTTTTT	ttgtcattgt	tcattgattt	taatgagaaa	gctaagagag	gaaataagta	60
	gcctttcaaa	ggtcacacag	aagtaagtga	cagatccagg	attcatatcc	aagcattctg	120
	gctctagtgt	ccatgcttct	caaccattat	gacccaatat	tcaaccaa	caatactgaa	180
30	ggacacgtga	aatgtatccg	gtatttttact	attacaaaca	aaaatccaat	gaacattctt	240
	gaagacatac	acaaaaataa	tggttacaat	agaagttact	ggaattgaaa	ttttgggtca	300
	acctatatatta	aaatgtaagg	cttttgatat	agctaataga	tttttgaaat	gatcagtcct	360
	aacgtttgtg	ggggagcaca	ctcctgcatg	gggaaaagat	tactgtgaa	gcacagagca	420
35	cctttatggg	tggatcatct	tgctattaaa	gttcaggcgt	tatctatcct	gtaagtggca	480
	gaatcaagac	tgcaatatcg	cctgcttttc	tttttaactc	atgttttccc	tgactacac	540
	tggtcctcaa	agtaaaaccc	ctgtgtcagt	gtactattca	tggaataactc	tgcaattata	600
	accaccttct	aatactttta	atacccaatc	aaaattttatt	atacatatgt	atcatagata	660
	ctcatctgta	aagctgtgct	tcaaaatagt	gatctcttcc	caacattaca	atatatatta	720
40	atgatgtcga	acctgcccgg	gcggccgctc	gaag			754

<210> 128

<211> 374

45 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 128

50	aggttttgat	taaaaaggca	aatgatttta	ttgttcgata	atctttttaa	aaaataagag	60
	gaaggagtaa	aattaaagat	gaaagatgat	ttttatttcc	ttgtgacctc	tatatcccc	120
	ttcccctgcc	cttggttaagt	aactcttgat	ggagaaagga	ttaaagactc	ttattttaacc	180
	aaaaaacaga	gccagcta	catttccaaa	ggttagtatc	tcctgtctga	cctcttcttt	240
55	ggtttaattg	aataaaacta	tatgttcata	tatgtattaa	aacaactcag	aataacatct	300
	tttcttctct	agttaaggca	ttataagggc	tatactatca	tccataataa	ccaaggcaat	360
	aacttaaaaa	gctg					374

60 <210> 129

<211> 546

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 129

5	agtgtgatgg	atatctgcag	aattcgggct	aagcgtggtc	gcggcccgag	gtctggaact	60
	tcccagcacy	tgaaaaggag	cctcctgagc	tgactcggct	aaagccccac	tttcgctcct	120
	cctcatttct	gcctactgat	ttccttggag	cattcatctg	aatattaccg	tttgctgtgt	180
	aacctgggtac	atacatagca	tgactccctg	gaatagagtg	ggctgggggtg	cttatgctgg	240
	gagagtgatt	gacatgcact	ttcaagctat	atctaccatt	tgacgcaaag	gagaaaaaat	300
10	acctcgagta	aattccatca	ttttttataa	catcagcacc	tgctccatca	tcaaggagtc	360
	tcagcgtaac	aggatctcca	gtctctggct	caactgtggc	agtgacagtg	gcattaagaa	420
	tgggataaaa	tcctctgttc	acattggcat	aaatcatcac	aggatgagga	aaatggaggc	480
	tgtctcttct	cacaaaggct	tccacagtgg	ctggggggcac	agacctgccc	gggcggccgc	540
	tcgaaa						546

<210> 130

<211> 5156

20 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 130

25	accaaaccgag	gcgcggggca	gcgacccctg	cagcggagac	agagactgag	cggccccggca	60
	ccgccatgcc	tgcgctctgg	ctgggtctgt	gcctctgctt	gtcgctcctc	ctgcccgcag	120
	cccggggccac	ctccaggagg	gaagtctgtg	attgcaatgg	gaagtccagg	cagtgtatct	180
30	ttgatcggga	acttcacaga	caaactggta	atggattccg	ctgcctcaac	tgcaatgaca	240
	acactgatgg	cattcactgc	gagaagtgc	agaatggctt	ttaccggcac	agagaaaggg	300
	accgctgttt	gccctgcaat	tgtaactcca	aaggttctct	tagtgctcga	tgtgacaact	360
	ccggacgggtg	cagctgtaaa	ccaggtgtga	caggagccag	atgcgaccga	tgtctgccag	420
35	gcttccacat	gctcacggat	gcgggggtgca	cccaagacca	gagactgcta	gactccaagt	480
	gtgactgtga	cccagctggc	atcgagggc	cctgtgacgc	gggcccgtgt	gtctgcaagc	540
	cagctgtcac	tggagaacgc	tgtgataggt	gtcgatcagg	ttactataat	ctggatgggg	600
	ggaacccctga	gggctgtacc	cagtgtttct	gctatgggca	ttcagccagc	tgccgcagct	660
	ctgcacaata	cagtgtccat	aagatcacct	ctacctttca	tcaagatgtt	gatggctgga	720
40	aggctgtcca	acgaaatggg	tctcctgcaa	agctccaatg	gtcacagcgc	catcaagatg	780
	tgttttagctc	agcccaacga	ctagaccctg	tctattttgt	ggctcctgcc	aaatttcttg	840
	ggaatcaaca	ggtagctat	ggcraaagcc	tgctccttga	ctaccgtgtg	gacagaggag	900
	gcagacaccc	atctgcccac	gatgtgatcc	tgggaaggtgc	tgggtctacgg	atcacagctc	960
45	ccttgatgcc	acttggcaag	acactgcctt	gtgggctcac	caagacttac	acattcagggt	1020
	taaatgagca	tccaagcaat	aattggagcc	cccagctgag	ttactttgag	tatcgaaggt	1080
	tactgcggaa	tctcacagcc	ctccgcatcc	gagctacata	tggagaatac	agtactgggt	1140
	acattgacaa	tgtgaccctg	atttcagccc	gccctgtctc	tggagcccca	gcaccctggg	1200
	ttgaacagtg	tatatgtcct	gttgggtaca	aggggcaatt	ctgccaggat	tgtgcttctg	1260
50	gtacaagag	agattcagcg	agactggggc	cttttggcac	ctgtattcct	tgtaactgtc	1320
	aagggggagg	ggcctgtgat	ccagacacag	gagattgtta	ttcaggggat	gagaatcctg	1380
	acattgagtg	tgtgactgc	ccaattggtt	tctacaacga	tccgcacgac	ccccgcagct	1440
	gcaagccatg	tcctgtcat	aacgggttca	gctgctcagt	gatgccggag	acggaggagg	1500
55	tggtgtgcaa	taactgccct	cccgggggtca	ccgggtgccc	ctgtgagctc	tgtgctgatg	1560
	gctactttgg	ggaccccttt	ggtgaacatg	gcccagtgag	gccttgtcag	ccctgtcaat	1620
	gcaacaacaa	tgtggacccc	agtgcctctg	ggaattgtga	ccggctgaca	ggcaggtgtt	1680
	tgaagtgtat	ccacaacaca	gccggcatct	actgcgacca	gtgcaaagca	ggctacttcg	1740
	gggacccatt	ggctcccaac	ccagcagaca	agtgtcgagc	ttgcaactgt	aaccccatgg	1800
60	gctcagagcc	tgtaggatgt	cgaagtgatg	gcacctgtgt	ttgcaagcca	ggatttgggtg	1860
	gccccaaactg	tgagcatgga	gcattcagct	gtccagcttg	ctataatcaa	gtgaagattc	1920
	agatggatca	gtttatgcag	cagcttcaga	gaatggaggc	cctgatttca	aaggctcagg	1980
	gtggtgatgg	agtagtacct	gatacagagc	tgggaaggcag	gatgcagcag	gctgagcagg	2040
	cccttcagga	cattctgaga	gatgcccaga	tttcagaagg	tgctagcaga	tcctttgggtc	2100
65	tccagtgggc	caaggtgagg	agccaagaga	acagctacca	gagccgcctg	gatgacctca	2160
	agatgactgt	ggaaagagtt	cgggctctgg	gaagttagta	ccagaaccga	gttcgggata	2220

# ES 2 308 976 T3

	ctcacaggct	catcactcag	atgcagctga	gcctggcaga	aagtgaagct	tccttgggaa	2280
	acactaacat	tcctgcctca	gaccactacg	tggggccaaa	tggcctttaa	agtctggctc	2340
	aggaggccac	aagattagca	gaaagccacg	ttgagtcagc	cagtaacatg	gagcaactga	2400
5	caagggaaac	tgaggactat	tccaaacaag	ccctctcact	ggtgcgcaag	gccctgcatg	2460
	aaggagtcgg	aagcgggaag	ggtagcccgg	acggtgctgt	ggtgcaaggg	cttgtggaaa	2520
	aattggagaa	aaccaagtcc	ctggcccagc	agttgacaag	ggaggccact	caagcggaaa	2580
	ttgaagcaga	taggtcttat	cagcacagtc	tccgcctcct	ggattcagtg	tctcggtctc	2640
	agggagtcag	tgatcagtc	tttcagggtg	aagaagcaaa	gaggatcaaa	caaaaagcgg	2700
10	attcactctc	aagcctggta	accaggcata	tggatgagtt	caagcgtaca	cagaagaatc	2760
	tgggaaactg	gaaagaagaa	gcacagcagc	tcttacagaa	tggaaaaagt	gggagagaga	2820
	aatcagatca	gctgctttcc	cgtgccaatc	ttgctaaaag	cagagcacaa	gaagcactga	2880
	gtatgggcaa	tgccactttt	tatgaagttg	agagcatcct	taaaaacctc	agagagtttg	2940
15	acctgcaggt	ggacaacaga	aaagcagaag	ctgaagaagc	catgaagaga	ctctcctaca	3000
	tcagccagaa	ggtttcagat	gccagtgaca	agaccagca	agcagaaaga	gccctgggga	3060
	gcgctgctgc	tgatgcacag	agggcaaaga	atggggccgg	ggaggccctg	gaaatctcca	3120
	gtgagattga	acaggagatt	gggagtctga	acttggaagc	caatgtgaca	gcagatggag	3180
	ccttggccat	ggaaaaggga	ctggcctctc	tgaagagtga	gatgagggaa	gtggaaggag	3240
20	agctggaaa	gaaggagctg	gagtttgaca	cgaatatgga	tgcagtacag	atggtgatta	3300
	cagaagccca	gaagggtgat	accagagcca	agaacgctgg	ggttacaatc	caagacacac	3360
	tcaacacatt	agacggcctc	ctgcatctga	tggaccagcc	tctcagtgtg	gatgaagagg	3420
	ggctgggtctt	actggagcag	aagctttccc	gagccaagac	ccagatcaac	agccaactgc	3480
25	ggcccatgat	gtcagagctg	gaagagaggg	cacgtcagca	gagggggccac	ctccatttgc	3540
	tggagacaag	catagatggg	attctggctg	atgtgaagaa	cttgaggaa	attagggaca	3600
	acctgcccc	aggctgctac	aatacccagg	ctcttgagca	acagtgaagc	tgcataaat	3660
	atttctcaac	tgagggtctt	gggatacaga	tctcagggct	cgggagccat	gtcatgtgag	3720
	tgggtgggat	ggggacattt	gaacatgttt	aatgggtatg	ctcaggtcaa	ctgacctgac	3780
30	cccattcctg	atcccatggc	caggtgggtg	tcttatttga	ccatactcct	tgttctctga	3840
	tgctgggcaa	tgaggcagat	agcactgggt	gtgagaaatg	tcaaggatct	ggaccccaaa	3900
	gaatagactg	gatggaaaga	caaactgcac	aggcagatgt	ttgcctcata	atagtcgtaa	3960
	gtggagtcc	ggaatttggg	caagtgtgtg	tgggatatag	tcaacttatt	ctttgagtaa	4020
35	tgtgactaaa	ggaaaaaact	ttgactttgc	ccaggcatga	aattcttctc	aatgtcagaa	4080
	cagagtgcga	cccagtcaca	ctgtggccag	taaaatacta	ttgcctcata	ttgtcctctg	4140
	caagcttctt	gctgacaga	gttctctcta	cttacaaccc	aggggtgtga	catgttctcc	4200
	attttcaagc	tgggaagaag	gagcagtggt	ggagtgaagg	cctgtaaggc	aggccatttc	4260
	agagctatgg	tgcttgctgg	tgcttgccac	cttcaagttc	tggacctggg	catgacatcc	4320
40	tttcttttaa	tgatgccatg	gcaacttaga	gattgcatct	ttattaaagc	atttctctacc	4380
	agcaaagcaa	atggtgggaa	agtattttact	ttttcggttt	caaagtgata	gaaaagtgtg	4440
	gcttgggcat	tgaaagaggt	aaaattctct	agatttatta	gtcctaattc	aatcctactt	4500
	ttagaacacc	aaaaatgatg	cgcacatgat	tatttttatct	tattttctca	atctctctct	4560
	tctttcctcc	accataata	agagaatgtt	cctactcaca	cttcagctgg	gtcacatcca	4620
45	tccttccatt	catccttcca	tccatctttc	catccattac	ctccatccat	ccttccaaca	4680
	tatatattat	gagtacctac	tgtgtgccag	gggctgggtg	gacagtgggt	acatagtctc	4740
	tgccctcata	gagttgattg	tctagtgagg	aagacaagca	tttttaaaaa	ataaatttaa	4800
	acttacaac	tttgtttgtc	acaagtgggt	tttattgcaa	taaccgcttg	gtttgcaacc	4860
50	tctttgctca	acagaacata	tgttgcaaga	ccctcccatg	ggggcacttg	agttttggca	4920
	aggctgacag	agctctgggt	tgtgcacatt	tctttgcatt	ccagctgtca	ctctgtgcct	4980
	ttctacaact	gattgcaaca	gactgttgag	ttatgataac	accagtggga	attgctggag	5040
	gaaccagagg	cacttccacc	ttggctggga	agactatggt	gctgccttgc	ttctgtattt	5100
55	ccttggattt	tcctgaaagt	gtttttaaat	aaagaacaat	tgttagaaaa	aaaaaa	5156

<210> 131

<211> 671

60 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 131

5	aggtctggag	ggcccacagc	cggatgtggg	acaccgggaa	aaagtgggtca	tagcacacat	60
	ttttgcatcc	cggttgcagt	gtgttgcaga	cgaagtcctc	ttgctcgtca	ccccacactt	120
	cctgggcagc	caycacgagg	atcatgactc	ggaaaataaa	gatgactgtg	atccacacct	180
	tcccgatgct	ggtggagtgt	ttgttgacac	ccccgatgaa	agtgtgcagc	gtcccccaat	240
	ccattgcgct	ggtttatccc	tgagtcctgt	ttccaacgac	tgccagtgtt	tcagacccaa	300
10	agaatgaggg	caagatccct	ctgcgagggg	ttcagacctc	cttctcctac	cccactggag	360
	tgccatagaag	ccaatgggtg	cacagtgatg	atacgaatgt	caatctttgc	tcggtcagtg	420
	aggatgtcgc	ctggaatatt	caaatgtaat	tacagatgca	tgaagagggc	gtacaagtta	480
	gaatttttct	ttcgccatac	agaaattgtt	tagccagatc	ttctgtactt	cttttccttc	540
	cctgaccctt	cctgtcctcc	aggaagggag	gtcagccccg	tttgcaaaac	acaggatgcc	600
15	cgtgacaccg	gagacaggtc	ttcttcaccg	acaggaagtg	ccttctgggtg	cctgcacggt	660
	ttaactgcta	t					671

<210> 132

20 <211> 590

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

25 <400> 132

30	ctgaatggaa	aagcttatgg	ctctgtgatg	atattagtga	ccagcggaga	tgataagctt	60
	cttggcaatt	gcttaccac	tgtgtcagc	agtggttcaa	caattcactc	cattgccctg	120
	ggttcatctg	cagcccaaaa	tctggaggaa	ttatcacgtc	ttacaggagg	tttaaagttc	180
	tttgttccag	atatatcaaa	ctccaatagc	atgattgatg	ctttcagtag	aatttcctct	240
	ggaactggag	acattttcca	gcaacatatt	cagcttgaaa	gtacagggtg	aaatgtcaaa	300
	cctcaccatc	aattgaaaaa	cacagtgact	gtggataata	ctgtgggcaa	cgacactatg	360
35	tttctagtta	cgtggcaggc	cagtggctct	cctgagatta	tattatttga	tcctgatgga	420
	cgaaaatact	acacaaataa	ttttatcacc	aatctaactt	ttcggacagc	tagtctttgg	480
	attccaggaa	cagctaagcc	tgggcactgg	acttacaccc	tgaacaatac	ccatcattct	540
	ctgcaagccc	tgaagtgtac	agtgtacctc	cgcgcctcca	actcagacct		590

40 <210> 133

<211> 581

<212> DNA

45 <213> *Homo sapien*

<400> 133

50	aggteectgtc	cgggggcact	gagaactccc	tctggaattc	ttgggggggtg	ttgggggagag	60
	actgtgggccc	tggagataaa	acttgtctcc	tctaccacca	ccctgtaccc	tagcctgcac	120
	ctgtectcat	ctctgcaaag	ttcagcttcc	ttccccagggt	ctctgtgcac	tctgtcttgg	180
	atgetctggg	gagctcatgg	gtggaggagt	ctccaccaga	gggagggtca	ggggactggt	240
	tggggccaggg	atgaatattt	gagggataaa	aattgtgtaa	gagccaaaga	attggttagta	300
55	ggggggagaac	agagaggagc	tgggctatgg	gaaatgattt	gaataatgga	gctgggaata	360
	tggctggata	tctggtacta	aaaaagggtc	tttaagaacc	tacttcttaa	tctcttcccc	420
	aatccaaacc	atagctgtct	gtccagtgtc	ctcttctctg	ctccagctct	gccccaggct	480
	cctcctagac	tctgtccctg	ggctagggca	ggggaggagg	gagagcaggg	ttgggggaga	540
60	ggctgaggag	agtgtgacat	gtgggggagag	gaccagacct	c		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	aagtgctgcc	cagagctgag	ggctctggag	ccacatgaga	aggcttctcc	60
	ctgtgtacct	gtgcagcaca	gggtaggggtg	agtccactca	gctgtctagg	agaggaccca	120
	ggagcagcag	agacncgcca	agcctttact	cataccatat	tctgatcctt	ttccagcaaa	180
	ttgtggctac	taatttgccc	cctgaagatc	aagatggctc	tggggatgac	tctgacaact	240
15	tctccggctc	aggtgcaggt	gaggttgtca	tgggggcccc	ccccaccca	gacggcaaca	300
	ggatcatgct	gggggcagtg	gtcaggcagt	ctcctgtgtt	tactgagcat	gtactgagtg	360
	cacctgctc	gcctgtctc	caccagctg	gtccaaagg	gcaatgctga	ggagaggaat	420
	ggggctcgtg	gctgctgtta	aggagagctc	atgcttggag	gtgaggtgaa	ggctgtgagc	480
	tccagaaggc	cccagggcgc	nctgctgcac	gcaggctcat	attcactagg	aatagcttta	540
20	ctcactaaga	aacctctgga	acccccctca	gaaggttatt	tgactcctga	gcctctatct	600
	tctcatctgc	aaaatgggaa	taataccttg	acctgataag	cttgtggagc	tgtaaggcag	660
	cacagagcca	gctgggggtg	agctcttcca	tccaagctcc	cttctctact	ttccctttcc	720
	tgtggggact	gggggagaga	agtccctgag	ctggaggtgg	tcagggaagc	ttcacagagg	780
	aggtggctct	tgagtggacc	tcaggaagag	gggtgagaga	gctaagggaag	gaggctgagg	840
25	tcacccctgg	ggaagtgacc	tagcggaggc	ctgagagctg	caaggtagga	tatctgttgt	900
	tgggaagtgt	tggtgttgga	agtggggggc	tttttttcag	ggagggtggg	gccagagaag	960
	tgtgtgccct	gggataagta	ggataaccac	agtagttatg	cccctaaggg	atgcccaccc	1020
	cacccctgtg	gtcacagaaa	agctttccca	ggtaggcctag	gcacctgtct	cgtggctcca	1080
30	gagacaggct	gcacctgaca	cacacaatgg	aaggacagct	ctccttgtcc	attttccaag	1140
	gagcttagcc	tcagctgcct	tgtccaggta	ctagcctccc	tcatagcctg	agcttggcca	1200
	gcccaggctc	tctggagcct	cccccgacc	acccaacaca	ctctgcttct	ggctctcccc	1260
	acccccacc	ttcccaacac	actctgcttc	tggctctgca	ggtgctttgc	aagatatcac	1320
	cttgtcacag	cagacccctc	ccacttggaa	ggacacgcag	ctcctgacgg	ctattccac	1380
35	gtctccagaa	cccaccggcc	tggaggctac	agctgcctcc	acctccacc	tgcggctgg	1440
	agaggggccc	aaggaggagg	aggctgtagt	cctgccagaa	gtggagcctg	gcctcaccgc	1500
	ccgggagcag	gaggccaccc	cccgacccag	ggagaccaca	cagctcccga	ccactcatca	1560
	ggcctcaacg	accacagcca	ccacggccca	ggagcccggc	acctcccacc	cccacaggga	1620
40	catgcagcct	ggccaccatg	agacctcaac	ccctgcagga	cccagccaag	ctgaccttca	1680
	cactccccac	acagaggatg	gaggtccttc	tgccaccgag	agggctgctg	aggatggagc	1740
	ctccagtcag	ctccagcag	cagagggctc	tggggagcag	gtgagtggcc	tctgcattcc	1800
	ttgggaaatt	gagtgggttg	gtcctaattg	ctggcacttg	gcaggcccta	cacctgtgct	1860
	ctgctgcgat	tcttattcct	caccaggaag	acagggcaca	ggggccgcct	ttccctaccc	1920
45	ccagggcctc	gcagagcagg	acagactaac	tatgagatca	gagcagaagc	accttaaaag	1980
	atcacccaag	agagggtctc	caaactcaca	atccaaactt	gcagccctcg	tcgaagagtg	2040
	aacgttatata	cagtcatttt	atttatagct	tctgtgattt	acgcttacac	taaatagtct	2100
	gctattcata	caaaatgtgt	gctttgtatc	actttttgtg	atatccatgc	catggtccag	2160
	ccagggctcg	gagttgatgt	ggcaagaagg	cctggctttc	gggcccctgt	cgatcctggt	2220
50	ttgggtgcat	ctgagtgggt	gggtggcaaag	atcagggagg	caggagctgc	ttctgggtct	2280
	gtagtggagc	tggttgctgc	tgtctggcgg	gacctggcca	acccaatctg	ccctgcccct	2340
	cccacaggac	ttcacctttg	aaacctcggg	ggagaatacg	gctgtagtgg	ccgtggagcc	2400
	tgaccgccc	aaccagtcct	cagtggatca	ggggggccac	ggggcctcac	agggcctcct	2460
55	ggacaggaaa	gaggtgctgg	gaggtgagtt	ttcttttcagg	ggggtagttt	gggggtgaatt	2520
	gctgctgtgg	ggtcaggggt	gggctgacca	cagccaaggc	cactgctttg	ggagggctctg	2580
	cacgagagcc	caaggagccg	ctgagctgag	ctggccccgt	ctacctgccc	taggggtcat	2640
	tgccggaggc	ctcgtggggc	tcatctttgc	tgtgtgcctg	gtgggtttca	tgctgtaccg	2700
	catgaagaag	aaggacgaag	gcagctactc	cttgtaggag	ccgaaacaag	ccaacggcgg	2760
60	ggcctaccag	aagcccacca	aacaggagga	attctatgcc	tgacgcggga	gcatgagccc	2820
	ccctccgccc	tgccactcac	tagggcccca	cttgccctct	ccttgaagaa	ctgcaggccc	2880
	tggcctcccc	tgccaccagg	ccacctcccc	agcattccag	ccccctctgg	cgctcctgcc	2940
	cacggagtgc	tggtgtgtgt	gggagctcca	ctctgcttct	ctgacttctg	cctggagact	3000
65	tagggcacca	ggggttttct	gcataggacc	tttccaccac	agccagcacc	tggcatcgca	3060

# ES 2 308 976 T3

	ccattctgac	tccggtttctc	caaactgaag	cagcctctcc	ccagggtccag	ctctggaggg	3120
	gagggggatc	cgactgcttt	ggacctaaat	ggcctcatgt	ggctggaaga	tcctgcggtt	3180
	ggggcttggg	gctcacacac	ctgtagcact	tactggtagg	accaagcatc	ttgggggggt	3240
5	ggccgctgag	tggcagggga	caggagtcac	tttgtttcgt	ggggagggtc	aatctagata	3300
	tcgacttggt	tttgacatg	tttcctctag	ttctttgttc	atagcccagt	agaccttggt	3360
	acttctgagg	taagttaagt	aagttgattc	ggtatccccc	catcttgctt	ccctaatacta	3420
	tggtcgggag	acagcatcag	ggttaagaag	actttttttt	ttttttttta	actaggagaa	3480
	ccaaatctgg	aagccaaaat	gtaggcttag	tttgtgtgtt	gtctcttgag	tttgtcgctc	3540
10	atgtgtgcaa	caggggtatg	actatctgtc	tgggtggcccc	gttctgggtg	tctgttggca	3600
	ggctggccag	tccaggctgc	cgtggggccg	ccgcctcttt	caagcagtcg	tgcctgtgtc	3660
	catgcgctca	gggccaatgt	gaggcctggg	ccgctgccac	gttgagagaag	cccgtgtgag	3720
	aagtgaatgc	tgggactcag	ccttcagaca	gagaggactg	tagggagggc	ggcagggggc	3780
15	tggagatcct	cctgcaggct	cacgcccgtc	ctcctgtggc	gccgtctcca	ggggctgctt	3840
	cctcctggaa	attgacgagg	ggtgtcttgg	gcagagctgg	ctctgagcgc	ctccatccaa	3900
	ggccagggtt	tccgttagct	cctgtggccc	caccctgggc	cctgggctgg	aatcaggaat	3960
	attttccaaa	gagtgatagt	cttttgcttt	tggcaaaact	ctacttaatc	caatgggttt	4020
	ttccctgtac	agtagatttt	ccaaatgtaa	taaactttaa	tataaagtag	tctgtgaatg	4080
20	ccactgcctt	cgttctctgc	ctctgtgctg	tgtgtgacgt	gaccggactt	ttctgcaaac	4140
	accaacatgt	tgggaaactt	ggctcgaatc	tctgtgcctt	cgtctttccc	atggggaggg	4200
	attctgggtc	caggggtccct	ctgtgtattt	gcttttttgt	tttggctgaa	attctcctgg	4260
	aggtcggtag	gttcagccaa	ggttttataa	ggctgatgtc	aattttctgt	ttgccaaagt	4320
25	ccaagcccat	cttctaaatg	gcaaaggaag	gtggatggcc	ccagcacagc	ttgacctgag	4380
	gctgtggtca	cagcggagggt	gtggagccga	ggcctacccc	ncagacacct	tggacatcct	4440
	cctcccaccc	ggctgcagag	gccaganncc	agcccagggt	cctgcactta	cttgccttatt	4500
	tgacaacggt	tcagcgactc	cgttggccac	tccgagagtg	ggccagtcct	tggatcagag	4560
	atgcaccacc	aagccaaggg	aacctgtgtc	cggatattcga	tactgcgact	ttctgcctgg	4620
30	agtgtatgac	tgcacatgac	tccgggggtg	ggaaaaggggt	cggctgacca	tgcctcatctg	4680
	ctgggtccgtg	ggacggtncc	caagccagag	gtgggttcat	ttgtgtaacg	acaataaacg	4740
	gtacttgtca	tttcgggcaa	cggctgctgt	ggtggtggtt	gagtcctctc	ttggcct	4797

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

	tagtcgcggg	tccccgagtg	agcacgccag	ggagcaggag	accaaacgac	gggggtcgga	60
45	gtcagagtcg	cagtgaggag	ccccggaccg	gagcacgagc	ctgagcgggg	gagcgccgct	120
	cgcacgcccc	tcgccacccg	cgtacccggc	gcagccagag	ccaccagcgc	agcgctgcca	180
	tggagccca	cagcaagaag	ctgacgggtc	gcctcatgct	ggctgtggga	ggagcagtcg	240
	ttggctccct	gcagtttggc	tacaacactg	gagtcatcaa	tgccccccag	aagggtgatc	300
50	aggagttcta	caaccagaca	tgggtccacc	gctatgggga	gagcatcctg	cccaccacgc	360
	tcaccaacgt	ctgggtccctc	tcagtggcca	tcttttctgt	tgggggcatg	attggctcct	420
	tctctgtggg	ccttttctgt	aaccgctttg	gccggcgga	ttcaatgctg	atgatgaacc	480
	tgctggcctt	cgtgtccgcc	gtgctcatgg	gcttctcgaa	actgggcaag	tcctttgaga	540
	tgctgatcct	gggcccgttc	atcatcggtg	tgtactgcgg	cctgaccaca	ggcttcgtgc	600
55	ccatgtatgt	gggtgaagtg	tcacccacag	ccttctgtgg	ggcctggggc	accctgcacc	660
	agctgggcat	cgtcgtcggc	atcctcatcg	cccagggtgt	cggcctggac	tcctatctgg	720
	gcaacaagga	cctgtggccc	ctgctgctga	gcatcatctt	catcccggcc	ctgctgcagt	780
	gcatcgtgct	gcccttctgc	cccagagatc	cccgttctct	gctcatcaac	cgcaacgagg	840
60	agaaccgggg	caagagtgtg	ctaaagaagc	tgcgcggggc	agctgacgtg	acccatgacc	900
	tgcaggagat	gaaggaagag	agtccggcaga	tgatgcggga	gaagaagggt	accatcctgg	960
	agctgttccg	ctcccccgcc	taccgccagc	ccatcctcat	cgtgtgtgtg	ctgcagctgt	1020
	cccagcagct	gtctggcatc	aacgtgtctc	tctattactc	cacgagcatc	ttcgagaagg	1080
65	cgggggtgca	gcagcctgtg	tatgccacca	ttggctccgg	tatcgtcaac	acggccttca	1140

# ES 2 308 976 T3

	ctgtcgtgtc	gctgtttgtg	gtggagcgag	caggccggcg	gaccctgcac	ctcataggcc	1200
	tcgctggcat	ggcgggttgt	gccatactca	tgaccatcgc	gctagcactg	ctggagcagc	1260
	taccctggat	gtcctatctg	agcatcgtgg	ccatctttgg	ctttgtggcc	ttctttgaag	1320
5	tgggtcctgg	ccccatccca	tggttcatcg	tggctgaact	cttcagccag	ggccacgctc	1380
	cagctgccat	tgccgttgca	ggcttctcca	actggacctc	aaatttcatt	gtgggcatgt	1440
	gcttcagta	tgtggagcaa	ctgtgtggtc	cctacgtctt	catcatcttc	actgtgctcc	1500
	tggttctgtt	cttcatcttc	acctacttca	aagttcctga	gactaaaggc	cggaccttcg	1560
	atgagatcgc	ttccggcttc	cggcaggggg	gagccagcca	aagtgataag	acacccgagg	1620
10	agctgttcca	tcccctgggg	gctgattccc	aagtgtgagt	cgccccagat	caccagcccg	1680
	gcctgctccc	agcagcccta	aggatctctc	aggagcacag	gcagctggat	gagacttcca	1740
	aacctgacag	atgtcagccg	agccggggcct	ggggctcctt	tctccagcca	gcaatgatgt	1800
	ccagaagaat	attcaggact	taacggctcc	aggattttta	caaaagcaag	actgttgctc	1860
15	aaatctattc	agacaagcaa	caggttttat	aattttttta	ttactgattt	tgttattttt	1920
	atatcagcct	gagtctcctg	tgccacatc	ccaggcttca	ccctgaatgg	ttccatgctt	1980
	gaggggtggag	actaagccct	gtcgagacac	ttgccttctt	caccagcta	atctgtaggg	2040
	ctggacctat	gtcctaagga	cacactaatc	gaactatgaa	ctacaaagct	tctatcccag	2100
	gaggtggcta	tggccaccgc	ttctgctggc	ctggatctcc	ccactctagg	ggtcaggctc	2160
20	cattaggatt	tggcccttcc	catctcttcc	taccaacca	ctcaaattaa	tctttcttta	2220
	cctgagacca	gttgggagca	ctggagtgc	gggaggagag	gggaagggcc	agtctgggct	2280
	gccgggttct	agtctccttt	gcactgaggg	ccacactatt	accatgagaa	gagggcctgt	2340
	gggagcctgc	aaactcactg	ctcaagaaga	catggagact	cctgccctgt	tgtgtataga	2400
	tgcaagatat	ttatatatat	ttttggttgt	caatattaaa	tacagacact	aagttatagt	2460
25	atatctggac	aagccaactt	gtaaatacac	cacctcactc	ctgttactta	cctaaacaga	2520
	tataaatggc	tggtttttag	aaacatgggt	ttgaaatgct	tgtggattga	gggtaggagg	2580
	tttggtatggg	agttagacag	aagtaagtgg	gggtgcaacc	actgcaacgg	cttagacttc	2640
	gactcaggat	ccagtccctt	acacgtacct	ctcatcagtg	tcctcttgct	caaaaatctg	2700
30	tttgatccct	gttaccaga	gaatatatac	attctttatc	ttgacattca	aggcatttct	2760
	atcacatatt	tgatagttgg	tgttcaaaaa	aacactagtt	ttgtgccagc	cgtgatgctc	2820
	aggcttga	tcgcattatt	ttgaatgtga	agggaa			2856

<210> 136

35 <211> 356

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

40 <400> 136

	ggtggagcca	aatgaagaaa	atgaagatga	aagagacaga	cacctcagtt	tttctggatc	60
	aggcattgat	gatgatgaag	attttatctc	cagcaccatt	tcaaccacac	cacgggcttt	120
	tgaccacaca	aaacagaacc	aggactggac	tcagtggaac	ccaagccatt	caaatccgga	180
45	agtgtacttt	cagacaacca	caaggatgac	tgatgtagac	agaaatggca	ccactgctta	240
	tgaaggaac	tgggaaccag	aagcacaccc	tccctctcatt	caccatgagc	atcatgagga	300
	agaagagacc	ccacattcta	caagcacaa	ccaggcaact	cctagtagta	caacgg	356

50 <210> 137

<211> 356

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> característica\_misc

<222> (1)...(356)

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

<400> 137

65	gcagggtggag	aagacatttt	attgttctctg	gggtctctg	aggccatttg	gtggggctgg	60
----	-------------	------------	-------------	-----------	------------	------------	----

# ES 2 308 976 T3

	gtcactggct	gcccccgga	cagggcgctg	ctccatggct	ctgcttggtg	tagtctgtgg	120
	ctatgtctcc	cagcaaggac	agaaactcag	aaaaatcaat	cttcttatcc	tcattcttgt	180
	cctttttctc	aaagacatcg	gcgaggtaat	ttgtgccctt	tttacctcgg	cccgcgacca	240
	cgctaaggcc	aaanttcag	acanayggcc	gggccgggnc	nataggggan	cccaacttgg	300
5	ggacccaaac	tctggcgcg	aaacacangg	gcataagctt	gnttcctgtg	gggaaa	356

<210> 138

<211> 353

10 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 138

15	aggtccagtc	ctccacttgg	cctgatgaga	gtggggagtg	gcaagggagc	tttctcctgc	60
	aatagacact	tagatttctc	tcttggtgga	agaaaccacc	tgtccatcca	ctgactcttc	120
	tacattgatg	tggaaattgc	tgctgctacc	accacctcct	gaagaggctt	ccctgatgcc	180
	aatgccagcc	atcttggcat	cctggccctc	gagcaggctg	cggttaagtag	cgatctcctg	240
20	ctccagccgt	gtctttatgt	caagcagcat	ctgtactctc	tggttctgag	cctccatctc	300
	gcacgggagc	tcactcagac	ctcgscgsg	mssmcgctam	gccgaattcc	agc	353

<210> 139

25 <211> 371

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

30 <400> 139

	agcgtgggtc	cggccgaggt	ccatccgaag	caagattgca	gatggcagtg	tgaagagaga	60
	agacatatcc	tacacttcaa	agctttggtg	caattcccat	cgaccagagt	tggtccgacc	120
	agccttggaa	aggtcactga	aaaatcttca	attggattat	gttgacctct	accttattca	180
35	ttttccagtg	tctgtaaagc	caggtgagga	agtgatccca	aaagatgaaa	atggaaaaat	240
	actatttgac	acagtggatc	tctgtgccac	gtgggaggcc	gtggagaagt	gtaaagatgc	300
	aggattggac	ctgcccgggc	ggccgctcga	aagccgaatt	ccagcacact	ggcgccggtt	360
	actagtggat	c					371

40 <210> 140

<211> 370

<212> DNA

45 <213> *Homo sapien*

<400> 140

	tagcgtggtc	gcgccgaggt	tccatctccc	tttgggaaact	agggggctgc	tggtgggaaa	60
50	tgggagccag	ggcagatgtt	gcattccttt	gtgtccctgt	aaatgtggga	ctacaagaag	120
	aggagctgcc	tgagtggtag	tttctcttcc	tggtaatcct	ctggcccagc	ctcatggcag	180
	aatagaggta	tttttaggct	atttttgtaa	tatggcttct	ggtcaaaatc	cctgtgtagc	240
	tgaattccca	agccctgcat	tgtacagccc	cccactcccc	tcaccaccta	ataaaggaat	300
55	agttaacact	caaaaaaaaa	aaaaaacctg	cccgggaggc	cgctcgaaag	ccgaattcca	360
	gcacactggc						370

<210> 141

<211> 371

60 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 141

65	tagcgtggtc	gcgccgaggt	tcctctgtgc	tgccctgtcac	agcccgatgg	taccagcgca	60
	gggtgtaggc	agtgcaggag	ccctcatcca	gtggcaggga	acaggggtca	tcactatccc	120

# ES 2 308 976 T3

	aaggagcttc	aggggtcctgg	tactcctcca	cagaatactc	ggagtattca	gagtactcat	180
	catectcagg	gggtacccgc	tcttcctcct	ctgcatgaga	gacgcggagc	acaggcacag	240
	catggagctg	ggagccggca	gtgtctgcag	cataactagg	gaggggtcgt	gatccagatg	300
5	cgatgaactg	gccctggcag	gcacagtgtc	gactcatctc	ttggcgacct	gcccgggcgg	360
	ccgctcgaag	c					371
	<210> 142						
	<211> 343						
10	<212> DNA						
	<213> <i>Homo sapien</i>						
	<400> 142						
15	gcgttttgag	gccaatgggtg	taaaaggaaa	tatcttcaca	taaaaactag	atggaagcat	60
	tgtcagaaac	ctctttgtga	tgtttgcttt	caactcacag	agttgaacat	tccttttcat	120
	agagcagttt	tgaaacactc	ttttgtagaa	tttgcaagcg	gatgattgga	tcgctatgag	180
	gtcttcattg	gaaacgggat	acctttacat	aaaaactaga	cagtagcatt	ctcagaaatt	240
20	tctttgggat	gtgggcattc	aaccacaga	ggagaacttc	atttgataga	gcagttttga	300
	aacacccttt	ttgtagaatc	tacaggtgga	catttagagt	gct		343
	<210> 143						
25	<211> 354						
	<212> DNA						
	<213> <i>Homo sapien</i>						
30	<400> 143						
	aggctctgatg	gcagaaaaac	tcagactgtc	tgcaacttta	cagatgggtgc	attggttcag	60
	catcaggagt	gggatgggaa	ggaaagcaca	ataacaagaa	aattgaaaga	tgggaaatta	120
	gtggtggagt	gtgtcatgaa	caatgtcacc	tgtactcgga	tctatgaaaa	agtagaataa	180
35	aaattccatc	atcacttttg	acaggagtta	attaagagaa	tgaccaagct	cagttcaatg	240
	agcaaactctc	catactgttt	ctttcttttt	tttttcatta	ctgtgttcaa	ttatctttat	300
	cataaacatt	ttacatgcag	ctattttcaa	gtgtgttgga	ttaattagga	tcatt	354
	<210> 144						
40	<211> 353						
	<212> DNA						
	<213> <i>Homo sapien</i>						
45	<400> 144						
	ggatcaaggac	ctgggggacc	cccagggtcca	gcagccacat	gattctgcag	cagacagggg	60
	cctagagcac	atctggatct	cagccccacc	cctggcaacc	tgctgccta	gagaactccc	120
	aagatgacag	actaagtagg	attctgccat	ttagaataat	tctggtatcc	tgggcgttgc	180
50	gttaagtgtc	ttacttttca	ttctgtotta	cgatagtctt	cagaggtggg	aacagatgaa	240
	gaaaccatgc	cccagagaag	gttaagtgc	ttctctttta	tggagccagt	gttccaacct	300
	aggtttgcct	gataccagac	ctgtggcccc	acctcccatg	caggtctctg	tgg	353
	<210> 145						
55	<211> 371						
	<212> DNA						
	<213> <i>Homo sapien</i>						
60	<400> 145						
	caggctctgtc	ataaaactgg	ctggagtttc	tgacgactcc	ttgttcacca	aatgcaccat	60
	ttcctgagac	ttgctggcct	ctccgttgag	tccacttggc	tttctgtcct	ccacagctcc	120
65	attgccactg	ttgatcacta	gctttttctt	ctgccacac	cttcttcgac	tgttgactgc	180
	aatgcaaact	gcaagaatca	aagccaaggc	caagagggat	gccaagatga	tcagccattc	240

# ES 2 308 976 T3

tggaatttgg	ggtgtcctta	taggaccaga	ggttgtgttt	gctccacctt	cttgactccc	300
atgtgagacc	tcggccgcga	ccacgctaag	ccgaattcca	gcacactggc	ggcccgttac	360
tagtggatcc	g					371

5 <210> 146

<211> 355

<212> DNA

10 <213> *Homo sapien*

<400> 146

15	ggtcctccgt	cctcttccca	gaggtgtcgg	ggcttggccc	cagcctccat	cttcgtctct	60
	caggatggcg	agtagcagcg	gctccaaggc	tgaattcatt	gtcggaggga	aatataaact	120
	ggtacggaag	atcgggtctg	gctccttcgg	ggacatctat	ttggcgatca	acatcaccaa	180
	cggcgaggaa	gtggcagtga	agctagaatc	tcagaaggcc	aggcatcccc	agttgctgta	240
	cgagagcaag	ctctataaga	ttcttcaagg	tggggttggc	atccccaca	tacggtggta	300
20	tggtcaggaa	aaagactaca	atgtactagt	catggatctt	ctgggacctc	gcctc	355

<210> 147

<211> 355

<212> DNA

25 <213> *Homo sapien*

<400> 147

30	ggtctgttac	aaaatgaaga	cagacaacac	aacattttact	ctgtggagat	atcctactca	60
	tactatgcac	gtgctgtgat	tttgaacata	actcgtccca	aaaacttgtc	acgatcatcc	120
	tgaactttta	ggttggctga	tccatcaatc	ttgcactcaa	ctgttacttc	ttcccagtg	180
	ttgttaggag	caaagctgac	ctgaacagca	accaatggct	gtagataccc	aacatgcagt	240
	tttttcccat	aatatgggaa	atattttaag	tctatcattc	cattatgagg	ataaactgct	300
35	acattttggt	tatcttcatt	ctttgaaaca	caatctatcc	ttggcactcc	ttcag	355

<210> 148

<211> 369

40 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 148

45	aggtctctct	ccccctctcc	ctctcctgcc	agccaagtga	agacatgctt	acttcccctt	60
	caccttcctt	catgatgtgg	gaagagtgtc	gcaaccacgc	cctagccaac	accgcatgag	120
	agggagtgtg	ccgagggtct	ctgagaaggc	ttctctcaca	tctagaaaga	agcgcttaag	180
	atgtggcagc	ccctcttctt	caagtggctc	ttgtcctggt	gccctgggag	ttctcaaatt	240
50	gctgcagcag	cctccatcca	gcctgaggat	gacatcaata	cacagaggaa	gaagagtcag	300
	gaaaagatga	gagaagttac	agactctcct	gggcgacccc	gagagcttac	cattcctcag	360
	acttcttca						369

<210> 149

55 <211> 620

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

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	taatttgga	gaaaatattt	tttaagtagt	gttatagttt	60
	catgtttatc	ttttattatg	ttttgtgaag	ttgtgtcttt	tcactaatta	cctatactat	120
5	gccaatat	ccttatact	atccataaca	tttatactac	atttgtaana	naatatgcac	180
	gtgaaactta	acactttata	aggtaaaaat	gagggttcca	anatttaata	atctgatcaa	240
	gttcttgta	tttccaaata	gaatggactt	ggctctgtaa	gggctaagga	gaagaggaag	300
	ataagggtta	aagttgttaa	tgaccaaaaa	ttctaaaaga	aatgcaaaaa	aaaagtattt	360
	tttcaagcct	tcgaactatt	taaggaaaagc	aaaatcattt	cctaaatgca	tatcatttgt	420
10	gagaatttct	cattaatatc	ctgaatcatt	catttcacta	aggctcatgt	tnactccgat	480
	atgtctctaa	gaaagtacta	tttcatggtc	caaacctggg	tgccatantt	gggtaaaaggc	540
	tttcccttaa	gtgtgaaant	atttaaaatg	aaattttcct	ctttttaaaa	attcctttana	600
	aggggttaagg	gtgttgggga					620

<210> 150

<211> 371

<212> DNA

20 <213> *Homo sapien*

<400> 150

	ggctccgatca	aaacctgcta	cctccccaag	actttactag	tgccgataaa	ctttctcaaa	60
25	gagcaaccag	tatcacttcc	ctgtttataa	aacctctaac	catctctttg	ttctttgaac	120
	atgctgaaaa	ccacctgggc	tgcatgtatg	cccgaatttg	yaattctttt	ctctcaaagt	180
	aaaatttaaat	tttagggatt	catttctata	ttttcacata	tgtagtatta	ttatttcctt	240
	atatgtgtaa	gggtgaaattt	atggatattg	agtgtgcaag	aaaatatatt	tttaaagctt	300
	tcatttttcc	cccagtgaa	gatttagaat	tttttatgta	aatatacaga	atgttttttc	360
30	ttacttttat	a					371

<210> 151

<211> 4655

35 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 151

40	gggacttgag	ttctgttata	ttcttaagta	gattcatatt	gtaaggggtct	cggggtgggg	60
	gggttgggca	aatcctggag	ccagaagaaa	ggacagcagc	attgatcaat	cttacagcta	120
	acatgtttgt	cctggaaaac	aatgcccaga	ctcaatttag	tgagccacag	tacacgaacc	180
	tggggctcct	gaacagcatg	gaccagcaga	ttcagaacgg	ctcctcgctc	accagtccct	240
45	ataacacaga	ccacgcgcag	aacagcgtca	cggcgccctc	gccctacgca	cagcccagct	300
	ccaccttcga	tgtctctctc	ccatcacccg	ccatcccctc	caacaccgac	taccagggcc	360
	cgcacagttt	cgacgtgtcc	ttccagcagt	cgagcaccgc	caagtgggcc	acctggacgt	420
	attccactga	actgaagaaa	ctctactgcc	aaattgcaaa	gacatgcccc	atccagatca	480
	aggtgatgac	cccacctcct	cagggagctg	ttatccgcgc	catgcctgtc	tacaaaaaag	540
50	ctgagcacgt	cacggagggtg	gtgaagcggg	gccccaacca	tgagctgagc	cgtgaattca	600
	acgagggaca	gattgcccc	yctagtcatt	tgattcgagt	agaggggaac	agccatgccc	660
	agtatgtaga	agatcccatc	acaggaagac	agagtgtgct	ggtaccttat	gagccacccc	720
	aggttggcac	tgaattcacg	acagtcttgt	acaatttcat	gtgtaacagc	agtttgtgtg	780
55	gagggatgaa	ccgccgtcca	attttaatca	ttgttactct	ggaaaccaga	gatgggcaag	840
	tcctggggccg	acgtgtcttt	gaggcccggga	tctgtgcttg	cccaggaaga	gacaggaagg	900
	cggatgaaga	tagcatcaga	aagcagcaag	tttcggacag	tacaaagaac	ggtgatggta	960
	cgaagcgccc	gtttcgtcag	aacacacatg	gtatccagat	gacatccatc	aagaaacgaa	1020
	gatccccaga	tgatgaactg	gtatacttac	cagtgaaggg	ccgtgagact	tatgaaatgc	1080
60	tggtgaagat	caaagagtcc	ctggaactca	tgcagtacct	tcttcagcac	acaattgaaa	1140
	cgtacaggca	acagcaacag	cagcagcacc	agcacttact	tcagaaacag	acctcaatac	1200
	agtctccatc	ttcatatggg	aacagctccc	cacctctgaa	caaaatgaac	agcatgaaca	1260
	agctgccttc	tgtgagccag	cttatcaacc	ctcagcagcg	caacgccttc	actcctacaa	1320
65	ccatttctga	tggcatggga	gccaaacattc	ccatgatggg	caccacatg	ccaatggctg	1380

# ES 2 308 976 T3

	gagacatgaa	tggactcagc	cccacccagg	cactccctcc	cccactctcc	atgccatcca	1440
	cctcccactg	cacaccccca	cctccgtatc	ccacagattg	cagcattgtc	agtttcttag	1500
	cgagggttggg	ctgttcatca	tgtctggact	atttcacgac	ccaggggctg	accaccatct	1560
5	atcagattga	gcattactcc	atggatgatc	tggcaagtct	gaaaaatccct	gagcaatttc	1620
	gacatgcat	ctggaagggc	atcctggacc	accggcagct	ccacgaattc	tcctccccct	1680
	ctcatctcct	gcggacccca	agcagtgcct	ctacagtcag	tgtgggctcc	agttagaccc	1740
	ggggtgagcg	tgttattgat	gctgtgcgat	tcacctcccg	ccagaccatc	tcttccccc	1800
	cccgagatga	gtggaatgac	ttcaactttg	acatggatgc	tcgccgcaat	aagcaacagc	1860
10	gcatcaaaga	ggagggggag	tgagcctcac	catgtgagct	cttcctatcc	ctctcctaac	1920
	tgccagcccc	ctaaaagcac	tcctgcttaa	tcttcaaagc	cttctcccta	gctcctcccc	1980
	ttcctcttgt	ctgatttctt	aggggaagga	gaagtaagag	gcttacttct	taccctaacc	2040
	atctgacctg	gcatctaatt	ctgattctgg	ctttaagcct	tcaaaactat	agcttgacga	2100
15	actgtagctt	gccatggcta	ggtagaagtg	agcaaaaaag	agttgggtgt	ctccttaagc	2160
	tgcagagatt	tctcattgac	ttttataaag	catgttcacc	cttatagtct	aagactatat	2220
	atataaatgt	ataaatatac	agtatagatt	tttgggtggg	gggcattgag	tattgtttta	2280
	aatgtaattt	aaatgaaaga	aaattgagtt	gcacttattg	accatttttt	aatttacttg	2340
	ttttggatgg	cttgtctata	ctccttccct	taaggggtat	catgtatggg	gataggatc	2400
20	tagagcttaa	tgctacatgt	gagtgcagat	gatgtacaga	ttctttcagt	tctttggatt	2460
	ctaaatacat	gccacatcaa	acctttgagt	agatccatct	ccattgctta	ttatgtaggt	2520
	aagactgtag	atatgtattc	ttttctcagt	gttgggtatat	tttatattac	tgacatttct	2580
	tctagtgatg	atgggttcacg	ttgggggtgat	ttaatccagt	tataagaaga	agttcatgtc	2640
25	caaacgtcct	ctttagtttt	tgggtgggaa	tgaggaaaaat	tcttaaaagg	cccatagcag	2700
	ccagttcaaa	aacacccgac	gtcatgtatt	tgagcatatc	agtaaccccc	ttaaatttaa	2760
	taccagatac	cttatcttac	aatattgatt	gggaaaacat	ttgctgccat	tacagaggta	2820
	ttaaaactaa	atcttactac	tagattgact	aactcaaata	cacatttgct	actgttgtaa	2880
	gaattctgat	tgatttgatt	gggatgaatg	ccatctatct	agttctaaca	gtgaagtttt	2940
30	actgtctatt	aatatttcagg	gtaaatagga	atcattcaga	aatgttgagt	ctgtactaaa	3000
	cagtaagata	tctcaatgaa	ccataaattc	aactttgtaa	aaatcttttg	aagcatagat	3060
	aatattgttt	ggtaaatgtt	tcttttgttt	ggtaaatgtt	tcytttaaaag	accctcctat	3120
	tctataaaac	tctgcatgta	gaggcttggt	tacctttctc	tctctaagggt	ttacaatagg	3180
35	agtgggtgatt	tgaaaaatat	aaaattatga	gattgggtttt	cctgtggcat	aaattgcac	3240
	actgtatcat	tttctttttt	aaccggtgaag	agtttcaggt	tgttggaag	taactgtgag	3300
	aaccacagttt	cccgtccatc	tcctttaggg	actaccata	gacatgaaag	gtccccacag	3360
	agcaagagat	aagtctttca	tggctgctgt	tgtctaaacc	acttaaacga	agagttccct	3420
	tgaaactttg	ggaaaacatg	ttaatgacaa	tattccagat	ctttcagaaa	tataacacat	3480
40	ttttttgcat	gcatgcaaat	gagctctgaa	atcttcccat	gcattctggg	caagggctgt	3540
	cattgacac	aagcttccat	tttaatttta	aagtgcacaa	gggccagcgt	ggctctaaaa	3600
	ggtaatgtgt	ggattgcctc	tgaaaagtgt	gtatatattt	tgtgtgaaat	tgatacttt	3660
	gtattttgat	tatttttttt	ttcttcttgg	gatagtggga	tttccagaac	cacacttgaa	3720
45	accttttttt	atcgtttttg	tattttcatg	aaaataccat	ttagtaagaa	taccacatca	3780
	aataagaaat	aatgctacaa	ttttaagagg	ggagggaagg	gaaagttttt	ttttttatta	3840
	tttttttaaa	attttgtatg	ttaaagagaa	tgagtccttg	atctcaaagt	tttgtgtgac	3900
	ttaaatggta	ataagcactg	taaacttctg	caacaagcat	gcagctttgc	aaaccatta	3960
	aggggaagaa	tgaaagctgt	tccttgggtc	tagtaagaag	acaaactgct	tccttactt	4020
50	tgctgagggg	ttgaataaac	ctaggacttc	cgagctatgt	cagtactatt	caggtaacac	4080
	tagggccttg	gaaatccctg	tactgtgtct	catggatttg	gcactagcca	aagcgaggca	4140
	ccccttactg	gcttacctcc	tcatggcagc	ctactctcct	tgagtgtatg	agtagccagg	4200
	gtaaggggta	aaaggatagt	aagcatagaa	accactagaa	agtgggctta	atggagttct	4260
55	tgtggcctca	gctcaatgca	gttagctgaa	gaattgaaaa	gtttttgttt	ggagacggtt	4320
	ataaacagaa	atggaaagca	gagttttcat	taaatccttt	tacctttttt	ttttcttggt	4380
	aatcccttaa	aataacagta	tgtgggatat	tgaatgttaa	agggatattt	ttttctatta	4440
	tttttataat	tgtacaaaat	taagcaaatg	ttaaaagtgt	tatatgcttt	attaatgttt	4500
	tcaaaaggta	ttatacatgt	gatacatttt	ttaaagcttc	gttgcttgct	ttctggtact	4560
60	ttctgttatg	ggcttttggt	gagccagaag	ccaatctaca	atctcttttt	gtttgcccagg	4620
	acatgcaata	aaatttataa	aataaataaa	aacta			4655

<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	
	1				5					10					15		
5	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	
	Leu	Gly	Arg	Arg	Cys	Phe	Glu	Ala	Arg	Ile	Cys	Ala	Cys	Pro	Gly	Arg	
				245					250					255			
40	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				
45	His	Gly	Ile	Gln	Met	Thr	Ser	Ile	Lys	Lys	Arg	Arg	Ser	Pro	Asp	Asp	
	290					295						300					
	Glu	Leu	Val	Tyr	Leu	Pro	Val	Arg	Gly	Arg	Glu	Thr	Tyr	Glu	Met	Leu	
	305					310					315					320	
50	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	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					

# 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  
 405 410 415  
 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  
 435 440 445  
 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  
 465 470 475 480  
 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  
 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  
 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  
 Lys Gln Gln Arg Ile Lys Glu Glu Gly Glu  
 580 585

<210> 153  
 <211> 2007  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*  
 <400> 153

gaattcgctg ctgctccagg gaaagtctct ttactccact gactctctct tttcctgata 60  
 acatggccag caagaaagta attacagtgt ttggagcaac aggagctcaa ggtggctctg 120  
 tggccagggc aatttttgag agcaaaaaat ttgcagttag agcagtgacc agggatgtga 180  
 cttgacccaa tgccctggag ctccagcgcc ttggagctga ggtgggtcaaa ggtgacctga 240  
 atgataaagc atcgggtggac agtgccctaa aaggtgtcta tggggccttc ttggtgacca 300  
 acttctggga ccctctcaac caagataagg aagtgtgtcg ggggaagctg gtggcagact 360  
 ccgccaagca cctgggtctg aagcacgtgg tgtacagcgg cctggagaac gtcaagcgac 420  
 tgacggatgg caagctggag gtgccgcact ttgacagcaa gggcgaggtg gaggagtact 480  
 tctggtccat tggcatcccc atgaccagtg tccgcgtggc ggcctacttt gaaaactttc 540  
 tcgcggcgtg gcggcccgtg aaagcctctg atggagatta ctacaccttg gctgtaccga 600  
 tgggagatgt accaatggat ggtatctctg ttgctgatat tggagcagcc gtctctagca 660  
 tttttaattc tccagaggaa tttttaggca aggcgctggg gctcagtga gaagcactaa 720  
 caatacagca atatgctgat gttttgtcca aggctttggg gaaagaagtc cgagatgcaa 780  
 agattacccc ggaagctttc gagaagctgg gattccctgc agcaaaggaa atagccaata 840  
 tgtgtcgttt ctatgaaatg aagccagacc gagatgtcaa tctcaccac caactaaatc 900  
 ccaaagtcaa aagcttcagc cagtttatct cagagaacca gggagccttc aagggcatgt 960  
 agaaaatcag ctgttcagat aggcctctgc accacacagc ctctttcctc tctgatcctt 1020  
 ttctctctta cggcacaaca ttcatgttga cagaacatgc tggaatgcaa ttgtttgcaa 1080  
 caccgaagga tttcctgcgg tcgcctcttc agtaggaagc actgcattgg tgataggaca 1140  
 cggtaatttg attcacattt aacttgctag ttagtgataa ggggtgtaca actgtttggg 1200  
 aaaatgagaa gcctcggaac ttggagcttc tctcctacca ctaatgggag ggcagattat 1260  
 actgggattt ctctgggtg agtaatttca agccctaag ctgaaattcc ctaggcagc 1320

# ES 2 308 976 T3

	tccagttttc	tcaactgcat	tgcaaaatcc	ccagtgaact	tttaagtact	tttaacttaa	1380
	aaaaatgaac	atctttgtag	agaattttct	ggggaacatg	gtgttcaatg	aacaagcaca	1440
	agcattggaa	atgctaaaaat	tcagttttgc	ctcaagattg	gaagtttatt	ttctgactca	1500
5	ttcatgaagt	catctattga	gccaccattc	aattattcat	ctattaattc	cttgatcctt	1560
	catttatcca	ttctgcaaac	ttttcttgag	caccagcacg	ggtggccatt	tgtggacttc	1620
	tcttcattcc	tatgtgtttt	cttatcaaag	tgatccactc	tcgaaaggct	cctttccagt	1680
	ctgtggttgg	gttcaagtca	tgccaggggc	agggggccca	tctcctcggt	tagctctagg	1740
	caaaatccag	gggatctgca	gtggggagcg	ggggcaggaa	gctggaggga	aggcctgtga	1800
10	agggtaggga	tgtggaaaaga	caagggtgaca	gaaggaccca	ataggacctt	tctatatctc	1860
	tggcttagca	ttttctacat	catattgtaa	tcgtcttatt	tgctagtttt	cttccttact	1920
	gtgagtgact	aacagtcatc	tttatccag	tgcttggtac	ataataagtg	atcaataaat	1980
	gttgattgac	taaaaaaaaa	aaaaaaa				2007

15

<210> 154

<211> 2148

20 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 154

25

30

35

40

45

50

55

60

65

gaattcgctg	ctgctccagg	gaaagttctg	ttactccact	gactctctct	tttcttgata	60
acatggccag	caagaaagta	attacagtgt	ttggagcaac	aggagctcaa	ggtggctctg	120
tggccagggc	aatttttgag	agcaaaaaat	ttgcagtga	agcagtgaac	agggatgtga	180
cttgaccaaa	tgccctggag	ctccagcgcc	ttggagctga	ggtggtcaaa	ggtgacctga	240
atgataaagc	atcgggtggac	agtgccttaa	aaggggaagc	tgggtggcaga	ctccgccaaag	300
cacctgggtc	tgaagcacgt	ggtgtacagc	ggcctggaga	acgtcaagcg	actgacggat	360
ggcaagctgg	agggtgcgca	ctttgacagc	aagggcgagg	tggaggagta	cttctggtcc	420
attggcatcc	ccatgaccag	tgtccgcgtg	gcggcctact	tgaaaactt	tctcgcgcg	480
tggcgggccg	tgaaagcctc	tgatggagat	tactacacct	tggctgtacc	gatgggagat	540
gtaccaatgg	atggtatctc	tgttgctgat	attggagcag	ccgtctctag	catttttaat	600
tctccagagg	aatttttagg	caaggccgtg	gggctcagtg	cagaagcact	aacaatacag	660
caatatgctg	atgttttgtc	caaggctttg	gggaaagaag	tccgagatgc	aaagactatc	720
tgtgctatag	atgaccagaa	aacagtggaa	gaaggtttca	tggaagacgt	gggcttgagt	780
tggtccttga	gggaacatga	ccatgtatag	acagaggagg	catcaagaag	gctggcctgg	840
ctaattctgg	aataaacacg	acaaaccaga	ggcagtacgg	gaaggaggca	aattctggct	900
ctgcctctat	ccttgattac	cccgaagct	tctgagaagc	tgggattccc	tgacgaaag	960
gaaatagcca	atatgtgtcg	tttctatgaa	atgaagccag	accgagatgt	caatctcacc	1020
caccaactaa	atcccaaagt	caaaagcttc	agccatttta	tctcagagaa	ccagggagcc	1080
ttcaaggcca	tgtagaaaat	cagctgttca	gataggcctc	tgaccacac	agcctcttcc	1140
ctctctgata	cttttcctct	ttacggcaca	acattcatgt	tgacagaaca	tgtggaatg	1200
caattgtttg	caacaccgaa	ggatttctct	cggctgcctc	ttcagtagga	agcactgcat	1260
tgggtgatagg	acacggtaat	ttgattcaca	tttaacttgc	tagttagtga	taagggtgggt	1320
acaactgttt	ggtaaaatga	gaagcctcgg	aacttgagc	ttctctccta	ccactaatgg	1380
gagggcagat	tatactggga	tttctcctgg	gtgagtaatt	tcaagcccta	atgctgaaat	1440
tcccctaggc	agctccagtt	ttctcaactg	cattgcaaaa	ttcccagtga	acttttaagt	1500
acttttaact	taaaaaaatg	aacatctttg	tagagaattt	tctgggggaa	atggtgttca	1560
atgaacaagc	acaagcattg	gaaatgctaa	aattcagttt	tgctcaaga	ttggaagttt	1620
attttctgac	tcattcatga	agtcattctat	tgagccacca	ttcaattatt	catctattaa	1680
ttccttgata	cttcatttat	ccattctgca	aacttttctt	gagcaccagc	acgggtggcc	1740
atttgtggac	ttctcttcat	tcctatgtgt	tttcttatca	aagtgatcca	ctctcgaaag	1800
gtctctttcc	agtctgtggg	tgggttcaag	tcatgccagg	gccagggggc	ccatctcttc	1860
gtttagctct	aggcaaaatc	caggggatct	gcagtgggga	gcgggggcag	gaagctggag	1920
ggaaggcctg	tgaagggtag	ggatgtggaa	agacaagggtg	acagaaggac	ccaataggac	1980
ctttctatat	ctctggctta	gcattttcta	catcatattg	taatcgtctt	atttgcctagt	2040
tttcttctct	actgtgagtg	actaacagtc	atctttatcc	cagtgccctg	tacataataa	2100
gtgatcaata	aatgttgatt	gactaaatga	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa		2148

<210> 155

# ES 2 308 976 T3

<211> 153

<212> PRT

<213> *Homo sapien*

5

<400> 155

10	Met	Thr	Ser	Val	Arg	Val	Ala	Ala	Tyr	Phe	Glu	Asn	Phe	Leu	Ala	Ala
	1				5					10				15		
	Trp	Arg	Pro	Val	Lys	Ala	Ser	Asp	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Thr	Leu	Ala	Val
				20					25					30		
	Pro	Met	Gly	Asp	Val	Pro	Met	Asp	Gly	Ile	Ser	Val	Ala	Asp	Ile	Gly
			35					40					45			
15	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	
20	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
				100					105					110		
25	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										

<210> 156

35

<211> 128

<212> PRT

<213> *Homo sapien*

40

<400> 156

45	Met	Thr	Ser	Val	Arg	Val	Ala	Ala	Tyr	Phe	Glu	Asn	Phe	Leu	Ala	Ala
	1				5					10				15		
	Trp	Arg	Pro	Val	Lys	Ala	Ser	Asp	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Thr	Leu	Ala	Val
				20					25					30		
	Pro	Met	Gly	Asp	Val	Pro	Met	Asp	Gly	Ile	Ser	Val	Ala	Asp	Ile	Gly
			35					40					45			
50	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	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			

<210> 157

65

<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

ctgcagcccg	ggggatccac	tagtccagtg	tgggtggaatt	cattgggtctt	tacaagactt	60
ggatacatta	cagcagacat	ggaaatataa	ttttaaaaaa	tttctctcca	acctccttca	120
aattcagtca	ccactgttat	attacettct	ccaggaaccc	tccagtgggg	aaggctgcga	180
tattagattt	ccttgtatgc	aaagtttttg	ttgaaagctg	tgctcagagg	aggtgagagg	240
agaggaagga	gaaaactgca	tcataacttt	acagaattga	atctagagtc	ttccccgaaa	300
agcccagaaa	cttctctgcn	gnatctggct	tgtccatctg	gtctaagggtg	gctgcttctt	360
ccccagccat	cgagtcagtt	tgtgcccatg	aataatacac	gacctgctat	ttcccatgac	420
tgct						424

<210> 158

<211> 2099

<212> DNA

25 <213> *Homo sapien*

<400> 158

ccgcggttaa	aaggcgagc	aggtgggagc	cggggccttc	acccgaaacc	cgacgagagc	60
ccgacagccg	gcggcgcccg	agcccgacct	gcctgcccag	ccggagcgaa	gggcgcgcgc	120
ccgcgcagag	cccgcgccag	ggccgcgcgc	cgcagagcag	ttaaaacgtg	caggcaccag	180
aaggcacttc	ctgtcggtga	agaagacctg	tctccggtgt	cacgggcatac	ctgtgttttg	240
caaacggggc	tgacctccct	tctggggag	caggaagggg	caggggaagga	aaagaagtac	300
agaagatctg	gctaaacaat	ttctgtatgg	cgaaagaaaa	attctaactt	gtacgccctc	360
ttcatgcatc	tttaattcaa	tttgaatatt	ccaggcgaca	tctcactga	ccgagcaaag	420
attgacattc	gtatcatcac	tgtgcaccat	tggcttctag	gcactccagt	ggggtaggag	480
aaggaggtct	gaaaccctcg	cagagggatc	ttgcctcat	tctttgggtc	tgaaacactg	540
gcagtcgttg	gaaacaggac	tcagggataa	accagcgcaa	tggattgggg	gacgctgcac	600
actttcatcg	ggggtgtcaa	caaacactcc	accagcatcg	ggaaggtgtg	gatcacagtc	660
atctttattt	tccgagtcac	gatcctcgtg	gtggctgccc	aggaagtgtg	gggtgacgag	720
caagaggact	tcgtctgcaa	cacactgcaa	ccgggatgca	aaaatgtgtg	ctatgaccac	780
tttttcccg	tgccccacat	ccggctgtgg	gccctccagc	tgatcttcgt	ctccacccca	840
gcgctgctgg	tggccatgca	tgtggcctac	tacaggcacg	aaaccactcg	caagttcagg	900
cgaggagaga	agaggaatga	tttcaaaagc	atagaggaca	ttaaaaagca	gaaggttcgg	960
atagagggtg	cgctgtgttg	gacgtacacc	agcagcatct	ttttccgaat	catctttgaa	1020
gcagccttta	tgtatgtgtt	ttacttcctt	tacaatgggt	accacctgcc	ctgggtgttg	1080
aatgtggga	ttgacctctg	ccccaacctt	gttgactgct	ttatttctag	gccaacagag	1140
aagaccgtgt	ttaccatttt	tatgatttct	gcgtctgtga	tttgcatgct	gcttaacgtg	1200
gcagagtgtg	gctacctgct	gctgaaagtg	tgttttagga	gatcaaagag	agcacagacg	1260
caaaaaaatc	accccaatca	tgccctaaag	gagagtaagc	agaatgaaat	gaatgagctg	1320
atttcagata	gtggtcaaaa	tgcaatcaca	ggttcccaag	ctaaacattt	caaggtaaaa	1380
tgtagctgcg	tcataaggag	acttctgtct	tctccagaag	gcaataccaa	cctgaaagt	1440
ccttctgtag	cctgaagagt	ttgtaaata	ctttcataat	aaatagacac	ttgagttaac	1500
tttttgtagg	atacttgctc	cattcataca	caacgtaatc	aaatatgtgg	tccatctctg	1560
aaaacaagag	actgcttgac	aaaggagcat	tgcagtcact	ttgacagggt	ccttttaagt	1620
ggactctctg	acaaagtggg	tactttctga	aaattttatat	aactgttgtt	gataaggaac	1680
atttatccag	gaattgatac	gtttattagg	aaaagataatt	tttataggct	tggtagtgtt	1740
tagttctgac	tttgaattta	tataaagtat	ttttataatg	actggctctt	cttacctgga	1800
aaaacatgcg	atggttagttt	tagaattaca	ccacaagtat	ctaaatttgg	aacttacaaa	1860
gggtctatct	tgtaaatatt	gttttgcatt	gtctgttggc	aaatttgtga	actgtctaga	1920
tacgcttaag	gtgggaaagt	ttcattgcac	aatatatatt	tactgctttc	tgaattgtaga	1980
cggaacagtg	tggaagcaga	aggctttttt	aactcatccg	tttgccaatc	attgcaaaca	2040
actgaaatgt	ggatgtgatt	gcctcaataa	agctcgtccc	cattgcttaa	aaaaaaaaa	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
      Tyr His Leu Pro Trp Val Leu Lys Cys Gly Ile Asp Pro Cys Pro Asn
          165          170          175
35      Leu Val Asp Cys Phe Ile Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Val Phe Thr
          180          185          190
      Ile Phe Met Ile Ser Ala Ser Val Ile Cys Met Leu Leu Asn Val Ala
          195          200          205
40      Glu Leu Cys Tyr Leu Leu Leu Lys Val Cys Phe Arg Arg Ser Lys Arg
          210          215          220
      Ala Gln Thr Gln Lys Asn His Pro Asn His Ala Leu Lys Glu Ser Lys
        225          230          235          240
45      Gln Asn Glu Met Asn Glu Leu Ile Ser Asp Ser Gly Gln Asn Ala Ile
          245          250          255
      Thr Gly Ser Gln Ala Lys His Phe Lys Val Lys Cys Ser Cys Val Ile
          260          265          270
50      Arg Arg Leu Leu Ser Ser Pro Glu Gly Asn Thr Asn Leu Lys Val Pro
          275          280          285
      Ser Val Ala
          290

```

<210> 160

<211> 3951

<212> DNA

60 <213> *Homo sapien*

<400> 160

```

65      tctgcatcca tattgaaaac ctgacacaat gtatgcagca ggctcagtgt gagtgaactg      60

```

# ES 2 308 976 T3

	gaggcttctc	tacaacatga	cccaaaggag	cattgcaggt	cctattttgca	acctgaagtt	120
	tgtgactctc	ctggttgcc	taagttcaga	actcccattc	ctgggagctg	gagtagacgt	180
	tcaagacaat	gggtataatg	gattgctcat	tgcaattaat	cctcaggtac	ctgagaatca	240
5	gaacctcatc	tcaaacatta	aggaaatgat	aactgaagct	tcattttacc	tatttaatgc	300
	taccaagaga	agagtatttt	tcagaaatat	aaagattttta	atacctgcc	catggaaagc	360
	taataataac	agcaaaataa	aacaagaatc	atatgaaaag	gcaaagtgtca	tagtgactga	420
	ctggtatggg	gcacatggag	atgatccata	cacctacaa	tacagagggt	gtggaaaaga	480
	gggaaaatac	attcattttca	cacctaat	cctactgaat	gataacttaa	cagctggcta	540
10	cggatcacga	ggccgagtg	ttgtccatga	atgggcccac	ctcgttggtg	gtgtgttcga	600
	tgagtataac	aatgacaaac	ctttctacat	aaatgggcaa	aatcaaatta	aagtgacaag	660
	gtgttcac	gacatcacag	gcattttt	gtgtgaaaaa	ggtccttgcc	cccaagaaaa	720
	ctgtattatt	agtaagcttt	ttaaagaagg	atgcaccttt	atctacaata	gcacccaaaa	780
15	tgcaactgca	tcaataatgt	tcagtcaaag	tttatcttct	gtggttgaat	tttghtaatgc	840
	aagtaccac	aaccaagaag	caccaaacct	acagaaccag	atgtgcagcc	tcagaagtgc	900
	atgggatgta	atcacagact	ctgctgactt	tcaccacagc	tttcccatga	acgggactga	960
	gcttccacct	cctcccacat	tctcgcttgt	agaggctggt	gacaaagtgg	tctgtttagt	1020
	gctggatgtg	tccagcaaga	tgccagaggg	tgacagactc	cttcaactac	aacaagccgc	1080
20	agaattttat	ttgatgcaga	ttgttgaaat	tcataccttc	gtgggcattg	ccagtttcga	1140
	cagcaaaagg	tgatcagag	cccagctaca	ccaaattaac	agcaatgatg	atcgaaagt	1200
	gctggtttca	tatctgccc	ccactgtatc	agctaaaaaca	gacatcagca	tttgttcagg	1260
	gcttaagaaa	ggatttgagg	tggttgaaaa	actgaatgga	aaagcttatg	gctctgtgat	1320
25	gatattagtg	accagcggag	atgataagct	tcttggaat	tgcttacc	ctgtgctcag	1380
	cagtgggtca	acaattcact	ccattgcccc	gggttcac	gcagcccaa	atctggagga	1440
	attatcacgt	cttacaggag	gtttaaagtt	ctttgttcca	gatatatcaa	actccaatag	1500
	catgattgat	gctttcagta	gaatttcctc	tggaactgga	gacattttcc	agcaacatat	1560
	tcagcttgaa	agtacagggtg	aaaatgtcaa	acctcaccat	caattgaaaa	acacagtgac	1620
30	tgtggataat	actgtgggca	acgacactat	gtttctagtt	acgtggcagg	ccagtggtcc	1680
	tcctgagatt	atattatttg	atcctgatgg	acgaaaaatac	tacacaaata	attttatcac	1740
	caatctaact	tttcggacag	ctagtctttg	gattccagga	acagctaagc	ctgggcaactg	1800
	gacttacacc	ctgaacaata	cccatcattc	tctgcaagcc	ctgaaagtga	cagtgaacctc	1860
35	tcgcgcctcc	aactcagctg	tgccccagc	cactgtggaa	gcctttgtgg	aaagagacag	1920
	cctccatttt	cctcatcctg	tgatgattta	tgccaatgtg	aaacagggat	tttatcccat	1980
	tcttaattgcc	actgtcactg	ccacagttga	gccagagact	ggagatcctg	ttacgctgag	2040
	actccttgat	gatggagcag	gtgctgatgt	tataaaaaat	gatggaattt	actcgaggta	2100
	ttttttctcc	tttgctgcaa	atggtagata	tagcttgaaa	gtgcatgtca	atcactctcc	2160
40	cagcataagc	accccgagcc	actctattcc	agggagtcac	gctatgtatg	taccagggtta	2220
	cacagcaaac	ggtaatatcc	agatgaatgc	tccaaggaaa	tcagtaggca	gaaatgagga	2280
	ggagcgaaag	tggtggctta	gcccagtcag	ctcaggaggc	tccttttcag	tgctgggagt	2340
	tccagctggc	ccccaccctg	atgtgtttcc	accatgcaaa	attattgacc	tggaagctgt	2400
45	aaaagtagaa	gaggaattga	ccctatcttg	gacagcacct	ggagaagact	ttgatcaggg	2460
	ccaggctaca	agctatgaaa	taagaatgag	taaaagtcta	cagaatatcc	aagatgactt	2520
	taacaatgct	attttagtaa	atacatcaaa	gcgaaatcct	cagcaagctg	gcatcagggg	2580
	gatatttaag	ttctcacccc	aaatttcac	gaatggacct	gaacatcagc	caaattggaga	2640
	aacacatgaa	agccacagaa	tttatgttgc	aatacagagca	atggatagga	actccttaca	2700
50	gtctgctgta	tctaaccattg	cccaggcgcc	tctgtttatt	ccccccaatt	ctgatcctgt	2760
	acctgccaga	gattatctta	tattgaaagg	agttttaaga	gcaatgggtt	tgataggaat	2820
	catttgccct	attatagttg	tgacacatca	tactttaagc	aggaaaaaga	gagcagacaa	2880
	gaaagagaat	ggaacaaaat	tattataaat	aaatatccaa	agtgtcttcc	ttcttagata	2940
	taagacccat	ggccttcgac	tacaaaaaca	tactaacaaa	gtcaaattaa	catcaaaact	3000
55	gtattaaaa	gcattgagtt	tttgtacaat	acagataaga	tttttacctg	gtagatcaac	3060
	aaattctttt	tggtgggtaga	ttagaaaacc	cttacacttt	ggctatgaac	aaataataaa	3120
	aattattctt	taaagtaatg	tcttttaaagg	caaaggggag	ggtaaagtgc	gaccagtgtc	3180
	aaggaaagtt	tgttttattg	aggtggaaaa	atagcccaaa	gcagagaaaa	ggagggtagg	3240
60	tctgcattat	aactgtctgt	gtgaagcaat	catttagtta	ctttgattaa	tttttctttt	3300
	ctccttatct	gtgcagaaca	ggttgcttgt	ttacaactga	agatcatgct	atatttcata	3360

# ES 2 308 976 T3

```

tatgaagccc ctaatgcaaa gctctttacc tcttgctatt ttggtatata tattacagat 3420
gaaatctcac tgctaattgct cagagatctt ttttactgt aagaggtaac ctttaacaat 3480
atgggtatta cctttgtctc ttcataccgg ttttatgaca aagggtctatt gaatttattt 3540
5 gtttgaagt ttctactccc atcaaagcag ctttttaagt tattgccttg gttattatgg 3600
atgatatgta tagcccttat aatgccttaa ctaaggaaga aaagatgta ttctgagttt 3660
gttttaatac atatatgaac atatagtttt attcaattaa accaaagaag aggtcagcag 3720
ggagatacta acctttggaa atgattagct ggctctgttt tttgggtaaa taagagtctt 3780
taatcctttc tccatcaaga gttacttacc aagggcaggg gaagggggat atagaggtcc 3840
10 caaggaaata aaaatcatct ttcactttta attttactcc ttcctcttat ttttttaaaa 3900
gattatcgaa caataaaatc atttgctttt ttaattaaaa acataaaaaa a 3951

```

15 <210> 161  
 <211> 943  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapien*

20 <400> 161

```

Met Thr Gln Arg Ser Ile Ala Gly Pro Ile Cys Asn Leu Lys Phe Val
1 5 10 15
25 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
35 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
40 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
45 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
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
	305					310					315					320
5	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		
	Ser	Phe	Asp	Ser	Lys	Gly	Glu	Ile	Arg	Ala	Gln	Leu	His	Gln	Ile	Asn
10			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
15		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	Ser	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			
	Thr	Trp	Gln	Ala	Ser	Gly	Pro	Pro	Glu	Ile	Ile	Leu	Phe	Asp	Pro	Asp
35		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

65

# 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					800
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					880
	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

<212> DNA

35 <213> *Homo sapien*

<400> 162

40	tggagaacca	cgtggacagc	accatgaaca	tggtgggcgg	gggaggcagt	gctggccgga	60
	agccccctca	gtcgggtatg	aaggagctgg	ccgtgttccg	ggagaaggtc	actgagcagc	120
	accggcagat	gggcaagggt	ggcaagcatc	accttggcct	ggaggagccc	aagaagctgc	180
	gaccaccccc	tgccaggact	ccctgccaac	aggaactgga	ccaggctctg	gagcggatct	240
45	ccaccatgcg	ccttcgggat	gagcggggcc	ctctggagca	cctctactcc	ctgcacatcc	300
	ccaactgtga	caagcatggc	ctgtacaacc	tcaaacagtg	gcaagatgtc	tctgaacggg	360
	cagcgtgggg	agtgtgtgtg	tgtgaacccc	aacaccggga	agctgatcca	gggagccccc	420
	accatccggg	gggaccccga	gtgtcatctc	ttctacaatg	agcagcagga	ggctcgcggg	480
50	gtgcacaccc	cagcggat					498

<210> 163

<211> 1128

<212> DNA

55 <213> *Homo sapien*

<400> 163

60	gccacctggc	cctcctgata	gacgacacac	gcacttgaaa	cttgtttctca	gggtgtgtgg	60
	aatcaacttt	cgggaagcaa	ccagcccacc	agaggaggtc	ccgagcgcca	gcggagacga	120
	tgcagcggag	actggttcag	cagtggagcg	tgcgggtgtt	cctgctgagc	tacgcggtgc	180
	cctcctgcgg	gcgctcggtg	gagggctctca	gccgcgcct	caaaagagct	gtgtctgaac	240
	atcagctcct	ccatgacaag	gggaagtcca	tccaagattt	acggcgacga	ttcttccttc	300
65	accatctgat	cgcagaaatc	cacacagctg	aaatcagagc	tacctcggag	gtgtccctta	360
	actccaagcc	ctctcccaac	acaaagaacc	accccgctccg	atttggttct	gatgatgagg	420

# ES 2 308 976 T3

```

gcagatacct aactcaggaa actaacaagg tggagacgta caaagagcag ccgctcaaga 480
cacctgggaa gaaaaagaaa ggcaagcccg ggaaacgcaa ggagcaggaa aagaaaaaac 540
ggcgaaactcg ctctgcctgg ttagactctg gagtgactgg gagtgggcta gaaggggacc 600
5 acctgtctga cacctccaca acgtcgtctg agctcgattc acggaggcat tgaaattttc 660
agcagagacc ttccaaggac atattgcagg attctgtaat agtgaacata tggaaagtat 720
tagaaatatt tattgtctgt aaatactgta aatgcattgg aataaaaactg tctcccccat 780
tgctctatga aactgcacat tggtcattgt gaatattttt ttttttgcca aggctaatacc 840
aattattatt atcacattta ccataattta ttttgtccat tgatgtattt attttgtaaa 900
10 tgtatcttgg tgctgtgtaa tttctatatt ttttgttaaca taatgcactt tagatataca 960
tatcaagtat gttgataaat gacacaatga agtgtctcta ttttgtgggt gattttaatg 1020
aatgcctaaa tataattatc caaattgatt ttcctttgtg catgtaaaaa taacagtatt 1080
ttaaatttgt aaagaatgtc taataaaata taatctaatt acatcatg 1128

```

15 <210> 164

<211> 1310

<212> DNA

20 <213> *Homo sapien*

<400> 164

```

gggcctgggtt cgcaaagaag ctgacttcag aggggggaaac tttcttcttt taggaggcgg 60
25 ttagccctgt tccacgaacc caggagaact gctggccaga ttaattagac attgctatgg 120
gagacgtgta aacacactac ttatcattga tgcataatata aaaccatttt attttcgcta 180
ttatttcaga ggaagcgctt ctgatttgggt tcttttttcc ctttttgctc tttctggctg 240
tgtgggttgg agaaagcaca gttggagtag ccggttgcta aataagtccc gagcgcgagc 300
ggagacgatg cagcggagac tggttcagca gtggagcgtc gcggtgttcc tgctgagcta 360
30 cgcggtgccc tcttgcgggc gctcgggtgga gggctctcagc cgccgcctca aaagagctgt 420
gtctgaacat cagctcctcc atgacaaggg gaagtccatc caagatttac ggcgacgatt 480
cttctttcac catctgatcg cagaaatcca cacagctgaa atcagagcta cctcggaggt 540
gtcccctaac tccaagccct ctcccaacac aaagaaccac cccgtccgat ttgggtctga 600
35 tgatgagggc agatacctaa ctcaggaaac taacaagggtg gagacgtaca aagagcagcc 660
gctcaagaca cctgggaaga aaaagaaagg caagcccggg aaacgcaagg agcaggaaaa 720
gaaaaaacgg cgaactcgct ctgcctgggt agactctgga gtgactggga gtgggctaga 780
aggggaccac ctgtctgaca cctccacaac gtcgctggag ctcgattcac ggaggcattg 840
aaattttcag cagagacctt ccaaggacat attgcaggat tctgtaatag tgaacatatg 900
40 gaaagtatta gaaatatatta ttgtctgtaa atactgtaaa tgcattggaa taaaactgtc 960
tccccattg ctctatgaaa ctgcacattg gtcattgtga atattttttt ttttgccaag 1020
gctaattcaa ttattattat cacatttacc ataatttatt ttgtccattg atgtatttat 1080
tttgtaaatg tatcttgggt ctgctgaatt tctatatatt ttgtaacata atgcacttta 1140
45 gatatacata tcaagtatgt tgataaatga cacaatgaag tgtctctatt ttgtgggtga 1200
ttttaatgaa tgccctaaata taattatcca aattgatttt cctttgtgcc cgtaaaaaata 1260
acagtatttt aaatttgtaa agaattgtcta ataaaatata atctaattac 1310

```

<210> 165

50 <211> 177

<212> PRT

<213> *Homo sapien*

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 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
	65					70				75						80
5	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
				100					105					110		
10	Thr	Tyr	Lys	Glu	Gln	Pro	Leu	Lys	Thr	Pro	Gly	Lys	Lys	Lys	Lys	Gly
			115					120					125			
	Lys	Pro	Gly	Lys	Arg	Lys	Glu	Gln	Glu	Lys	Lys	Lys	Arg	Arg	Thr	Arg
		130					135					140				
15	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	Thr	Ser	Leu	Glu	Leu	Asp	Ser	Arg	Arg
				165					170						175	
	His															

20  
 <210> 166  
 <211> 177  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapien*  
 <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	Arg	Phe	Phe	Leu	His	His	Leu	Ile
		50					55					60				
40	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	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	Thr	Ser	Leu	Glu	Leu	Asp	Ser	Arg	Arg
				165					170						175	
	His															

60  
 <210> 167  
 <211> 3362  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 167

	cacaatgtat	gcagcagget	cagtgtgagt	gaactggagg	cttctctaca	acatgaccca	60
5	aaggagcatt	gcaggtccta	tttgcaacct	gaagtttgtg	actctcctgg	ttgccttaag	120
	ttcagaactc	ccattcctgg	gagctggagt	acagcttcaa	gacaatgggt	ataatggatt	180
	gctcattgca	attaatcctc	aggtacctga	gaatcagaac	ctcatctcaa	acattaagga	240
	aatgataact	gaagcttcat	tttacctatt	taatgctacc	aagagaagag	tatttttctag	300
	aaatataaag	attttaatac	ctgccacatg	gaaagctaata	aataacagca	aaataaaaaca	360
10	agaatcatat	gaaaaggcaa	atgtcatagt	gactgactgg	tatggggcac	atggagatga	420
	tccatacacc	ctacaatata	gaggggtgtg	aaaagagggga	aaatacattc	atttcacacc	480
	taattttccta	ctgaatgata	acttaacagc	tggctacgga	tcacgaggcc	gagtgtttgt	540
	ccatgaatgg	gcccacctcc	gttgggggtg	gttcgatgag	tataacaatg	acaaaccttt	600
15	ctacataaat	gggcaaaatc	aaattaaagt	gacaagggtg	tcactctgaca	tcacaggcat	660
	ttttgtgtgt	gaaaaaggtc	cttgccccca	agaaaactgt	attattagta	agcttttttaa	720
	agaaggatgc	acctttatct	acaatagcac	ccaaaatgca	actgcatcaa	taatgttcat	780
	gcaaagttta	tcttctgttg	ttgaattttg	taatgcaagt	acccacaacc	aagaagcacc	840
	aaacctacag	aaccagatgt	gcagcctcag	aagtgcattg	gatgtaatca	cagactctgc	900
20	tgacttttcac	cacagctttc	ccatgaacgg	gactgagctt	ccacctcctc	ccacattctc	960
	gcttgtagag	gctgggtgaca	aagtgggtctg	tttagtgctg	gatgtgtcca	gcaagatggc	1020
	agaggctgac	agactccttc	aactacaaca	agccgcagaa	ttttatttga	tgcagattgt	1080
	tgaattcat	accttcgtgg	gcattgccag	tttcgacagc	aaaggagaga	tcagagccca	1140
25	gtacaccaa	attaacagca	atgatgatcg	aaagttgctg	gtttcatatc	tgccaccac	1200
	tgtatcagct	aaaacagaca	tcagcatttg	ttcagggcct	aagaaaggat	ttgagggtgg	1260
	tgaaaaactg	aatggaaaag	cttatggctc	tgtgatgata	ttagtgaacca	gcggagatga	1320
	taagcttctt	ggcaatttgt	tacctactgt	gctcagcagt	ggttcaacaa	ttcactccat	1380
	tgccttgggt	tcactctgcag	ccccaaatct	ggaggaatta	tcacgtctta	caggagggtt	1440
30	aaagttcttt	gttccagata	tatcaaactc	caatagcatg	attgatgctt	tcagtagaat	1500
	ttcctctgga	actggagaca	ttttccagca	acatattcag	cttgaaagta	cagggtgaaaa	1560
	tgtcaaacct	caccatcaat	tgaaaaacac	agtgcactgt	gataatactg	tgggcaacga	1620
	cactatgttt	ctagttacgt	ggcaggccag	tggtcctcct	gagattatat	tatttgatcc	1680
35	tgatggacga	aaatactaca	caaataattt	tatcaccaat	ctaacttttc	ggacagctag	1740
	tctttggatt	ccaggaacag	ctaagcctgg	gcactggact	tacacctga	tgtgtttcca	1800
	ccatgcacaa	ttattgacct	ggaagctgta	aaagtagaag	aggaattgac	cctatcttgg	1860
	acagcacctg	gagaagactt	tgatcagggc	caggctacaa	gctatgaaat	agaatgagt	1920
	aaaagctctc	agaatatcca	agatgacttt	aacaatgcta	ttttagttaa	tacatcaaag	1980
40	cgaaatcctc	agcaagctgg	catcagggag	atatttacgt	tctcacccca	aattttccacg	2040
	aatggacctg	aacatcagcc	aaatggagaa	acacatgaaa	gccacagaat	ttatgttgca	2100
	atacgagcaa	tggataggaa	ctccttacag	tctgctgtat	ctaacattgc	ccaggcgcct	2160
	ctgtttattc	cccccaattc	tgatcctgta	cctgccagag	attatcttat	attgaaagga	2220
45	gttttaacag	caatgggttt	gataggaatc	atttgcttta	ttatagttgt	gacacatcat	2280
	actttaagca	ggaaaaagag	agcagacaag	aaagagaatg	gaacaaaatt	attataaata	2340
	aatatccaaa	gtgtcttctc	tcttagatat	aagacccatg	gccttcgact	acaaaaacat	2400
	actaacaag	tcaaattaac	atcaaaactg	tattaaaatg	cattgagttt	ttgtacaata	2460
	cagataagat	ttttacatgg	tagatcaaca	aattcttttt	gggggtagat	tagaaaaccc	2520
50	ttacactttg	gctatgaaca	aataataaaa	attattcttt	aaagtaatgt	ctttaaaggc	2580
	aaaggaagg	gtaaagtgg	accagtgtca	aggaaagttt	gttttattga	ggtggaaaaa	2640
	tagccccaa	cagagaaaag	gagggtaggt	ctgcattata	actgtctgtg	tgaagcaatc	2700
	atttagttac	tttgattaat	ttttcttttc	tccttatctg	tgcagaacag	gttgcttgtt	2760
55	tacaactgaa	gatcatgcta	tatttcatat	atgaagcccc	taatgcaaag	ctctttacct	2820
	cttgctattt	tgttatatat	attacagatg	aaatctcact	gctaattgctc	agagatcttt	2880
	tttctactgt	agaggtaacc	tttaacaata	tgggtattac	ctttgtctct	tcataccggg	2940
	tttatgacaa	aggtctattg	aattttattg	tttgtaagtt	tctactccca	tcaaagcagc	3000
	tttctaagtt	attgccttgg	ttattatgga	tgatagttat	agcccttata	atgccttaac	3060
60	taaggaagaa	aagatgttat	tctgagtttg	ttttaataca	tatatgaaca	tatagtttta	3120
	ttcaattaaa	ccaaagaaga	ggtcagcagg	gagatactaa	ccttttgaaa	tgattagctg	3180
	gctctgtttt	ttgggttaaat	aagagtcttt	aatcctttct	ccatcaagag	ttacttacca	3240
	agggcagggg	aagggggata	tagaggtcac	aaggaaataa	aaatcatctt	tcactcttaa	3300
65	ttttactcct	tcctcttatt	tttttaaaag	attatcgaac	aataaaatca	tttgcttttt	3360
	tt						3362

<210> 168

# ES 2 308 976 T3

<211> 2784

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

5

<400> 168

	tctgcatcca	tattgaaaac	ctgacacaa	gtatgcagca	ggctcagtgt	gagtgaactg	60
10	gaggcttctc	tacaacatga	cccaaaggag	cattgcagggt	cctatttgca	acctgaagtt	120
	tgtgactctc	ctggttgcct	taagttcaga	actcccatte	ctgggagctg	gagtacagct	180
	tcaagacaat	gggtataatg	gattgctcat	tgcaattaat	cctcagggtac	ctgagaatca	240
	gaacctcacc	tcaaacatta	aggaaatgat	aactgaagct	tcattttacc	tatttaaatgc	300
15	taccaagaga	agagtatttt	tcagaaatat	aaagattttta	atacctgcca	catggaaaagc	360
	taataataac	agcaaaataa	aacaagaatc	atatgaaaag	gcaaatgtca	tagtgactga	420
	ctggatatggg	gcacatggag	atgatccata	cacctacaa	tacagagggt	gtggaaaaga	480
	gggaaaaatac	attcattttca	cacctaat	cctactgaat	gataacttaa	cagctggcta	540
	cggatcacga	ggccgagtg	ttgtccatga	atgggcccac	ctccgttggg	gtgtgttcga	600
20	tgagtataac	aatgacaaac	ctttctacat	aaatgggcaa	aatcaaatta	aagtgaacaag	660
	gtgttcatct	gacatcacag	gcatttttgt	gtgtgaaaaa	ggctccttgc	cccaagaaaa	720
	ctgtattatt	agtaagcttt	ttaaagaagg	atgcaccttt	atctacaata	gcacccaaaa	780
	tgcaactgca	tcaataatgt	tcattgcaaag	tttatcttct	gtgggtgaat	tttgtaatgc	840
	aagtacccac	aaccaagaag	caccaaact	acagaaccag	atgtgcagcc	tcagaagtgc	900
25	atgggatgta	atcacagact	ctgctgactt	tcaccacagc	tttcccatga	acgggactga	960
	gcttccacct	cctcccat	tctcgcttgt	agaggctggg	gacaaagtgg	tctgtttagt	1020
	gctggatgtg	tccagcaaga	tggcagaggc	tgacagactc	cttcaactac	aaacagccgc	1080
	agaattttat	ttgatgcaga	ttgttgaaat	tcataccttc	gtgggcattg	ccagtttcga	1140
30	cagcaaagga	gagatcagag	cccagctaca	ccaaattaac	agcaatgatg	atcgaaagtt	1200
	gctggtttca	tatctgccc	ccactgtatc	agctaaaaca	gacatcagca	tttgttcagg	1260
	gcttaagaaa	ggatttgagg	tgggtgaaaa	actgaattgga	aaagcttatg	gctctgtgat	1320
	gatattagtg	accagcggag	atgataagct	tcttggcaat	tgcttaccca	ctgtgctcag	1380
	cagtggttca	acaattcact	ccattgacct	gggttcatct	gcagcccca	atctggagga	1440
35	attatcacgt	cttacaggag	gtttaaagtt	ctttgttcca	gatatatcaa	actccaatag	1500
	catgattgat	gctttcagta	gaatttcctc	tggaaactgga	gacattttcc	agcaacatat	1560
	tcagcttgaa	agtacagggtg	aaaatgtcaa	acctcaccat	caattgaaaa	acacagtgac	1620
	tgtggataat	actgtgggca	acgacactat	gtttctagtt	acgtggcagg	ccagtgggtcc	1680
	tcttgagatt	atattatttg	atcctgatgg	acgaaaatac	tacacaaata	attttatcac	1740
40	caatctaact	tttcggacag	ctagtctttg	gattccagga	acagctaagc	ctgggcactg	1800
	gacttacacc	ctgaacaata	cccatcattc	tctgcaagcc	ctgaaagtga	cagtgcacctc	1860
	tcgcgcctcc	aactcagctg	tgccccagc	cactgtggaa	gcctttgttg	aaagagacag	1920
	cctccatttt	cctcatcctg	tgatgattta	tgccaatgtg	aaacagggat	tttatcccat	1980
45	tcttaatgcc	actgtcactg	ccacagttga	gccagagact	ggagatcctg	ttacgctgag	2040
	actccttgat	gatggagcag	gtgctgatgt	tataaaaaat	gatggaattt	actcgaggta	2100
	ttttttctcc	tttgcctgca	atggtagata	tagcttgaaa	gtgcatgtca	atcactctcc	2160
	cagcataagc	acccagccc	actctattcc	agggagtcac	gctatgtatg	taccagggtta	2220
	cacagcaaac	ggtaatatcc	agatgaatgc	tccaaggaaa	tcagtaggca	gaaatgagga	2280
50	ggagcgaaaag	tggggcttta	gccgagtcag	ctcaggaggc	tccttttcag	tgctgggaggt	2340
	tccagctggc	ccccacctg	atgtgtttcc	accatgcaaa	attattgacc	tgggaagctgt	2400
	aaatagaaga	ggaattgacc	ctatcttgga	cagcacctgg	agaagacttt	gatcagggcc	2460
	aggctacaag	ctatgaaata	agaatgagta	aaagtctaca	gaatatccaa	gatgacttta	2520
55	acaatgctat	tttagtaaat	acatcaaagc	gaaatcctca	gcaagctggc	atcaggggaga	2580
	tatttacgtt	ctcaccctca	atttccacga	atggacctga	acatcagcca	aatggagaaa	2640
	cacatgaaag	ccacagaatt	tatgttgcaa	tacgagcaat	ggataggaac	tccttacagt	2700
	ctgctgtatc	taacattgcc	caggcgcctc	tgtttatctc	ccccaattct	gacccgtgac	2760
60	ctgccagaga	ttatcttata	ttga				2784

<210> 169

<211> 592

65

<212> PRT

<213> *Homo sapien*

# ES 2 308 976 T3

<400> 169

5	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
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
				100					105					110		
20	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				
50	Val	Glu	Ala	Gly	Asp	Lys	Val	Val	Cys	Leu	Val	Leu	Asp	Val	Ser	Ser
	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
	385					390					395					400
5	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	Gly	Asn	Cys	Leu	Pro	Thr	
				420				425					430			
10	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					480
	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

45	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					
50	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	
55	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	
				180					185					190			
5	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					
10	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		
15	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				
	Phe	Pro	Met	Asn	Gly	Thr	Glu	Leu	Pro	Pro	Pro	Pro	Thr	Phe	Ser	Leu	
		290					295					300					
20	Val	Glu	Ala	Gly	Asp	Lys	Val	Val	Cys	Leu	Val	Leu	Asp	Val	Ser	Ser	
	305					310					315					320	
	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Asp	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gln	Gln	Ala	Ala	Glu	
				325					330						335		
25	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	
		355					360						365				
30	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					400	
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			
40	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					
	Phe	Phe	Val	Pro	Asp	Ile	Ser	Asn	Ser	Asn	Ser	Met	Ile	Asp	Ala	Phe	
	465					470					475					480	
45	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	
			500					505						510			
50	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					560	
	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  
5 625 630 635 640  
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  
10 660 665 670  
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  
15 690 695 700  
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 Glu  
20 725 730 735  
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

<210> 171  
<211> 1491  
<212> DNA  
35 <213> *Homo sapien*

<400> 171

40 cctcctgcc a gccaagtga gacatgctta cttcccccttc accttccttc atgatgtggg 60  
aagagtgtc caaccagcc ctagccaacg ccgcatgaga gggagtgtgc cgagggttc 120  
tgagaagggt tctctcacat ctagaaagaa gcgcttaaga tgtggcagcc cctcttcttc 180  
aagtggctct tgtcctgttg ccctgggagt tctcaaattg ctgcagcagc ctccaccag 240  
45 cctgaggatg acatcaatac acagaggaag aagagtcagg aaaagatgag agaagttaca 300  
gactctcttg ggcgaccccg agagcttacc attcctcaga cttcttcaca tgggtgctaac 360  
agatttgttc ctaaaagtaa agctctagag gccgtcaaat tggcaataga agccgggttc 420  
caccatattg attctgcaca tgtttacaat aatgaggagc aggttggtact ggccatccga 480  
50 agcaagattg cagatggcag tgtgaagaga gaagacatat tctacacttc aaagctttgg 540  
agcaattccc atcgaccaga gttggtccga ccagccttgg aaaggtcact gaaaaatctt 600  
caattggact atgttgacct ctatcttatt cattttccag tgtctgtaaa gccaggtgag 660  
gaagtgatcc caaaagatga aaatggaaaa atactatttg acacagtgga tctctgtgcc 720  
acatgggagg ccatggagaa gtgtaaagat gcaggattgg ccaagtccat cggggtgtcc 780  
55 aacttcaacc acaggctgct ggagatgatc ctcaacaagc cagggtcaa gtacaagcct 840  
gtctgcaacc aggtggaatg tcatccttac ttcaaccaga gaaaactgct ggatttctgc 900  
aagtcaaaag acattgttct ggttgacctat agtgcctctg gatcccatcg agaagaacca 960  
tggttggtgacc cgaactcccc ggtgctcttg gaggaccagc tcctttgtgc cttggcaaaa 1020  
60 aagcacaagc gaacccagc cctgattgcc ctgcgctacc agctgcagcg tggggtgtgtg 1080  
gtcctggcca agagctacaa tgagcagcgc atcagacaga acgtgcaggt gtttgaattc 1140  
cagttgactt cagaggagat gaaagccata gatggcctaa acagaaatgt gcgatatttg 1200  
acccttgata tttttgctgg cccccctaat tatccatttt ctgatgaata ttaacatgga 1260  
gggcattgca tgaggtctgc cagaaggccc tgcgtgtgga tgggtgacaca gaggatggct 1320  
65 ctatgctggt gactggacac atcgctcttg gttaaattct tcctgcttgg cgacttcagt 1380  
aagctacagc taagcccatc ggccggaaaa gaaagacaat aattttgttt ttcattttga 1440  
aaaaattaaa tgctctctcc taaagattct tcacctaaaa aaaaaaaaaa a 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 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
          165          170          175
35      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
          195          200          205
40      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
        225          230          235          240
45      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

```

<210> 173

<211> 1988

# ES 2 308 976 T3

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 173

```

cgggagccgc ctccccgcgg cctcttcgct tttgtggcgg cgcccgcgct cgcaggccac 60
tctctgctgt cgcgcgtccc gcgcgctcct ccgaccgct ccgctccgct ccgctcggcc 120
10 ccgcgcgcgc cgtcaacatg atccgctgcg gcctggcctg cgagcgctgc cgctggatcc 180
tgcccttgcct cctactcagc gccatcgctt tcgacatcat cgcgctggcc ggccgcggct 240
ggttgacgtc tagcgaccac ggccagacgt cctcgcgtgt gtggaaatgc tccaagagg 300
gcggcggcag cgggtcctac gaggagggtc gtcagagcct catggagtac gcgtggggta 360
gagcagcggc tgccatgctc ttctgtggct tcatcatcct ggtgatctgt ttcacccctc 420
15 ccttcttcgc cctctgtgga ccccgatgc ttgtcttcct gagagtgatt ggaggtctcc 480
ttgccttggc tgctgtgttc cagatcatct ccctggtaat ttaccccgta aagtacaccc 540
agaccttcac ccttcagtc aacctgctg tcacttacat ctataactgg gcctacggct 600
ttgggtgggc agccacgatt atcctgatcg gctgtgcctt cttcttctgc tgcctcccca 660
20 actacgaaga tgaccttctg ggcaatgcca agccaggta cttctacaca tctgcctaac 720
ttgggaatga atgtgggaga aaatcgctgc tgctgagatg gactccagaa gaagaaactg 780
tttctccagg cgactttgaa cccattttttt ggcagtgttc atattattaa actagtcaaa 840
aatgctaaaa taatttgagg gaaaatattt tttaagtagt gttatagttt catgtttatc 900
25 ttttattatg ttttgtgaag ttgtgtcttt tcactaatta cctatactat gccaatattt 960
ccttatactc atccataaca ttatactac atttgtaaga gaatatgcac gtgaaactta 1020
acactttata aggtaaaaat gaggtttcca agatttaata atctgatcaa gttcttggtta 1080
tttccaaata gaatggactt ggtctgttaa gggctaagga gaagaggaag ataagggtta 1140
aagttgttaa tgaccaaaaca ttctaaaaga aatgcaaaaa aaaagtttat tttcaagcct 1200
30 tcgaactatt taaggaaagc aaaatcattt cctaaatgca tatcatttgt gagaatttct 1260
cattaatatc ctgaatcatt catttcagct aaggcttcct gttgactcga tatgtcatct 1320
aggaaagtac tatttcattg tccaaacctg ttgccatagt tggttaaggct ttctttaaag 1380
tgtgaaatat ttagatgaaa ttttctcttt taaagtctct tatagggtta ggggtgtggga 1440
35 aaatgctata ttaataaatc tgtagtgttt tgtgtttata tggtcagaac cagagtagac 1500
tggttgaaa gatggactgg gtctaattta tcatgactga tagatctggt taagtgtgt 1560
agtaaagcat taggaggggtc attcytgtca caaaagtgcc actaaaacag cctcaggaga 1620
ataaatgact tgcttttcta aatctcaggt ttatctgggc tctatcatat agacaggctt 1680
40 ctgatagttt gcarctgtaa gcagaaacct acatataggt aaaatcctgg tctttcttgg 1740
taaacagatt ttaaattgtc gatataaaac atgccacagg agaattcggg gatttgagtt 1800
tctctgaata gcatatatat gatgcacgg ataggctcatt atgatttttt accatttcga 1860
cttacataat gaaaaccaat tcattttaaa tatcagatta ttattttgta agttgtggaa 1920
aaagctaatt gtagttttca ttatgaagtt ttcccaataa accaggtatt ctaaaaaaaa 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 Arg Phe Cys Gly Gly Ala Arg Ala
                    5                      10                      15
60 Arg Arg Pro Leu Ser Ala Val Ala Arg Pro Ala Arg Ser Ser Asp Pro
                    20                      25                      30
65 Leu Arg Ser Ala Pro Leu Gly Pro Ala Pro Pro Val Asn Met Ile Arg

```

# ES 2 308 976 T3

	35	40	45
	Cys Gly Leu Ala Cys Glu Arg	Cys Arg Trp Ile Leu	Pro Leu Leu Leu
	50	55	60
5	Leu Ser Ala Ile Ala Phe Asp	Ile Ile Ala Leu Ala Gly Arg Gly Trp	
	65	70	75 80
10	Leu Gln Ser Ser Asp His Gly Gln Thr	Ser Ser Leu Trp Trp Lys Cys	
	85	90	95
	Ser Gln Glu Gly Gly Gly Ser Gly	Ser Tyr Glu Glu Gly Cys Gln Ser	
	100	105	110
15	Leu Met Glu Tyr Ala Trp Gly Arg	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	
	145	150	155 160
25	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 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> *Homo sapiens*

<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  
 35 <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 tttcttttct ttctctttta aaacacatct 60  
 agacaaggaa aaaacaagcc tcggatctga tttttcactc ctcgttcttg tgcttggttc 120  
 55 ttactgtgtt tgtgtathtt aaaggcgaga agacgagggg aacaaaacca gctggatcca 180  
 tccatcaccg tgggtggttt taatttttctg ttttttctcg ttattttttt ttaaacaacc 240  
 actcttcaca atgaacaaac tgtatatcgg aaacctcagc gagaacgccg cccctcgga 300  
 cctagaaagt atcttcaagg acgccaagat cccggtgtcg ggacccttcc tgggtgaagac 360  
 tggctacgcy ttcgtggact gcccggaacga gagctgggce ctcaaggcca tcgagggcgt 420  
 60 ttcaggtaaa atagaactgc acgggaaacc catagaagtt gagcactcgg tcccaaaaag 480  
 gcaaaggatt cggaaacttc agatacgaaa tateccgcct catttacagt gggaggtgct 540  
 ggatagttta ctagtccagt atggagtggg ggagagctgt gagcaagtga aactgactc 600  
 ggaaactgca gttgtaaatg taacctattc cagtaaggac caagctagac aagcactaga 660  
 65 caaactgaat ggatttcagt tagagaattt cacttgaaa gtagcctata tccctgatga 720  
 aatggccgcc cagcaaaacc ccttgacgca gcccgagggt cgccgggggc ttgggcagag 780  
 gggctcctca aggcaggggt ctccaggatc cgtatccaag cagaaaccat gtgatattgcc 840

# ES 2 308 976 T3

	tctgcgcctg	ctggttccca	cccaatttgt	tggagccatc	ataggaaaag	aaggtgccac	900
	cattcggaac	atcaccaaac	agaccagtc	taaaatcgat	gtccaccgta	aagaaaatgc	960
	gggggctgct	gagaagtcga	ttactatcct	ctctactcct	gaaggcacct	ctgcggcttg	1020
5	taagtctatt	ctggagatta	tgcataagga	agctcaagat	ataaaattca	cagaagagat	1080
	ccccttgaag	attttagctc	ataataactt	tgttggacgt	cttattggta	aagaaggaag	1140
	aaatcttaaa	aaaattgagc	aagacacaga	cactaaaatc	acgatatctc	cattgcagga	1200
	attgacgctg	tataatccag	aacgcactat	tacagttaaa	ggcaatgttg	agacatgtgc	1260
10	caaagctgag	gaggagatca	tgaagaaaat	cagggagtc	tatgaaaatg	atattgcttc	1320
	tatgaatctt	caagcacatt	taattccttg	attaaatctg	aacgccttgg	gtctgttccc	1380
	accacttca	gggatgccac	ctcccacctc	agggccccct	tcagccatga	ctcctcccta	1440
	cccgcagttt	gagcaatcag	aaacggagac	tgttcatcag	tttatcccag	ctctatcagt	1500
	cggtgccatc	atcggcaagc	agggccagca	catcaagcag	ctttctcgct	ttgctggagc	1560
15	ttcaattaag	attgctccag	cggaaagcacc	agatgctaaa	gtgaggatgg	tgattatcac	1620
	tggaccacca	gaggctcagt	tcaaggctca	gggaagaatt	tatggaaaaa	ttaaagaaga	1680
	aaacttttgt	agtcctaaag	aagaggtgaa	acttgaagct	catatcagag	tgccatcctt	1740
	tgctgctggc	agagttattg	gaaaaggagg	caaaacgggtg	aatgaacttc	agaatttgtc	1800
20	aagtgcagaa	gttgttgtcc	ctcgtgacca	gacacctgat	gagaatgacc	aagtggttgt	1860
	caaaataaact	ggtcacttct	atgcttgcca	ggttgccccag	agaaaaattc	aggaaattct	1920
	gactcaggta	aagcagcacc	aacaacagaa	ggctctgcaa	agtggaccac	ctcagtcaag	1980
	acggaagtaa	aggctcagga	aacagcccac	cacagaggca	gatgccaaac	caaagacaga	2040
25	ttgcttaacc	aacagatggg	cgtgacccc	ctatccagaa	tcacatgcac	aagtttttac	2100
	ctagccagtt	gtttctgagg	accaggcaac	ttttgaactc	ctgtctctgt	gagaatgtat	2160
	actttatgct	ctctgaaatg	tatgacaccc	agctttaaaa	caaacaacaa	aacaaacaaa	2220
	aaaaggggtg	gggagggagg	gaaagagaag	agctctgcac	ttccctttgt	tgtagtctca	2280
	cagtataaca	gatattctaa	ttcttcttaa	tattccccca	taatgccaga	aattggccta	2340
30	atgatgcttt	cactaaattc	atcaaataga	ttgctcctaa	atccaattgt	taaaattgga	2400
	tcagaataat	tatcacagga	acttaaatgt	taagccatta	gcataaaaaa	actgttctca	2460
	gttttatatt	tacctaacac	taacatgagt	aacctaaggg	aagtgtgaa	tggtgttggc	2520
	aggggtatta	aacgtgcatt	tttactcaac	tacctcaggt	attcagtaat	acaatgaaaa	2580
35	gcaaaattgt	tccttttttt	tgaaaatttt	atatacttta	taatgataga	agtccaaccg	2640
	ttttttaaaa	aataaattta	aaatttaaca	gcaatcagct	aacaggcaaa	ttaagatttt	2700
	tacttctggc	tggtgacagt	aaagctggaa	aattaatttc	agggtttttt	gaggcttttg	2760
	acacagttat	tagttaaatc	aaatgttcaa	aaatacggag	cagtgcctag	tatctggaga	2820
40	gcagcactac	cattttattct	ttcattttata	gttgggaaaag	tttttgacgg	tactaacaaa	2880
	gtggctgcag	gagatttttg	aacggctgg	ttaaatggct	tcaggagact	tcagtttttt	2940
	gtttagctac	atgattgaat	gcataataaa	tgctttgtgc	ttctgactat	caatacctaa	3000
	agaaagtgca	tcagtgaaga	gatgcaagac	tttcaactga	ctggcaaaaa	gcaagcttta	3060
	gcttgtctta	taggatgctt	agtttgccac	tacacttcag	accaatggga	cagtcataga	3120
45	tggtgtgaca	gtgtttaaac	gcaacaaaag	gctacatttc	catggggcca	gactgtcat	3180
	gagcctcact	aagctatttt	gaagattttt	aagcactgat	aaattaaaaa	aaaaaaaaaa	3240
	aaattagact	ccaccttaag	tagtaaagta	taacaggatt	tctgtatact	gtgcaatcag	3300
	ttctttgaaa	aaaaagtcaa	aagatagaga	atacaagaaa	agttttnngg	atataatttg	3360
50	aatgactgtg	aaaacatatg	acctttgata	acgaactcat	ttgctcactc	cttgacagca	3420
	agcccagta	cgtacaattg	tgttgggtgt	gggtggtctc	caaggccacg	ctgctctctg	3480
	aattgatttt	ttgagttttg	gnttgnaaag	tgatcacagn	catgttacac	tgatcttnaa	3540
	ggacatatnt	tataaccctt	taaaaaaaaa	atccccctgc	tcattcttat	ttcgagatga	3600
	atttcgatac	agactagatg	tctttctgaa	gatcaattag	acattntgaa	aatgatttaa	3660
55	agtgtttttc	ttaatgttct	ctgaaaaaaa	gtttcttttg	tagttttaac	caaaaaagtg	3720
	ccctttttgt	cactggtttc	tcctagcatt	catgattttt	ttttcacaca	atgaattaaa	3780
	attgctaaaa	tcattggactg	gctttctggt	tggatttcag	gtaagatgtg	tttaaggcca	3840
	gagctttttc	cagtatttga	tttttttccc	caatatttga	ttttttaaaa	atatacacat	3900
60	aggagctgca	tttaaaacct	gctggtttaa	attctgtcan	atttcacttc	tagcctttta	3960
	gtatggcnaa	tcanaattta	cttttactta	agcatttgtg	atttggagta	tctggtacta	4020
	gctaagaaat	aattcnataa	ttgagttttg	tactcnccaa	anatgggtca	ttcctcatgn	4080
	ataatgtnc	cccaatgcag	cttcattttc	caganacctt	gacgcaggat	aaattttttc	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					
25	Gly	Lys	Pro	Ile	Glu	Val	Glu	His	Ser	Val	Pro	Lys	Arg	Gln	Arg	Ile	
	65				70					75					80		
30	Arg	Lys	Leu	Gln	Ile	Arg	Asn	Ile	Pro	Pro	His	Leu	Gln	Trp	Glu	Val	
				85					90					95			
35	Leu	Asp	Ser	Leu	Leu	Val	Gln	Tyr	Gly	Val	Val	Glu	Ser	Cys	Glu	Gln	
			100						105					110			
40	Val	Asn	Thr	Asp	Ser	Glu	Thr	Ala	Val	Val	Asn	Val	Thr	Tyr	Ser	Ser	
			115					120					125				
45	Lys	Asp	Gln	Ala	Arg	Gln	Ala	Leu	Asp	Lys	Leu	Asn	Gly	Phe	Gln	Leu	
		130					135					140					
50	Glu	Asn	Phe	Thr	Leu	Lys	Val	Ala	Tyr	Ile	Pro	Asp	Glu	Met	Ala	Ala	
	145					150					155				160		
55	Gln	Gln	Asn	Pro	Leu	Gln	Gln	Pro	Arg	Gly	Arg	Arg	Gly	Leu	Gly	Gln	
				165					170					175			
60	Arg	Gly	Ser	Ser	Arg	Gln	Gly	Ser	Pro	Gly	Ser	Val	Ser	Lys	Gln	Lys	
			180					185						190			
65	Pro	Cys	Asp	Leu	Pro	Leu	Arg	Leu	Leu	Val	Pro	Thr	Gln	Phe	Val	Gly	
		195					200						205				
70	Ala	Ile	Ile	Gly	Lys	Glu	Gly	Ala	Thr	Ile	Arg	Asn	Ile	Thr	Lys	Gln	
		210					215					220					
75	Thr	Gln	Ser	Lys	Ile	Asp	Val	His	Arg	Lys	Glu	Asn	Ala	Gly	Ala	Ala	
	225				230					235				240			
80	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	
					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	
					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 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 atgccccgta aatgtcttca gtgttcttca gggtagttgg gatctcaaaa gatttggttc 60  
agatccaaac aaatacacat tctgtgtttt agctcagtggt tttctaaaaa aagaaactgc 120  
cacacagcaa aaaattgttt actttgttgg acaaaccaaa tcagttctca aaaaatgacc 180  
gggtgcttata aaaagtata aatatcgagt agctctaaaa caaaccacct gaccaagagg 240  
gaagtgaagct tgtgcttagt atttacattg gatgccagtt ttgtaatcac tgacttatgt 300  
25 gcaaaactggt gcagaaattc tataaaactct ttgctgtttt tgatacctgc tttttgtttc 360  
attttgtttt gttttgtaaa aatgataaaa cttcagaaaa t 401

<210> 178

30

<211> 561

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

35 <400> 178

acgccttttca aggggtgtacg caaagcactc attgataccc ttttggtatgg ctatgaaaca 60  
gcccgtctatg ggacaggggt ctttgggccag aatgagtacc tacgctatca ggaggccctg 120  
40 agtgagctgg ccactgcggt taaagcacga attgggagct ctcagcgaca tcaccagtca 180  
gcagccaaaag acctaactca gtccccctgag gtctcccca caaccatcca ggtgacatac 240  
ctccccctcca gtcagaagag taaacgtgcc aagcacttcc ttgaattgaa gagctttaag 300  
gataactata acacattgga gagtactctg tgacggagct gaaggactct tgccgtagat 360  
taagccagtc agttgcaatg tgcaagacag gctgcttgcc gggccgccc cggaacatct 420  
45 ggcccagcag gccagactg tatccatcca agttcccgtt gtatccagag ttcttagagc 480  
ttgtgtctaa agggtaattc cccaaccctt ccttatgagc atttttagaa cattggctaa 540  
gactattttc ccccagtagc g 561

<210> 179

50

<211> 521

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

55

<400> 179

cccaacgcgt ttgcaaatat tccccgtgta gcctacttcc ttacccccga atatttgtaa 60  
gatcgagcaa tggcttcagg acatgggttc tcttctcctg tgatcattca agtgctcact 120  
60 gcatgaagac tggcttgtct cagtgtttca acctcaccag ggctgtctct tgggtccacac 180  
ctcgctccct gttagtgccg tatgacagcc cccatcaaat gaccttggcc aagtcacggc 240  
ttctctgtgg tcaagggttg ttggctgatt ggtggaaagt aggggtggacc aaaggaggcc 300  
acgtgagcag tcagcaccag ttctgcacca gcagcgccct cgtcctagtg ggtgttccctg 360  
65 tttctcctgg ccctgggtgg gctagggcct gattcgaggaa gatgcctttg caggaggagg 420  
aggataagtg ggatctacca attgattctg gcaaaacaat ttctaagatt tttttgcttt 480  
atgtgggaaa cagatctaaa tctcatttta tgctgtattt t 521

# ES 2 308 976 T3

<210> 180

<211> 417

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 180

```

10      ggtggaattc gccgaagatg gcggaggtgc aggtcctggt gcttgatggt cgaggccatc 60
      tcctggggccg cctggcggcc atcgtggcta aacagggtact gctggggccg aaggtggtgg 120
      tcgtacgctg tgaaggcatc aacattttctg gcaattttcta cagaaacaag ttgaagtacc 180
      tggctttcct ccgcaagcgg atgaacacca acccttcccg aggccctac cacttccggg 240
      ccccagccg catcttctgg cggaccgtgc gaggtatgct gcccacaaa accaagcgag 300
15      gccaggccgc tctggaccgt ctcaagggtg ttgacggcat cccaccgcc tacgacaaga 360
      aaaagcggat ggtggttcct gctgccctca aggtcgtgcg 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

```

35      gattttcttct aaataggatg taaaacttct ttcanattac tcttcctcag tectgcctgc 60
      caagaactca agtgtaactg tgataaaaata acctttccca ggtatattgg caggtatgtg 120
      tgtaatctca gaatacacag gtgacataga tatgatatga caactggtaa tgggtggattc 180
      atttacattg tttaacttct tatgaccagg ccttaaggga aggtcagttt tttaaaaaac 240
      caagtagtgt cttcctacct atctccagat acatgtcaaa aaa 283

```

40 <210> 182

<211> 401

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

45

<400> 182

```

50      atattcttgc tgcttatgca gctgacattg ttgccctccc taaagcaacc aagtagcctt 60
      tatttcccac agtgaaagaa aacgctggcc tatcagttac attacaaaag gcagatttca 120
      agaggattga gtaagtagtt ggatggcttt cataaaaaca agaattcaag aagaggattc 180
      atgctttaag aaacatttgt tatacattcc tcacaaatta tacctgggat aaaaactatg 240
      tagcaggcag tgtgttttcc ttccatgtct ctctgacta cctgcagtgt gtcctctgag 300
      gctgcaagtc tgtcctatct gaattcccg cagaagcact 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

```

5      accgtgtcca agtttttaga acccttggtta gccagaccga ggtgtcctgg tcaccgtttc 60
      accatcatgc tttgatgttc ccctgtcttt ctctcttctg ctctcaagag caaagggttaa 120
      ttttaaggaca aagatgaagt cactgtaaac taatctgtca ttgtttttac cttccttttc 180
      tttttcagtg cagaaattaa aagtaagtat aaagcaccgt gattgggagt gtttttgctg 240
      gtgtcggaat cactggtaaa tgttggctga gaacaatccc tccccttgca cttgtgaaaa 300
      cactttgagc gctttaagag attancctga gaaataatta aatatctttt ctcttcaaaa 360
10     aaaaaa                                     366

```

<210> 184

<211> 370

15 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 184

```

20      tcttacttca aaagaaaaat aaacataaaa aataagttgc tggttcctaa caggaaaaat 60
      tttataaatt gtactgagag aaactgctta cgtacacatt gcagatcaaa tatttggagt 120
      taaaatgtta gtctacatag atgggtgatt gtaactttat tgccattaaa agatttcaaa 180
25      ttgcattcat gcttctgtgt acacataatg aaaaatgggc aaataatgaa gatctctcct 240
      tcagtcctgct ctgtttaatt ctgctgtctg ctcttctcta atgctgcgtc cctaattgta 300
      cacagtttag tgatatctag gagtataaag ttgtcgccca tcaataaaaa tcacaaagtt 360
      ggtttaaaaa                                     370

```

30 <210> 185

<211> 107

<212> DNA

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 185

```

40      ctcattattat tttccttttg agaaattgga aactctttct gttgctatta tattaataaaa 60
      gttgggtgttt attttctggt agtcaccttc ccattttaa aaaaaa                                     107

```

<210> 186

45 <211> 309

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 186

```

50      gaaaggatgg ctctgggttg cactagagctg ggacttcatg ttcttctaga gagggccaca 60
      agaggggccac aggggtggcc gggagttgtc agctgatgcc tgctgagagg caggaattgt 120
      gccagtgagt gacagtcagt agggagtgtc tcttcttggg gaggaaagaa ggtagagcct 180
55      ttctgtctga atgaaaggcc aaggctacag tacagggccc cgccccagcc aggggtgttaa 240
      tgcccacgta gtggaggcct ctggcagatc ctgcattcca aggtcactgg actgtacgtt 300
      tttatggtt                                     309

```

60 <210> 187

<211> 477

<212> DNA

65 <213> *Homo sapiens*

# ES 2 308 976 T3

<400> 187

```

5      ttcagtccta gcaagaagcg agaattctga gatcctccag aaagtcgagc agcaccacc 60
      tccaacctcg ggccagtgtc ttcaggcttt actgggggacc tgcgagctgg cctaattgtg 120
      tggcctgcaa gccaggccat ccctggggcg cccagacgag ctccgagcca ggtcaggctt 180
      cggaggccac aagctcagcc tcaggcccag gcaactgattg tggcagaggg gccactacc 240
      aaggtctagc taggcccacg acctagttag ccagacagtg agaagcccct ggaaggcaga 300
10     aaagttggga gcatggcaga caggggaagg aaacattttc agggaaaaga catgtatcac 360
      atgtcttcag aagcaagtca ggtttcatgt aaccgagtggt cctcttgctg gtccaaaagt 420
      agcccagggc tgtagcacag gcttcacagt gatcttctgt tcagccgtga gtcacac 477

```

15 <210> 188

<211> 220

<212> DNA

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 188

```

25     taaatatggg agatattaat attcctctta gatgaccagt gattccaatt gtcccaagtt 60
      ttaaataagt accctgtgag tatgagataa attagtgaca atcagaacaa gtttcagtat 120
      cagatgttca agaggaagtt gctattgcat tgattttaat atttgtacat aaacactgat 180
      ttttttgagc attattttgt atttggtgta cttaataacc 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 atgctcccaa aacgtttggt accacactta aaaatcactg 60
      ccatcattaa gcatcnnttt caaaattata gccattcatg atttactttt tccagatgac 120
      tatcattatt ctagtccttt gaatttgtaa ggggaaaaaa aacaaaaaca aaaacttacg 180
55     atgcactttt ctccagcaca tcagatttca aattgaaaat taaagacatg ctatggtaat 240
      gcacttgcta gtactacaca ctttgtacaa caaaaaacag aggcaagaaa caacggaaag 300
      agaaaagcct tcctttgttg 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

```

    gcaactgcggc gctctcccg tccgcgggtgg ttgctgctgc tgccgctgct gctgggcctg 60
    aacgcaggag ctgtcattga ctggcccaca gaggagggca aggaagtatg ggattatgtg 120
5    acggctccgca aggatgccta catgttcttg tggctctatt atgccacca ctcttgcaag 180
    aactttctcag aactgcccct ggtcatgtgg cttcagggcg gtccaggcgg ttctagcact 240
    ggatttgga actttgagga aattgggccc cttgacagt atctcaaacc acggaataacc 300
    acctggctcc aggtgcccag tctcctatct gtggataatc ccgtgggcac tgggttcagt 360
10   tatgtgaatg gtagtggtgc ctatgccaag gacctggcta tgggtggctc agacatgatg 420
    gttctcctga agaccttctt cagttgccac aaagaattcc agacagttcc attctacatt 480
    ttctcagagt cctatgg                                     497

```

<210> 191

15 <211> 175

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

20 <400> 191

```

    atgttgaata ttttgcttat taactttggt tattgtcttc tccctcgatt agaataattag 60
    ctacttgagt acaaggattt gagcctgtta cattcactgc tgaatttttag gctcctggaa 120
25   gatacccagc attcaataga gaccacacaa taaatatatg tcaataaaaa aaaaaa 175

```

<210> 192

<211> 526

30 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 192

```

35   agtaaacatt attatctttt ttatatcttg aaaggaaaca tatctaattc ttcctataga 60
    aagaacagta ttgctgtaat tctctctctt ttcttctca tttcctctgc cctttaaag 120
    attgaagaaa gagaaacttg tcaactcata tccacgttat ctagcaaagt acataagaat 180
    ctatcactaa gtaatgtatc cttcagaatg tgttggttta ccagtgcac cccatattca 240
40   tcacaaaatt aaagcaagaa gtccatagta atttatctgc taatagtgga tttttaatgc 300
    tcagagtttc tgaggcctaa ttttatcttc tcaattacaa gctctatgat cttaaataat 360
    ttacttaatg tattttggtg tattttcttc aaattaatat tgggtgtcaa gactatatct 420
    aattcctctg atcactttga gaaacaaact tttattaaat gtaaggcact tttctatgaa 480
45   ttttaaatat aaaaataaat 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 tgggaattcgc tctctggtaa aggcgtgcag gtggtggccg cggcctctga 60
gctgggatga gccgtgctcc cgggtggaagc aaggagagcc agccggagcc atggccagta 120
cagtggtagc agttggactg accattgctg ctgcaggatt tgcaggccgt tacgttttgc 180
10 aagccatgaa gcatatggag cctcaagtaa aacaagtttt tcaaagccta ccaaaatctg 240
ccttcagtgg tggctattat agagggtgggt ttgaacccaa aatgacaaan cgggaagcan 300
cattaatact aggtgtaagc cctactgcc aataaaggaa aataagagat gctcatcgac 360
gaattatgct tttaaatcat cctgacaaag gaggatctcc ttatatagca nccaaaatca 420
15 atgaagctaa agatttacta naagggtcaag ctaaaaaatg aagtaaattgt atgatgaatt 480
ttaagttcgt attagtttat gtatatgagt actaagtttt tataataaaa tgcctcagag 540
ctacaatttt aaa 553
```

<210> 194

20 <211> 320

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 194

```
cccttcccaa tccatcagta aagaccccat ctgccttgtc catgccgttt cccaacaggg 60
atgtcacttg atatgagaat ctcaaattctc aatgccttat aagcattcct tcctgtgtcc 120
30 attaagactc tgataattgt ctccctccca taggaatttc tcccaggaaa gaaatatatc 180
cccatctccg tttcatatca gaactaccgt ccccgatatt cccttcagag agattaaaga 240
ccagaaaaaa gtgagcctct tcactctgcac ctgtaatagt ttcagttcct attttcttcc 300
attgacccat atttatacct 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 tgggggaaatg gtcagacett gtatttgtgtt tttggccttg aaagtagcaa 60
55 gtgaccagaa tctgccatgg caacaggctt taaaaaagac ccttaaaaag acactgtctc 120
aactgtggty ttagcaccag ccagctctct gtacatttgc tagctttaga ttttctaaga 180
ctgagtaaac ttcttatttt tanaaagggg aggcgtggntt gtaactttcc ttgtacttaa 240
ttgggtaaaa gtcttttcca caaaccacca tctattttgt gaactttgtt agtcatcttt 300
60 tatttggtaa attatgaact 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      atataaaaata atacgaaact ttaaaaagca ttggantgtc agtatgttga atcagtagtt 60
      tcactttaac tgtaaacaat ttcttaggac accatttggg ctagtttctg tgtaagtgtg 120
      aatactacaa aaacttattt atactgttct tatgtcattt gttatattca tagatttata 180
      tgatgatatg acatctggct aaaaagaaat tattgcaaaa ctaaccacta tgtacttttt 240
15      tataaatact gtatggacaa aaaatggcat tttttatatt aaattgttta gctctggcaa 300
      aaaaaaaaaa ttttaagagc tgggtactaat aaaggattat tatgactgtt aaaaaaa 357

```

<210> 197

20 <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 tatttanccc ttttaagtgtc gttttgggag tagaaaacta 60
      aagcaacaat acttcctctt gacagctttg attggaatgg ggttattaga tcattcacct 120
      tggtcctaca ctttttagga tgcttgggtga acataacacc acttataatg aacatccctg 180
      gttcctatat tttgggctat gtgggtagga attgttactt gttactgcag cagcagccct 240
40      agaaagtaag ccaggggctt cagatctaag ttagtccaaa agctaaatga tttaaagtca 300
      agttgtaatg ctaggcataa gcactctata atacattaaa ttataggccg agcaattagg 360
      gaatgtttct gaaacattaa acttgtattt atgtcactaa aattctaaca caaacttaaa 420
      aaatgtgtct catacatatg ctgtactagg cttcatcatg catttctaaa tttgtgtatg 480
45      atttgaatat atgaaagaat ttatacaaga gtgttattta aaattattaa aaataaatgt 540
      atataatttg tacctattgt aaaaa 565

```

<210> 198

50 <211> 484

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

55 <400> 198

```

      tatgtaagta ttggtgtctg ctttaaaaaa ggagaccag acttcacctg tccttttttaa 60
60      acatttgaga acagtgttac tctgagcagt tgggccacct tcaccttatc cgacagctga 120
      ctgttggtatg tgtccattgt cgccagtttg gctgttgccc ggacaggaca ggacctccat 180
      tgggcgcagc agcaggtggc aggggtgtgg cttgaggtgg gtggcagcgt ctggtcctcc 240
      tctctggtgc tttctgagag ggtctctaaa gcagagtgtg gttggcctgg ggaaggcag 300
      agcacgtatt tctccctct agtacctctg catttgtgag tgttccctct ggtttctga 360
65      agggcagcag actcttgagt atactgcaga ggacatgctt tatcagtagg tcctgagggc 420
      tccaggggct caactgacca agtaacacag aagttggggg atgtggccta tttgggtcgg 480
      aaac 484

```



# ES 2 308 976 T3

<210> 199

<211> 429

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> poco fiable

10 <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)

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

<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 tttgtttttaa cttttgtttt ttaacattta gaatattaca ttttgtatta 60
tacagtacct ttctcanaca ttttgtanaa ttcatttcgg cagctcacta ggattttgct 120
gaacattaaa aagngtgata gcgatattag ngccaatcaa atggaaaaaa ggtagtctta 180
50 ataaacaana cacaacgttt ttatacaaca tactttaaaa tattaanaaa actccttaat 240
attgtttcct attaaagtatt attcctttggg caanattttc tgatgctttt gatttttctct 300
caatttagca tttgctttng gtttttttct ctatttagca ttctgttaag gcacaaaaaac 360
tatgtactgt atgggaaatg ttgtaaatat taccttttcc acatttttaa cagacaactt 420
55 tgaatccaa 429

```

<210> 200

<211> 279

60 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 200

```

gcttttttga ggaattacag ggaagctcct ggaattgtac atggatatct ttatccctag 60
ggggaaatca aggagctggg caccctaata tctttatgga agtgtttaaa actattttaa 120
5 ttttattaca agtattacta gagtagtggt tctactctaa gatttcacaaa gtgcatttaa 180
aatcatatat gttcccgccg gcaaatatat tggtattttg gtggagaaaa aaatagtata 240
ttctacataa aaaattaaag atattaacta agaaaaaaaa 279

```

<210> 201

<211> 569

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 201

```

taggtcagta tttttagaaa ctcttaatag ctcatactct tgataccaaa agcagccctg 60
attgttaaaag cacacacctg cacaagaagc agtgatgggt gcattttacat ttcctgggtg 120
20 cacaaaaaaaa aattctcaaa aagcaaggac ttacgctttt tgcaaagcct ttgagaagtt 180
actggatcat aggaagctta taacaagaat ggaagattct taaataactc actttctttg 240
gtatccagta acagtagatg ttcaaaatat gtagctgatt aataccagca ttgtgaacgc 300
tgtacaacct tgtggttatt actaagcaag ttactactag cttctgaaaa gtagcttcat 360
25 aattaatgtt atttatacac tgccctccat gactttttact ttgccctaag ctaatctcca 420
aaatctgaaa tgctactcca atatcagaaa aaaaggggga ggtggaatta tatttctctg 480
gatttttaaga gtacagagaa tcatgcacat ctctgattag ttcatatatg tctagtgtgt 540
aataaaaagtc aaagatgaac tctcaaaaa 569

```

<210> 202

<211> 501

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 202

```

attaataggc ttaataattg ttggcaagga tccttttgct ttctttggca tgcaagctcc 60
tagcatctgg cagtggggcc aagaaaataa ggtttatgca tgtatgatgg ttttcttctt 120
40 gagcaacatg attgagaacc agtgtatgtc aacagggtgca tttgagataa ctttaaataga 180
tgtacctgtg tggctctaagc tggaatctgg tcaccttcca tccatgcaac aacttggtca 240
aattcttgac aatgaaatga agctcaatgt gcatatggat tcaatccac accatcgatc 300
atagcaccac ctatcagcac tgaaaactct tttgcattaa gggatcattg caagagcagc 360
45 gtgactgaca ttatgaaggc ctgtactgaa gacagcaagc tgtagtagta gaccagatgc 420
tttcttggca ggctcgttgt acctcttgga aaacctcaat gcaagatagt gtttcagtgc 480
tggcatattt tgggaattctg c 501

```

<210> 203

<211> 261

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> poco fiable

<222> (36)

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

<221> poco fiable

<222> (96)

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

# ES 2 308 976 T3

<400> 203

```

      gacaagctcc tgggtcttgag atgtcttctc gttaangaga tgggcctttt ggaggtaaag 60
      gataaaatga atgagttctg tcatgattca ctattntata acttgcataa cctttactgt 120
5     gtttagctctt tgaatgttct tgaaattttt gactttcttt gtaaacaagt gatatgtcct 180
      tatcattgta taaaagctgt tatgtgcaac agtgtggaga ttccttgtct gatttaataa 240
      aataacttaa cactgaaaaa a                                     261

```

<210> 204

<211> 421

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 204

```

      agcatctttt ctacaacggt aaaattgcag aagtagctta tcattaaaaa acaacaacaa 60
      caacaataac aataaatcct aagtgtaaat cagttattct acccctacc aaggatatca 120
20     gcctgttttt tccctttttt ctccctggga taattgtggg cttcttccca aatttctaca 180
      gcctctttcc tcttctcatg cttgagcttc cctgtttgca cgcattgcgt tgcaggactg 240
      gcttgtgtgc ttggactcgg ctccaggtgg aagcatgctt tcccttggtt ctgttggaga 300
      aactcaaacc ttcaagccct aggtgtagcc attttgtcaa gtcattcaact gtatttttgt 360
25     actggcatta acaaaaaaag aagataaaat attgtaccat taaactttaa taaaacttta 420
      a                                     421

```

<210> 205

<211> 460

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 205

```

      tactctcaca atgaaggacc tggaatgaaa aatctgtgtc taaacaagtc ctcttttagat 60
      tttagtgcac atccagagcc agcgtcgggt gcctcgagta attctttcat ggggtacctt 120
      ggaaaagctc tcaggagacc tcacctagat gcctattcaa gctttggaca gccatcagat 180
40     tgtcagccaa gagcctttta tttgaaagct cattcttccc cagaacttga ctctgggtca 240
      gaggaagatg ggaaagaaaag gacagatttt caggaagaaa atcacatttg tacctttaaa 300
      cagactttag aaaactacag gactccaaat tttcagttct atgacttggg cacatagact 360
      gaatgagacc aaaggaaaag cttaacatac tacctcaagg tgaactttta tttaaaagag 420
45     agagaatctt atgtttttta aatggagtta tgaattttaa                                     460

```

<210> 206

<211> 481

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 206

```

      tgtgggtggaa ttcgggacgc ccccagaccc tgactttttc ctgcgtgggc cgtctcctcc 60
      tgcggaagca gtgacctctg acccctgggt accttcgctt tgagtgcctt ttgaacgctg 120
      gtcccgcggg acttggtttt ctcaagctct gtctgtccaa agacgctccg gtcgagggtc 180
      cgctgacctt ggggtggatac ttgaacccca gacgcccctc tgtgtgtctg tgtccggagg 240
      cgcccttccc atctgcctgc ccacccggag ctctttccgc cggcgcaggg tcccagccc 300
60     acctcccgcc ctcaagtcct cgggtgtgct ctgggcacgt cctgcacaca caatgcaagt 360
      cctggcctcc gcgcccgcgc gccacgcga gccgtaccgc ccgccaactc tgttatttat 420
      ggtgtgacct cctggagggt ccctcgcccc accggggcta tttattgttt aatttatttg 480
      t                                     481

```

<210> 207

<211> 605

# ES 2 308 976 T3

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 207

```

accctttttg gattcagggc tcctcacaat taaaatgagt gtaatgaaac aagggtgaaa 60
tatagaagca tcccttttgta tactgttttg ctacttacag tgtacttggc attgctttat 120
ctcactggat tctcacggta ggatttctga gatcttaatc taagctccaa agttgtctac 180
ttttttgatc ctagggtgct ccttttggtt tacagagcag ggtcacttga tttgctagct 240
ggtggcagaa ttggcaccat taccaggtc tgactgacca ccagtcagag gcactttatt 300
tgtatcatga aatgatttga aatcattgta aagcagcgaa gtctgataat gaatgccagc 360
tttccttggtg ctttgataac aaagactcca aatattctgg agaacctgga taaaagtttg 420
aagggctaga ttgggatttg aagacaaaat tgtaggaaat cttacatttt tgcaataaca 480
aacattaatg aaagcaaaac attataaaaag taattttaat tcaccacata cttatcaatt 540
tcttgatgct tccaaatgac atctaccaga tatggttttg tggacatctt tttctgttta 600
cataa 605

```

<210> 208

<211> 655

<212> DNA

25 <213> *Homo sapiens*

<400> 208

```

ggcgttggtt tggattcccg tcgtaactta aagggaaact ttcacaatgt ccggagccct 60
tgatgtcctg caaatgaagg aggaggatgt ccttaagttc cttgcagcag gaaccactt 120
aggtggcacc aatcttgact tccagatgga acagtacatc tataaaagga aaagtgatgg 180
catctatata ataaatctca agaggacctg ggagaagctt ctgctggcag ctctgtgcaat 240
tggttgccatt gaaaacctg ctgatgtcag tggttatatcc tccaggaata ctggccagag 300
ggctgtgctg aagtttgctg ctgccactgg agccactcca attgctggcc gcttcactcc 360
tggaaccttc actaaccaga tccaggcagc cttccgggag ccacggcttc ttgtggttac 420
tgaccccagg gctgaccacc agcctctcac ggaggcatct tatgttaacc tacctacat 480
tgcgctgtgt aacacagatt ctctctgcg ctatgtggac attgccatcc catgcaacaa 540
caagggagct cactcagtgg gtttgatgtg gtggatgctg gctcggaag ttctgcgcat 600
gcgtggcacc atttcccgctg aacacccatg ggaggatcat cctgatctgt acttc 655

```

45 <210> 209

<211> 621

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

50

<400> 209

```

catttagaac atggttatca tccaagacta ctctaccctg caacattgaa ctcccaagag 60
caaateccaca ttcctcttga gttctgcagc ttctgtgtaa atagggcagc tgcgtctat 120
gccgtagaat cacatgatct gaggaccatt catggaagct gctaaatagc ctagtctggg 180
gagtcctcca taaagttttg catggagcaa acaaacagga ttaaactagg tttggttcct 240
tcagccctct aaaagcatag ggcttagcct gcaggcttcc ttgggcttcc tctgtgtgtg 300
tagttttgta aacactatag catctgttaa gatccagtgt ccatggaaac cttccacat 360
gccgtgactc tggactatat cagtttttgg aaagcagggg tcctctgcct gctaacaagc 420
ccacgtggac cagtctgaat gtctttcctt tacacctatg tttttaata gtcaaacctc 480
aagaaacaat ctaaacaagt ttctgttgca tatgtgtttg tgaacttgta tttgtattta 540
gtaggcttct atattgcatt taacttgttt ttgtaactcc tgattcttcc ttttcggata 600
ctattgatga ataaagaaat 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 ccgggggtccc ggcagccggg 60
      nggcccgcgg gcccaggggtg gggatgcacc gccgcgggggt gggagctggc gccatcgcca 120
      agaagaaact tgcagaggcc aagtataagg agcgagggac ggtcttggct gaggaccagc 180
      tagcccagat gtcaaagcag ttggacatgt tcaagaccaa cctggaggaa tttgccagca 240
      aacacaagca ggagatccgg aagaatcctg agttccgtgt gcagttccag gacatgtgtg 300
30      caaccattgg cgtggatccg ctggcctctg gaaaaggatt ttggtctgag atgctgggcg 360
      tgggggactt ctattacgaa ctagggtgtcc aaattatcga agtgtgcctg gcgctgaagc 420
      atcggaatgg aggtctgata actttggagg aactacatca acagggtgtg aagggaaggg 480
      gcaagttcgc ccaggatgtc agtcaagatg acctgatcag agccatcaag aaa          533

```

35 <210> 211

<211> 451

<212> DNA

40 <213> *Homo sapiens*

<400> 211

```

45      ttagcttgag ccgagaacga ggcgagaaag ctggagaccg aggagaccgc ctagagcgga 60
      gtgaacgggg aggggaccgt ggggaccggc ttgatcgtgc gcggacacct gctaccaagc 120
      ggagcttcag caaggaagtg gaggagcgga gtagagaacg gccctcccag cctgaggggc 180
      tgcgcaaggc agctagcctc acggaggatc gggaccgtgg gcgggatgcc gtgaagcgag 240
      aagctgccct acccccagtg agccccctga aggcggctct ctctgaggag gagttagaga 300
50      agaaatccaa ggctatcatt gaggaatatc tccatctcaa tgacatgaaa gaggcagtcc 360
      agtgcgtgca ggagctggcc tcacctcctt tgctcttcat ctttgtacgg catggtgtcg 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 ttagatttgt tttgcattcc ttanaatgga 60
      gggcaacatt ccacagctgc cctggctgtg atgagtgtcc ttgcaggggc cggagtagga 120
      gcactggggg gggggcggaa ttgggggttac tcgatgtaag ggattccttg ttgttggtgt 180
      gagatccagt gcagtgtgtga tttctgtgga tcccagcttg gttccaggaa ttttgtgtga 240
      ttggctttaa tccagttttc aatcttcgac agctgggctg gaacgtgaac tcagtagctg 300
10     aacctgtctg acccggtcac gttcttggat cctcagaact ctttgctctt gtcgggggtgg 360
      ggggtgggaac tcacgtgggg agcgggtggc gagaaaatgt aaggattctg gaatacatat 420
      tccatgggac tttccttccc tctcctgctt cctcttttcc 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

```

      ctaattagaa acttgctgta ctttttnttt tcttttaggg gtcaaggacc ctctttatag 60
45     ctncattttg cctacaataa attattgcag cagtttgcaa tactaaaata ttttttatag 120
      actttatatt tttccttttg ataaagggat gctgcatagt agagtgggtg taattaaact 180
      atctcagccg tttccctgct ttccttctg ctccatagtc ctcatgtcc ttccaggag 240
      ctcttttaat cttaaagttc tacatttcat gctcttagtc aaattctgtt acctttttaa 300
      taactcttcc cactgcatac ttccatcttg aattggnggt tctaaattct gaaactgtag 360
50     ttgagataca gctatttaat atttctggga gatgtgcac cctcttcttt gtggttgccc 420
      aagggttgtt tgcgtaactg anactccttg atatgcttca gagaatttag gcaaacactg 480
      gccatggccg tgggagtact gggagtaaaa t          511

```

55 <210> 214

<211> 521

<212> DNA

60 <213> *Homo sapiens*

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 214

```

5      agcattgccca aataatccct aattttccac taaaaatata atgaaatgat gttaagcttt 60
      ttgaaaagtt taggttaaac ctactgttgt tagattaatg tatttggtgc ttccctttat 120
      ctggaatgtg gcattagctt ttttatttta accctcttta attcttattc aattccatga 180
      cttaagggtg gagagctaaa cactgggatt tttggataac agactgacag ttttgcataa 240
      ttataatcgg cattgtacat agaaaggata tggctacctt ttgttaaate tgcactttct 300
10     aaatatcaaa aaagggaat gaagtataaa tcaatttttg tataatctgt ttgaaacatg 360
      agttttattt gcttaatat agggctttgc cccttttctg taagtctctt gggatcctgt 420
      gtagaagctg ttctcattaa acaccaaaca gttaagtcca ttctctggta ctagctacaa 480
      attcgggttc 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)

40

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

<221> poco fiable

<222> (365)

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

45

<400> 215

```

50     gagcggagag cggaccngtn agagccctga gcagcccccac cgccgcgcgc gccctagttn 60
      ncatcacacc ccgggaggag ccgcagctgc cgcagccggc cccagtcacc atcacgcaa 120
      ccatgagcag cgaggccgag acccagcagc cgccgcgcgc ccccccgcgc gccccgcgc 180
      tcagcgcgcg cgacaccaag cccggcacta cgggcagcgg cgcagggagc ggtggcccg 240
      ggggcctcac atcggcggcg cctgccggcg gggacaagaa ggtcatcgca acgaaggttt 300
55     tgggaacagt aaaatggttc aatgtaagga acggatatgg ttcatcaaac aggaatgaca 360
      ccaangaaga tgtatttgta c                    381

```

<210> 216

60

<211> 425

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 216

```

      ttactaacta ggtcattcaa ggaagtcaag ttaacttaaa catgtcacct aaatgcactt 60
      gatgggtgtg aaatgtccac cttcttaaat ttttaagatg aacttagttc taaagaagat 120
5     aacaggccaa tcctgaaggt actccctggt tgctgcagaa tgtcagatat tttggatggt 180
      gcataagagt cctatttgcc ccagttaatt caacttttgt ctgcctgttt tgtggactgg 240
      ctggctctgt tagaactctg tccaaaaagt gcatggaata taacttgtaa agcttcccac 300
      aattgacaat atatatgcat gtgttttaaac caaatccaga aagcttaaac aatagagctg 360
10    cataatagta tttattaaag aatcacaaact gtaaacaatga gaataactta aggattctag 420
      tttag                                     425

```

<210> 217

<211> 181

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 217

```

      gagaaaccaa atgatagggt gtagagcctg atgaactcaa acaaagccat caccgcatt 60
      ctctctcctt cttctggtgc tacagctcca agggcccttc accttcattg ctgaaatgga 120
      actttggcct tttcagtggg agaatatgtt gaagggttca ttttgttcta gaaaaaaaaa 180
25    a                                     181

```

<210> 218

<211> 405

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 218

```

35    caggccttcc agttcactga caaacatggg gaagtgtgcc cagctggctg gaaacctggc 60
      agtgatacca tcaagcctga tgtccaaaag agcaaagaat atttctccaa gcagaagtga 120
      gcgctgggct gtttttagtg caggctgcgg tgggcagcca tgagaacaaa acctcttctg 180
      tatttttttt ttccattagt aaaacacaag acttcagatt cagccgaatt gtggtgtctt 240
40    acaaggcagg ctttctctac agggggtgga gagaccagcc tttcttctt tggtaggaat 300
      ggcctgagtt ggcgttgtgg gcaggctact ggtttgatg atgtattagt agagcaaccc 360
      attaatcttt tgtagtttgt attaaacttg aactgagaaa aaaaaa 405

```

<210> 219

<211> 216

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> poco fiable

<222> (207)

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

<221> poco fiable

<222> (210)

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

<400> 219

```

      actccaagag ttagggcagc agagtggagc gatttagaaa gaacatttta aaacaatcag 60
      ttaatttacc atgtaaaatt gctgtaaatg ataatgtgta cagattttct gttcaaatat 120
65    tcaattgtaa acttcttggt aagactgtta cgtttctatt gcttttgtat gggatattgc 180
      aaaaataaaa aggaaagaac cctcttnaan aaaaaa 216

```



# ES 2 308 976 T3

<210> 220

<211> 380

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 220

```

10      cttacaaatt gcccccatgt gtaggggaca cagaaccctt tgagaaaact tagatttttg 60
      tctgtacaaa gtctttgcct ttttccttct tcattttttt ccagtacatt aaatttgtca 120
      atttcattctt tgagggaaac tgattagatg ggttgtgttt gtgttctgat ggagaaaaca 180
      gcacccaag gactcagaag atgattttta cagttcagaa cagatgtgtg caatattggt 240
      gcatgtaata atgttgagt ggcagtcaaaa gtcattgatt ttatcttagt tcttcattac 300
15      tgcattgaaa aggaaaacct gtctgagaaa atgcctgaca gtttaattta aaactatggt 360
      gtaagtcttt gacaaaaaaa                                     380

```

<210> 221

20 <211> 398

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 221

```

      ggtagtaag ctgtcgactt tgtaaaaaag ttaaaaatga aaaaaaagg aaaaatgaat 60
      tgtatattta atgaatgaac atgtacaatt tgccactggg aggagggtcc tttttgttgg 120
      gtgagtcctgc aagtgaattt cactgatgtt gatattcatt gtgtgtagtt ttatttcggt 180
30      cccagccccg tttcctttta ttttgaggct aatgccagct gcgtgtctag ttttgagtgc 240
      agtaaaatag aatcagcaaa tcactcttat ttttcatacct tttccggtat tttttgggtt 300
      gtttctgtgg gagcagtgtt caccaactct tcctgtatat tgcctttttg ctggaaaatg 360
      ttgtatgttg aataaaattt tctataaaaa ttaaaaaa                                     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 tttttttgnt gtttattttt 60
      taanaacttg aaacttgtaa actgagatgt ctgtagcttt tttgcccatc tgtagtgtat 120
      gtgaagattt caaaacctga gagcactttt tctttgttta gaattatgag aaaggcacta 180
      gatgacttta ggatttgcatt ttttcccttt attgcctcat ttcttgtgac gccttgttgg 240
      ggaggggaaat ctgtttattt tttcctacaa ataaaaagct aagattctat atcgcaaaaa 300
60      a                                     301

```

<210> 223

<211> 200

65 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

# ES 2 308 976 T3

<400> 223

```

gtaagtgtt aggaagaaac tttgcaaaca tttaatgagg atacactgtt cattttttaa 60
attccttcac actgtaattt aatgtgtttt atattctttt gtagtaaaac aacataactc 120
5 agatttctac aggagacagt ggtttttattt ggattgtctt ctgtaatagg tttcaataaa 180
gctggatgaa cttaaaaaaa 200

```

<210> 224

10 <211> 385

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

15 <400> 224

```

gaaaggtttg atccggactc aaagaaagca aaggagtgtg agccgccatc tgctggagca 60
gctgtaactg caagacctgg acaagagatt cgtcagcgaa ctgcagctca aagaaacctt 120
20 tctccaacac cagcaagccc taaccagggc cctcctccac aagttccagt atctcctgga 180
ccaccaaagg acagttctgc ccctgggtgga cccccagaaa ggactgttac tccagcccta 240
tcatcaaatg tgttaccaag acatcttgga tccccgtcta cttcagtgcc tgggaatgggt 300
aaacagagca cttaatgtta tttacagttt atattgtttt ctctgggttac caataaaacg 360
ggccattttc 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 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
45 Gly Asp Met Arg Trp Lys Asn Ser Trp Lys Gly Gly Arg Val Gln Ala
   65           70           75           80
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
           100          105          110
50 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
           130          135          140
55 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
           165          170          175
60 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					
	225		230		235	240
5	Thr Met Phe Gln Lys Asn Asp Arg Asn 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 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
	Ile Thr Ile Val Glu Gly Ile Leu Glu Val Asn Ile Ile Gln Met Thr					
25		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					
		405		410		415
30	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					
		435		440		445
35	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

      Phe Leu Leu Asn Asp Asn Leu Thr Ala
      1             5

10

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

<400> 228

20

      Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr Val
      1             5

25 <210> 229
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapien
30
<400> 229

      Lys Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr Val
35      1             5             10

<210> 230
40 <211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapien

45 <400> 230

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

50

<210> 231
<211> 9
<212> PRT
55 <213> Homo sapien

<400> 231

60

      Ser Leu Gln Ala Leu Lys Val Thr Val
      1             5

65 <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*

<400> 233

20           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

          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 5 10 15  
 Asn Pro Gln Gln  
 20  
 <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  
 20 5 10 15  
 Phe Ile Pro Pro Asn  
 20  
 <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  
 35 5 10 15  
 Asn Ser Leu Gln  
 20  
 <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  
 50 5 10 15  
 Gln Ile Ser Thr  
 20  
 <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  
 65 5 10 15  
 Ile Gln Asp Asp Phe  
 20

# ES 2 308 976 T3

<210> 241

<211> 20

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 241

10       Glu Arg Lys Trp Gly Phe Ser Arg Val Ser Ser Gly Gly Ser Phe Ser  
                                  5                                  10                                  15

      Val Leu Gly Val  
                                  20

15 <210> 242

<211> 20

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 242

25       Gly Ser His Ala Met Tyr Val Pro Gly Tyr Thr Ala Asn Gly Asn Ile  
                                  5                                  10                                  15

      Gln Met Asn Ala  
                                  20

30 <210> 243

<211> 20

<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 243

40       Val Asn His Ser Pro Ser Ile Ser Thr Pro Ala His Ser Ile Pro Gly  
                                  5                                  10                                  15

      Ser His Ala Met  
                                  20

45 <210> 244

<211> 20

<212> PRT

50 <213> *Homo sapiens*

<400> 244

55       Ala Val Pro Pro Ala Thr Val Glu Ala Phe Val Glu Arg Asp Ser Leu  
                                  5                                  10                                  15

      His Phe Pro His  
                                  20

60 <210> 245

<211> 20

<212> PRT

65 <213> *Homo sapiens*

# ES 2 308 976 T3

<400> 245  
 Lys Pro Gly His Trp Thr Tyr Thr Leu Asn Asn Thr His His Ser Leu  
 5 5 10 15  
 Gln Ala Leu Lys  
 20  
 <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  
 20 5 10 15  
 Pro Gly His Trp  
 20  
 <210> 247  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 25  
 <400> 247  
 Leu His Phe Pro His Pro Val Met Ile Tyr Ala Asn Val Lys Gln Gly  
 30 5 10 15  
 Phe Tyr Pro Ile  
 20  
 <210> 248  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 35  
 <400> 248  
 Pro Glu Thr Gly Asp Pro Val Thr Leu Arg Leu Leu Asp Asp Gly Ala  
 40 5 10 15  
 Gly Ala Asp Val  
 20  
 <210> 249  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 45  
 <400> 249  
 Gly Phe Tyr Pro Ile Leu Asn Ala Thr Val Thr Ala Thr Val Glu Pro  
 50 5 10 15  
 Glu Thr Gly Asp  
 20



# ES 2 308 976 T3

<210> 250

<211> 20

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 250

10 Phe Asp Pro Asp Gly Arg Lys Tyr Tyr Thr Asn Asn Phe Ile Thr Asn  
5 10 15

Leu Thr Phe Arg  
20

15 <210> 251

<211> 20

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 251

25 Leu Gln Ala Leu Lys Val Thr Val Thr Ser Arg Ala Ser Asn Ser Ala  
5 10 15

Val Pro Pro Ala  
20

30 <210> 252

<211> 153

<212> PRT

35 <213> *Homo sapien*

<400> 252

40 Met Ala Ser Val Arg Val Ala Ala Tyr Phe Glu Asn Phe Leu Ala Ala  
1 5 10 15  
Trp Arg Pro Val Lys Ala Ser Asp Gly Asp Tyr Tyr Thr Leu Ala Val  
20 25 30  
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  
50 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  
100 105 110  
55 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  
60 Glu Asn Gln Gly Ala Phe Lys Gly Met  
145 150

<210> 253

65 <211> 462

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

# ES 2 308 976 T3

<400> 253

5	atggccagtg	tccgcgtggc	ggcctacttt	gaaaactttc	tcgcggcgtg	gcggcccgtg	60
	aaagcctctg	atggagatta	ctacaccttg	gctgtaccga	tgggagatgt	accaatggat	120
	ggtatctctg	ttgctgatat	tggagcagcc	gtctctagca	tttttaattc	tccagaggaa	180
	tttttaggca	aggcogtggg	gctcagtgc	gaagcactaa	caatacagca	atatgctgat	240
	gttttgcca	aggccttggg	gaaagaagtc	cgagatgcaa	agattacccc	ggaagctttc	300
	gagaagctgg	gattccctgc	agcaaaggaa	atagccaata	tgtgtcgttt	ctatgaaatg	360
10	aagccagacc	gagatgtcaa	tctcacccac	caactaaatc	ccaaagtcaa	aagcttcagc	420
	cagtttatct	cagagaacca	gggagccttc	aagggcatgt	ag		462

15 <210> 254

<211> 8031

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

20

<400> 254

25	tggcgaatgg	gacgcgcct	gtagcggcgc	attaagcgcg	gcgggtgtgg	tggttacgcg	60
	cagcgtgacc	gctacacttg	ccagcgcct	agcgcgcgt	cctttcgttt	tcttcccttc	120
	ctttctcgcc	acgttcgcgc	gctttccccc	tcaagctcta	aatcgggggc	tccctttagg	180
	gttccgattt	agtgccttac	ggcacctcga	ccccaaaaaa	cttgattagg	gtgatgggtc	240
	acgtagtggt	ccatcgccct	gatagacggt	ttttcgccct	ttgacgttgg	agtcacagtt	300
	ctttaatagt	ggactcttgt	tccaaactgg	aacaacactc	aacctatct	cggtctattc	360
30	ttttgattta	taagggattt	tgccgatttc	ggcctattgg	ttaaaaaatg	agctgattta	420
	acaaaaattt	aacgcgaatt	ttaacaaaat	attaacgttt	acaatttcag	gtggcacttt	480
	tcggggaaat	gtgcgcggaa	cccctatttg	tttatttttc	taaatacatt	caaataatgta	540
	tccgctcatg	aattaattct	tagaaaaact	catcgagcat	caaatagaac	tgcaatttat	600
35	tcatatcagg	attatcaata	ccatattttt	gaaaaagccg	tttctgtaat	gaaggagaaa	660
	actcaccgag	gcagttccat	aggatggcaa	gatcctggta	tcgggtctgcg	attccgactc	720
	gtccaacatc	aatacaacct	attaattttc	cctcgtcaaa	aataagggtta	tcaagtgaga	780
	aatcaccatg	agtgcgcact	gaatccgggt	agaatggcaa	aagtttatgc	atttctttcc	840
	agacttggtc	aacaggccag	ccattacgct	cgtcatcaaa	atcactcgca	tcaaccaaac	900
40	cgttattcat	tcgtgattgc	gcctgagcga	gacgaaatac	gcgatcgcgt	ttaaaaggac	960
	aattacaaac	aggaatcgaa	tgcaaccggc	gcaggaacac	tgccagcgca	tcaacaatat	1020
	tttcacctga	atcaggatat	tcttctaata	cctggaatgc	tgttttcccg	gggatcgcag	1080
	tggtgagtaa	ccatgcatca	tcaggagtac	ggataaaatg	cttgatggtc	ggaagaggca	1140
45	taaatccgt	cagccagttt	agtctgacca	tctcatctgt	aacatcattg	gcaacgctac	1200
	ctttgccatg	tttcagaaac	aactctggcg	catcgggctt	cccatacaat	cgatagattg	1260
	tcgcacctga	ttgcccagaca	ttatcgcgag	cccattttata	cccatataaa	tcagcatcca	1320
	tgttggaatt	taatcgcggc	ctagagcaag	acgtttcccg	ttgaatatgg	ctcataacac	1380
	cccttggtatt	actgtttatg	taagcagaca	gttttattgt	tcatgaccaa	aatcccttaa	1440
50	cgtgagtttt	cgttccactg	agcgtcagac	cccgtagaaa	agatcaaagg	atcttcttga	1500
	gatccttttt	ttctgcgcgt	aatctgctgc	ttgcaaacaa	aaaaaccacc	gctaccagcg	1560
	gtggtttggt	tgccggatca	agagctacca	actctttttc	cgaaggtaac	tggttccagc	1620
	agagcgcaga	taccaaatac	tgtccttcta	gtgtagccgt	agttaggcca	ccacttcaag	1680
55	aactctgtag	caccgcctac	atacctcgct	ctgctaatac	tgttaccagt	ggctgctgcc	1740
	agtggcgata	agtcgtgtct	taccgggttg	gactcaagac	gatagttacc	ggataaggcg	1800
	cagcggtcgg	gctgaacggg	gggttcgtgc	acacagccca	gcttggagcg	aacgacctac	1860
	accgaactga	gatacctaca	gcgtgagcta	tgagaaagcg	ccacgcttcc	cgaagggaga	1920
60	aaggcggaca	ggtatccggt	aagcggcagg	gtcggaaacag	gagagcgcac	gagggagctt	1980

65

# ES 2 308 976 T3

	ccagggggaa	acgcctggta	totttatagt	cctgtcgggt	ttcgccacct	ctgacttgag	2040
	cgctgatttt	tgtgatgttc	gtcagggggg	cggagcctat	ggaaaaacgc	cagcaacgcg	2100
	gcctttttac	ggttcctggc	cttttgctgg	ccttttgctc	acatgttctt	tcttgcggtta	2160
5	tcccttgatt	ctgtggataa	ccgtattacc	gcctttgagt	gagctgatac	cgctcgccgc	2220
	agccgaacga	ccgagcgcag	cgagtcagtg	agcgaggaag	cggaagagcg	cctgatgcgg	2280
	tattttctcc	ttacgcatct	gtgcgggtatt	tcacaccgca	tatatgggtgc	actctcagta	2340
	caatctgtct	tgatgccgca	tagttaagcc	agtatacact	ccgctatcgc	tacgtgactg	2400
	ggtcatggct	gcgccccgac	acccgccaaac	acccgctgac	gcgcccctgac	gggcttgtct	2460
10	gtcccccggca	tccgcttaca	gacaagctgt	gaccgtctcc	gggagctgca	tgtgtcagag	2520
	gttttcaccg	tcatcaccga	aacgcgcgag	gcagctgcgg	taaagctcat	cagcgtgggtc	2580
	gtgaagcgat	tcacagatgt	ctgcctgttc	atccgcgtcc	agctcgttga	gtttctccag	2640
	aagcgttaat	gtctggcttc	tgataaagcg	ggccatgtta	agggcggttt	tttctgtttt	2700
15	ggtcactgat	gcctccgtgt	aaggggggatt	tctgttcatg	ggggtaatga	taccgatgaa	2760
	acgagagagg	atgctcacga	tacgggttac	tgatgatgaa	catgccccgt	tactggaaacg	2820
	ttgtgagggt	aaacaactgg	cggtatggat	gcggcgggac	cagagaaaaa	tactcagggg	2880
	tcaatgccag	cgcttcgtta	atacagatgt	aggtgttcca	cagggtagcc	agcagcatcc	2940
	tgcgatgcag	atccggaaca	taatgggtga	gggcgctgac	ttccgcgttt	ccagacttta	3000
20	cgaaacacgg	aaaccgaaga	ccattcatgt	tgttgctcag	gtcgagacg	ttttgacga	3060
	gcagtcgctt	caacgttcgct	cgctatcgg	tgattcatte	tgctaaccag	taaggcaacc	3120
	ccgccagcct	agccgggtcc	tcaacgacag	gagcacgac	atgcgcaccc	gtggggccgc	3180
	catgccggcg	ataatggcct	gcttctcgcc	gaaacgtttg	gtggcgggac	cagtgcagaa	3240
25	ggcttgagcg	agggcggtga	agattccgaa	taccgcaagc	gacaggccga	tcatcgctgc	3300
	gtccagcgga	aagcgggtcc	cgccgaaaat	gacccagagc	gctgccggca	cctgtcctac	3360
	gagttgcatg	ataaagaaga	cagtcataag	tgcggcgacg	atagtcatgc	cccgcgccca	3420
	ccggaaggag	ctgactgggt	tgaaggctct	caagggcatc	ggtcgagatc	ccggtgccta	3480
	atgagtgagc	taacttacat	taattgcgtt	gcgctcactg	cccgttttcc	agtcgggaaa	3540
30	cctgtcgtgc	cagctgcatt	aatgaatcgg	ccaacgcgcg	gggagaggcg	gtttgcggtat	3600
	tgggcgccag	gggtggtttt	ctttt.cacca	gtgagacggg	caacagctga	ttgcccttca	3660
	ccgcctggcc	ctgagagagt	tgcagcaagc	ggtccacgct	ggtttgcccc	agcaggcgaa	3720
	aatcctggtt	gatggtggtt	aacggcgggg	tataacatga	gctgtcttcg	gtatcgtcgt	3780
	atcccactac	cgagatatcc	gcaccaacgc	gcagcccggg	ctcggtaatg	gcgcgcatgt	3840
35	cgcccagcgc	catctgatcg	ttggcaacca	gcactcgcag	gggaacgatg	ccctcattca	3900
	gcatttgcat	ggtttggtga	aaaccggaca	tggcactcca	gtcgccctcc	cgttccgcta	3960
	tcggctgaat	ttgattgcga	gtgagatatt	tatgccagcc	agccagacgc	agacgcgcgc	4020
	agacagaact	taatgggccc	gctaacagcg	cgatttgctg	gtgacccaat	gcgaccagat	4080
40	gctccacgcc	cagtcgcgta	ccgtcttcat	gggagaaaat	aatactgttg	atgggtgtct	4140
	ggtcagagac	atcaagaaat	aacgcgggaa	cattagtgcg	ggcagcttcc	acagcaatgg	4200
	catcctgggt	atccagcgga	tagttaatga	tcagcccact	gacgcgttgc	gcgagaagat	4260
	tgtgcacccg	cgcttttacg	gcttcgacgc	cgcttcgttc	taccatcgac	accaccacgc	4320
	tggcaccacg	ttgatcggcg	cgagatttaa	tcgcgcgcgac	aatttgcgac	ggcgcggtgca	4380
45	gggccagact	ggaggtggca	acgccaatca	gcaacgactg	tttgcccgcg	agttgttgtg	4440
	ccacgcgggt	gggaatgtaa	ttcagctccg	ccatgcgcgc	ttccactttt	ttccgcgttt	4500
	tcgcagaaac	gtggctggcc	tggttcacca	cgcgggaaac	ggtctgataa	gagacaccgg	4560
	catactctgc	gacatcgtat	aacggttactg	gtttcacatt	caccaccctg	aattgactct	4620
50	cttcggggcg	ctatcatgcc	ataccgcgaa	aggttttgcg	ccattcgatg	gtgtccggga	4680
	tctcgacgct	ctcccttatg	cgactcctgc	attaggaagc	agcccagtag	taggttgagg	4740
	ccgttgagca	ccgcgcgcgc	aaggaatggt	gcatgcaagg	agatggcgcc	caacagtcgc	4800
	ccggccacgg	ggcctgccac	cataccacag	ccgaaacaag	cgctcatgag	cccgaagtgg	4860
	cgagcccgat	cttccccatc	ggtgatgtcg	gcgatatagg	cgccagcaac	cgacactgtg	4920
55	gcgcgggtga	tgccggccac	gatgcgtccg	gcgtagagga	tcgagatctc	gatcccgcgga	4980
	aattaatacg	actcactata	ggggaattgt	gagcggataa	caattccccc	ctagaaataa	5040
	ttttgtttta	ctttaagaag	gagatataca	tatgcagcat	caccaccatc	accacggagt	5100
	acagcttcaa	gacaatgggt	ataatggatt	gctcattgca	attaatcctc	aggtacctga	5160
60	gaatcagaac	ctcatctcaa	acattaagga	aatgataaact	gaagcttcat	tttacctatt	5220
	taatgctacc	aagagaagag	tattttttcag	aaatataaag	attttaatac	ctgccacatg	5280

# ES 2 308 976 T3

	gaaagcta	aat	aaacagca	aaataaaa	aca	agaatcatat	gaaaaggcaa	atgtcatagt	5340
	gactgactgg	tatggggcac	atggagatga	tccatacacc	ctacaatata	gaggggtgtg	ctacaatata	gaggggtgtg	5400
	aaaagaggga	aaatacattc	atttcacacc	taatttccta	ctgaatgata	acttaacagc	ctgaatgata	acttaacagc	5460
5	tggtctacgga	tcacgaggcc	gagtgtttgt	ccatgaatgg	gcccacctcc	gttgggggtg	gcccacctcc	gttgggggtg	5520
	gttcgatgag	tataacaatg	acaaaccttt	ctacataaat	gggcaaaatc	aaattaaagt	gggcaaaatc	aaattaaagt	5580
	gacaagggtg	tcattctgaca	tcacaggcat	ttttgtgtgt	gaaaaagggtc	cttgccccc	gaaaaagggtc	cttgccccc	5640
	agaaaactgt	attattagta	agctttttta	agaaggatgc	acctttatct	acaatagcac	acctttatct	acaatagcac	5700
	ccaaaatgca	actgcatcaa	taatgttcat	gcaaagttta	tcttctgtgg	ttgaattttg	tcttctgtgg	ttgaattttg	5760
10	taatgcaagt	accacacaacc	aagaagcacc	aaacctacag	aaccagatgt	gcagcctcag	aaccagatgt	gcagcctcag	5820
	aagtgcacatg	gatgtaataca	cagactctgc	tgactttcac	cacagctttc	ccatgaacgg	cacagctttc	ccatgaacgg	5880
	gactgagctt	ccacctcctc	ccacattctc	gcttgtagag	gctgggtgaca	aagtgggtctg	gctgggtgaca	aagtgggtctg	5940
	tttagtgctg	gatgtgtcca	gcaagatggc	agaggctgac	agactccttc	aactacaaca	agactccttc	aactacaaca	6000
15	agccgcagaa	ttttatttga	tgcagattgt	tgaaattcat	accttcgtgg	gcattgccag	accttcgtgg	gcattgccag	6060
	tttcgacagc	aaaggagaga	tcagagccca	gctacaccaa	attaacagca	atgatgatcg	gctacaccaa	attaacagca	6120
	aaagttgctg	gtttcatatc	tgcccaccac	tgtatcagct	aaaacagaca	tcagcatttg	aaaacagaca	tcagcatttg	6180
	ttcagggtct	aagaaaggat	ttgagggtgt	tgaaaaactg	aatggaaaag	cttatggctc	aatggaaaag	cttatggctc	6240
	tgtgatgata	ttagtgaaca	gcggagatga	taagcttctt	ggcaattgct	taccactgt	ggcaattgct	taccactgt	6300
20	gctcagcagt	ggttcaacaa	ttcactccat	tgccctgggt	tcactctgcag	ccccaattct	tcactctgcag	ccccaattct	6360
	ggaggaatta	tcacgtctta	caggaggttt	aaagttcttt	gttcagata	tatcaaaactc	aaagttcttt	gttcagata	6420
	caatagcatg	attgatgctt	tcagtagaat	ttcctctgga	actggagaca	ttttccagca	actggagaca	ttttccagca	6480
	acatatctcag	cttgaaagta	cagggtgaaaa	tgtcaaacct	caccatcaat	tgaaaaacac	caccatcaat	tgaaaaacac	6540
25	agtgaactgtg	gataatactg	tgggcaacga	cactatgttt	ctagttacgt	ggcaggccag	cactatgttt	ctagttacgt	6600
	tggtcctcct	gagattatat	tatttgatcc	tgatggacga	aaatactaca	caaataattt	tgatggacga	aaatactaca	6660
	tatcaccaat	ctaacttttc	ggacagctag	tctttggatt	ccaggaacag	ctaagcctgg	ccaggaacag	ctaagcctgg	6720
	gcaactggact	tacaccctga	acaataccca	tcattctctg	caagccctga	aagtgcacagt	caagccctga	aagtgcacagt	6780
	gacctctcgc	gcctccaact	cagctgtgcc	cccagccact	gtggaagcct	ttgtggaaaag	gtggaagcct	ttgtggaaaag	6840
30	agacagcctc	cattttctctc	atcctgtgat	gatttatgcc	aatgtgaaac	agggatttta	aatgtgaaac	agggatttta	6900
	tcccattctt	aatgccactg	tcactgccac	agttgagcca	gagactggag	atcctgttac	gagactggag	atcctgttac	6960
	gctgagactc	cttgatgatg	gagcaggtgc	tgatgttata	aaaaatgatg	gaatttactc	tgatgttata	aaaaatgatg	7020
	gaggtatttt	ttctcctttg	ctgcaaatgg	tagatatagc	ttgaaagtgc	atgtcaatca	ttgaaagtgc	atgtcaatca	7080
	ctctcccagc	ataagcacc	cagccactc	tattccaggg	agtcatgcta	tgtatgtacc	tattccaggg	agtcatgcta	7140
35	aggttacaca	gcaaacggta	atattcagat	gaatgctcca	aggaaatcag	taggcagaaa	gaatgctcca	aggaaatcag	7200
	tgaggaggag	cgaaagtggg	gctttagccg	agtcagctca	ggaggctcct	tttcagtgtc	agtcagctca	ggaggctcct	7260
	gggagttcca	gctggccccc	acctgatgt	gtttccacca	tgcaaaatta	ttgacctgga	gtttccacca	tgcaaaatta	7320
	agctgtaaaa	gtagaagagg	aattgaccct	atcttgagca	gcacctggag	aagactttga	atcttgagca	gcacctggag	7380
40	tcagggccag	gctacaagct	atgaaataag	aatgagtaaa	agtcctacaga	atatccaaga	aatgagtaaa	agtcctacaga	7440
	tgactttaac	aatgctatct	tagtaaaatc	atcaaagcga	aatcctcagc	aagctggcat	atcaaagcga	aatcctcagc	7500
	cagggagata	tttacgttct	caccccaaat	ttccacgaat	ggacctgaac	atcagccaaa	ttccacgaat	ggacctgaac	7560
	tgagagaaaca	catgaaagcc	acagaattta	tggttgcaata	cgagcaatgg	ataggaactc	cgagcaatgg	ataggaactc	7620
	cttacagtct	gctgtatcta	acattgcccc	ggcgccctctg	tttattcccc	ccaattctga	ggcgccctctg	tttattcccc	7680
45	tcctgtacct	gccagagatt	atcttatatt	gaaaggagtt	ttaacagcaa	tgggtttgat	gaaaggagtt	ttaacagcaa	7740
	aggaatcatt	tgctttatta	tagttgtgac	acatcatact	ttaagcagga	aaaagagagc	ttaagcagga	aaaagagagc	7800
	agacaagaaa	gagaatggaa	caaaattatt	ataatgaatt	ctgcagatat	ccatcacact	ataatgaatt	ctgcagatat	7860
	ggcgccgct	cgagcaccac	caccaccacc	actgagatcc	ggctgctaac	aaagcccga	ggctgctaac	aaagcccga	7920
	aggaagctga	gttggtgct	gccaccgctg	agcaataact	agcataaacc	cttggggcct	agcaataact	agcataaacc	7980
50	ctaaacgggt	cttgagggt	tttttgctga	aaggaggaac	tatatccgga	t	aaggaggaac	tatatccgga	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

	gtggccagn	actagaaggg	gaggcgccgc	gggacccatgg	cggcggcggc	ggacgagcgg	60
	agtccanagg	acggagaaga	cgaggaagag	gaggagcagt	tggttctggg	ggaattatca	120
5	ggaattattg	attcagactt	cctctcaaaa	tgtgaaaata	aatgcaagg	tttgggcatt	180
	gacactgaga	ggcccattct	gcaagtggac	agctgtgtct	ttgctgggga	gtatgaagac	240
	actctangga	cctgtgttat	atgtgaagaa	aatgntnaac	atgctgatac	agaaggcaat	300
	aataaaaacag	tgctaaaata	taaatgccat	acaatgaaga	agctcagcat	gacaagaact	360
10	ctcctgacag	agaagaagga	aggagaagaa	aacatangtg	g		401

<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

	tggtggncct	gggatgggga	accgcggtgg	cttccngnga	ggtttcggca	ntggcatccg	60
	gggcccgggt	cgcggccgng	gacggggccg	gggccnangc	cgngganctc	goggangcaa	120
	ggccgaggat	aaggagtggg	tgcccgtcac	caacttgggc	cgcttgacca	aggacatgaa	180
30	nancaagccc	ctgnaggaga	tctatntctt	cttccctgcc	ccattaagga	atcaagagat	240
	catttgattt	cttccctggg	gcctctctca	aggatnaggt	ttttgaagat	tatgccagtg	300
	canaaaannan	accccgttgc	ccngtccatc	tncacccaac	ncttccaagg	gcnatttttg	360
	tttaggcctc	attncngggg	ggaaccttaa	cccaatttgg	g		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	atgtatgtaa	aacacttcat	aaaatgtaaa	gggctataac	aaatatgtta	taaagtgatt	60
	ctctcagccc	tgagggtatac	agaatcattt	gcctcagact	gctgttggtg	tttaaaattt	120
	ttaaaatata	tgctaagtaa	tttgctatgt	cttctcccac	actatcaata	tgcttcttc	180
	taacaggctc	cccactttct	tttaatgtgc	tgttatgagc	tttggacatg	agataaccgt	240
	gcctgttcag	agtgtctaca	gtaagagctg	gacaaactct	ggagggacac	agtctttgag	300
55	acagctcttt	tggttgcttt	ccacttttct	gaaaggttca	cagtaacctt	ctagataata	360
	gaaactccca	gttaaagcct	angctancaa	ttttttttag	t		401

<210> 258

60 <211> 401

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 258		
	ggagcgctag gtcgggtgtac gaccgagatt aggggtgcgtg ccagctccgg gagggccgcgg	60
	tgagggggccg ggcccaagct gccgacccga gccgatcgctc aggggtcgcca gcgcctcagc	120
5	tctgtggagg agcagcagta gtcggaggggt gcaggatatt agaaatggct actccccagt	180
	caattttcat ctttgcaatc tgcattttta tgataacaga attaatctg gcctcaaaaa	240
	gctactatga tatcttaggt gtgccaaaat cggcatcaga gcgccaaatc aagaaggcct	300
	ttcacaagtt ggccatgaag taccaccctg acaaaaataa gaccagatg ctgaagcaaa	360
10	attcagagag attgcagaag catatgaaac actctcagat g	401
<210> 259		
<211> 401		
<212> DNA		
15	<213> <i>Homo sapien</i>	
<400> 259		
	attggggtttg gagggaggat gatgacagag gaatgccctt tggccatcac ggttttgatt	60
20	ctccagaata ttgtgggttt gatcatcaat gcagtcatgt taggctgcat tttcatgaaa	120
	acagctcagg ctacacagaag ggcagaaact ttgattttca gccgccatgc tgtgattgcc	180
	gtccgaaatg gcaagctgtg cttcatgttc cgagtgggtg acctgaggaa aagcatgac	240
	attagtgcct ctgtgcgcac ccagggtggtc aagaaaacaa ctacacctga aggggagggtg	300
25	gttcctattc accaactgga cattcctgtt gataacccaa tcgagagcaa taacattttt	360
	ctgggtggccc ctttgatcat ctgccacgtg attgacaagc g	401
<210> 260		
<211> 363		
30	<212> DNA	
<213> <i>Homo sapien</i>		
<220>		
35	<221> característica_misc	
<222> (1)...(363)		
<223> n = A,T,C o G		
40	<400> 260	
	aggaganang gagggggana tgaatagga tggagaggga natagtggat gagcagggca	60
	canggagagg aancagaaag gagaggcaag acagggagac acacancaca nangangana	120
	caggtggggg ctgggggtggg gcatggagag cctttnangt cncccaggcc accctgctct	180
45	cgctggngctg ttgaaaccca ctccatggct tectgccact gcagttgggc ccagggtcgg	240
	cttattnctg gaatgcaagt ggctgtggct tggagcctcc cctctggnnn anggaaannn	300
	attgctccct tatctgcttg gaatatctga gtttttccan cccggaaata aaacacacac	360
	aca	363
50	<210> 261	
<211> 401		
<212> DNA		
55	<213> <i>Homo sapien</i>	
<220>		
<221> característica_misc		
<222> (1) ... (401)		
60	<223> n = A,T,C o G	
<400> 261		
65	cggtctctccg ccgctctccc ggggtttcgg ggcaettggg tcccacagtc tggctctgct	60
	tcaccttccc ctgacctgag tagtcgccat ggcacagggt ctcagaggca ctgngactga	120

# ES 2 308 976 T3

```

cttccctgga tttgatgagc gggctgatgc anaaactctt cggaaggcta tgaaaggctt 180
gggcacagat gaggagagca tcctgactct gttgacatcc cgaagtaatg ctcagcgcca 240
ggaaatctct gcagctttta agactctgtt tggcagggat cttctggatg acctgaaatc 300
agaactaact ggaaaatttg aaaaattaat tgtggctctg atgaaaccct ctcggcttta 360
5 tqtatcttat gaactgaaac atgccttgaa gggagctgga a 401

```

<210> 262

<211> 401

10 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

15 <221> característica\_misc

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

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

20 <400> 262

```

agtctanaac atttctaata ttttgngctt tcatatatca aaggagatta tgtgaaacta 60
tttttaaaata ctgtaaagtg acatatagtt ataagatata tttctgtaca gtagagaaag 120
25 agttttataac atgaagaata ttgtaccatt atacattttc attctcgatc tcataagaaa 180
ttcaaaaagaa taatgataga ggtgaaaata tgtttacttt ctctaaatca agcctagttg 240
tcaactcaaa aattatgntg catagtttta ttttgaattt aggttttggg actacttttt 300
tccancttca atgagaaaaat aaaatctaca actcaggagt tactacagaa gttctaanta 360
tttttttgct aannagcnaa aaatataaac atatgaaaat g 401

```

30 <210> 263

<211> 401

<212> DNA

35 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

40 <222> (1)...(401)

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

<400> 263

```

45 ctgtccgacc aagagaggcc ggccgagccc gaggcttggg cttttgcttt ctggcgaggg 60
gatctgcggc ggtttaggag gcggcgctga tcctgggagg aagaggcagc tacggcgggc 120
gcggcggttg cggctagggc ggccggaat aaaggggccc ccgcccgggtg atgcggtgac 180
cactgcggca ggcccaggag ctgagtgggc cccggccctc agcccgtccc gncggacccg 240
50 ctttctcaa ctctccatct tctcttgccg accgagatcg ccgaggcggn ctcaggctcc 300
ctanccctt ccccgctcct tcccccccc cgccccgcc ccggggggccg ccgccacccg 360
cctcccacca tggctctgaa ganaatccac aaggaattga a 401

```

55 <210> 264

<211> 401

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

60 <400> 264

```

aacaccagcc actccaggac cccatgaaggc ctctaccagg tcaccagtgt tctgcgccta 60
aagccacccc ctggcagaaa cttcagctgt gtgttctgga atactcacgt gagggaaactt 120
65 actttggcca gcattgacct tcaaagtcag atggaacca ggacccatcc aacttggctg 180
cttcacattt tcatccccctc ctgcatcatt gctttcattt tcatagccac agtgatagcc 240
ctaagaaaac aactctgtca aaagctgtat tcttcaaaaag acacaacaaa aagacctgtc 300

```

# ES 2 308 976 T3

accacaacaa agaggggaagt gaacagtgcgt gtgaatctga acctgtgggc ttggggagcca 360  
gggtgacctg atatgacatc taaagaagct tctggactct g 401

<210> 265

5 <211> 271

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

10 <220>

<221> característica\_misc

<222> (1)...(271)

15 <223> n = A,T,C o G

<400> 265

20 gccacttccgt gtggacatgg gcagagcgct gctgccagtt cctggtagcc ttgaccacna 60  
cgctggggggg tctttgtgat ggtcatgggt ctcatttgca cttgggggtg tgggattcaa 120  
gttagaagtt tctagatctg gccgggcgca gtggctcaca cctgtaatcc cagcacttta 180  
ggaggctgag gcaggcgat catgaggtca ggagatcgag accgtcctgg ctaacacagt 240  
gaaaccccgct ctctactaaa aatacaaaaa a 271

25 <210> 266

<211> 401

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

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 tatatgaggt 120  
tctatttttaa atgactttct ggatttttaa aaatttcttt aaatacaatc atttttgtaa 180  
tattttatttt atgcttatga tctagataat tgcagaatat cattttatct gactctgtct 240  
tcataagaga gctgtggcgc aattttgaac atctgttata gggagtgatc aaattagaag 300  
45 gcaatgtgga aaaacaattc tgggaaagat ttctttatat gaagtccctg ccactagcca 360  
gccatcctaa ttgatgaaag ttatctgttc acaggcctgc a 401

<210> 267

<211> 401

50 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

55 <221> característica\_misc

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

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

60

<400> 267

65 gaagaggcat cacctgatcc cggagacctt tggagttaag aggcggcgga agcgagggcc 60  
tgtggagtcg gatcctcttc ggggtgagcc aggggtcggcg cgcgcggctg tctcanaact 120  
catgcagctg ttcccgcgag gcctgtttga ggacgcgctg ccgcccacg tgctgaggag 180  
ccagggtgtac agccttgtgc ctgacaggac cgtggcgagc cggcagctga aggagcttca 240  
agagcanggg gagacaaaat cgtccagctg ggcttcnact tggatgccca tgggaanttat 300



# ES 2 308 976 T3

tctttcnctt	ganggactta	cnngggaccc	aagaanccct	tncaaggggc	ccttngtgga	360
tgggncccg	aaccccnnta	tttgcccttg	ggggggncca	a		401

5 <210> 268  
 <211> 223  
 <212> DNA  
 10 <213> *Homo sapien*

<400> 268	
tgcgatggtt	ggccaggctg
gtcttgaact	cctgacttta
agtgatccac	ccgcctcaac
60	
ctcccaaagt	gctgggatta
caggtgtgag	ccaccgcgcc
tggcctgata	catactttta
120	
gaatcaagta	gtcacgcact
ttttctgttc	atTTTTctaa
aaagtaaata	tacaaatggt
180	
ttgttttttg	ttttttttgt
ttgtttgttt	ctgttttttt
223	ttt

<210> 269  
 20 <211> 401  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*

<400> 269	
actatgtaaa	ccacattgta
ctttttttta	ctttggcaac
aaatatttat	acatacaaga
60	
tgetagttca	tttgaatatt
tctcccaact	tatccaagga
tctccagctc	taacaaaatg
120	
gtttattttt	atttaaagt
caatagttgt	tttttaaaat
ccaaatcaga	ggtgcaggcc
180	
accagttaaa	tgccgtctat
caggttttgt	gccttaagag
actacagagt	caaagctcat
240	
ttttaaagga	gtaggacaaa
gttgtcacag	gtttttgttg
ttgtttttat	tgcccccaaa
300	
attacatggt	aatttccatt
tatatcaggg	attctattta
cttgaagact	gtgaagttgc
360	
cattttgtct	cattgttttc
tttgacataa	ctaggatcca
401	t

<210> 270  
 <211> 401  
 <212> DNA  
 40 <213> *Homo sapien*

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

<400> 270	
tggtgttga	ttcacctcag
cactgcttgg	tatctgcacc
ctacctctct	ttagaggctg
60	
ccttgtcaac	tgaaaaatgc
acctgacttc	gagcaagact
ctttccttag	gttctggatc
120	
tgtttgagcc	ccatggcact
gagctggaat	ctgagggtct
tgttccaagg	atgtgatgat
180	
gtggggagaat	gttctttgaa
agagcagaaa	tccagtctgc
atggaaacag	cctgtagagn
240	
agaagtttcc	agtgataagt
gttcactgtt	ctaaggaggt
acaccacagc	tacctgaatt
300	
ttcccaaaat	gagtgtctct
gtgcgttaca	actggccttt
gtacttgact	gtgatgactt
360	
tgttttttct	tttcaattct
anatgaacat	gggaaaaaat
401	g

<210> 271  
 <211> 329  
 <212> DNA  
 <213> *Homo sapien*  
 65

# ES 2 308 976 T3

<400> 271

	ccacagcctc	caagtcaggt	ggggtggagt	cccagagctg	cacaggggtt	ggcccaagtt	60
	tctaagggag	gcacttcctc	ccctcgccca	tcagtgccag	cccctgctgg	ctggtgcctg	120
5	agccccctcag	acagccccct	gccccgcagg	cctgccttct	cagggacttc	tgcggggcct	180
	gaggcaagcc	atggagttag	acccaggagc	cggacacttc	tcaggaaatg	gcttttccca	240
	acccccagcc	cccacccggg	ggttcttcct	gttctgtgac	tgtgtatagt	gccaccacag	300
	cttatggcat	ctcattgagg	acaaaaaaaa				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	agacccccctc	cgcttccacg	60
	nncatnata	cntcatngc	tgggcccntn	angacacnat	cccactccaa	cacctgngng	120
	atgctggncn	cctnggaacc	ancntcagaa	ngaccctgnt	cntntgtnt	ccgcaanctg	180
	aagnnaangc	gggntacacc	tncntgcant	ggncacnct	gcngggaact	ntacacacct	240
30	acgggatgtg	gctgcgccan	gagccaagag	cntttctgga	tgattcccca	gcctcttgnn	300
	agggantcta	caacattgct	nnntaccttt	ntcennncgc	nnntnntgga	ntacaggngn	360
	tnntaacact	acatcttttt	tactgcncn	tncttgggtg	g		401

<210> 273

35 <211> 401

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

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

45 <223> n = A,T,C o G

<400> 273

	cagcaccatg	aagatcaaga	tcatcgcacc	cccagagcgc	aagtactcgg	tgtggatcgg	60
50	tggctccatc	ctggcctcac	tgtccacctt	ccagcagatg	tggattagca	agcaggagta	120
	cgacgagtcg	ggcccccca	tcgtccaccg	caaagtcttc	taaacggact	cagcagatgc	180
	gtagcatttg	ctgcatgggt	taattgagaa	tagaaatttg	cccctggcaa	atgcacacac	240
	ctcatgctag	cctcacgaaa	ctggaataag	ccttcgaaaa	gaaattgtcc	ttgaagcttg	300
55	tatctgatat	cagcactgga	ttgtagaact	tggtgctgat	tttgaccttg	tattgaagtt	360
	aactgttccc	cttggtatta	acgtgtcagg	gctgagtgn	c		401

<210> 274

<211> 401

60 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 274

	ccacccacac	ccaccgcgcc	ctcgttcgcc	tcttctccgg	gagccagtec	gcgccaccgc	60
	cgccgcccag	gccatcgcca	ccctccgcag	ccatgtccac	caggtcctgt	tcctcgtcct	120
5	cctaccgcag	gatgttcggc	ggcccgggca	ccgcgagccg	gccgagctcc	agccggagct	180
	acgtgactac	gtccacccgc	acctacagcc	tgggcagcgc	gctgcgcccc	agcaccagcc	240
	gcagcctcta	cgctcgctcc	ccgggcggcg	tgtatgccac	gcgtcctctc	gccgtgcgcc	300
	tgcggagcag	cgtgcccggg	gtgcggctcc	tgcaggactc	ggtggacttc	tcgctggccg	360
10	acgccatcaa	caccgagttc	aagaacaccc	gcaccaacga	g		401

<210> 275

<211> 401

<212> DNA

15 <213> *Homo sapien*

<400> 275

20	ccacttccac	cactttgttg	agcagtgcct	tcagcgcaac	ccggatgcca	ggtatccctg	60
	ctggcctggg	cctgggcttc	gggagagcag	agggtgctca	ggagggttaag	gccaggggtg	120
	gaagggactt	acctccaaa	ggttctgcag	gggaatctgg	agctacacac	aggagggatc	180
	agctcctggg	tgtgtcagag	gccagcctgg	ggagctctgg	ccactgcttc	ccatgagctg	240
	agggagaggg	agaggggacc	cgaggctgag	gcataagtgg	caggatttcg	ggaagctggg	300
25	gacacggcag	tgatgctgcg	gtctctcctc	ccctttccct	ccaggcccag	tgccagcacc	360
	ctcctgaacc	actctttctt	caagcagatc	aagcgacgtg	c		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

	tctgatattg	ntacccttga	gccacctaag	ttagaagaaa	ttggaaatca	agaagttgtc	60
	attgttgaag	aagcacagag	ttcagaagac	tttaacatgg	gctcttcctc	tagcagccag	120
45	tatactttct	gtcagccaga	aactgtattt	tcatctcagc	ctagtgatga	tgaatcaagt	180
	agtgatgaaa	ccagtaatca	gcccagtcct	gccttttagac	gacgccgtgc	taggaagaag	240
	accgtttctg	cttcagaatc	tgaagaccgg	ctagttgggtg	aacaagaaac	tgaaccttct	300
	aaggagttga	gtaaacgtca	gttcagtagt	ggtctcaata	agtgtgttat	acttgctttg	360
50	gtgattgcaa	tcagcatggg	atttggccat	ttctatggca	c		401

<210> 277

<211> 401

<212> DNA

55 <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

	aacttttgga	acatatctca	gcaaaaacta	cagctatggt	attcatgcc	aaataaaagc	60
	tgtgcagagg	agtggctgca	atgaggtcac	aacggtggtg	gatgtaaaag	agatcttcaa	120
5	gtcctcatca	cccatccctc	gaactcaagt	cccgtcatt	acaaattctt	cttgccagtg	180
	tccacacatc	ctgccccatc	aagatgttct	catcatgtgt	tacgagnggc	gctcaaggat	240
	gatgcttctt	gaaaattgct	tagttgaaaa	atggagagat	cagcttagta	aaagatccat	300
	acagtgggaa	gagaggctgc	aggaacagcg	ganaacagtt	caggacaaga	agaaaacagc	360
10	cgggcgccac	agtcgtagta	atcccccaa	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	tgtgttgga	ttatcatggc	60
	ggcttccggt	gttateccag	aaatccttgt	caagatccct	acattctaac	accagagaac	120
	cgatgtgttt	gcccagtctc	aaatgccatg	tgccgagAAC	tgccccagtc	aatagtctac	180
	aaatacatga	gcattccgatc	tgataggtct	gtgccatcag	acatcttcca	gatacaggcc	240
30	acaactattt	atgccaacac	catcaatact	tttcggatta	aatctggaaa	tgaaaatgga	300
	gagtctacct	acgacaacaa	anccctgtaa	gtgcaatgct	tgtgctcgtg	aagncattat	360
	caggaccaag	agaacatatc	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	taatacctaa	gtaaacataa	60
	cattacttgg	aggggtgcag	nttctaantg	aaactgtatt	tgaaactttt	aagtatactt	120
	taggaaacaa	gcatgaacgg	cagtctagaa	taccagaaac	atctacttgg	gtagcttggn	180
	gccattatcc	tgtggaatct	gatatgtctg	gnagcatgtc	attgatggga	catgaagaca	240
	tctttggaaa	tgatgagatt	atttcctgtg	ttaaaaaaaa	aaaaaatctt	aaattcctac	300
55	aatgtgaaac	tgaaactaat	aattttgatc	ctgatgtatg	ggacagcgta	tctgtaccag	360
	gctctaaata	acaaaagnta	ggnggacaag	nacatgttcc	t		401

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

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 280

	gaagtggaat	tgtataattc	aattcgataa	ttgatctcat	gggctttccc	tggaggaaag	60
5	gttttttttg	ttgttttttt	tttaagaact	tgaaacttgt	aaactgagat	gtctgtagct	120
	tttttgccca	tctgtagtgt	atgtgaagat	ttcaaaacct	gagagcactt	tttctttgtt	180
	tagaattatg	agaaaggcac	tagatgactt	taggatttgc	atttttccct	ttattgcctc	240
	atttcttggtg	acgccttggt	ggggagggaa	atctgtttat	tttttcctac	aaataaaaag	300
10	ctaagattct	atatcgcaaa	aaaaaa				326

<210> 281

<211> 374

15 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 281

20	caacgcggtt	gcaaattattc	ccctggtagc	ctacttcctt	acccccgaat	attggtaaga	60
	tcgagcaatg	gcttcaggac	atgggttctc	ttctcctgtg	atcattcaag	tgctcactgc	120
	atgaagactg	gcttgtctca	gtgtttcaac	ctcaccaggg	ctgtctcttg	gtccacacct	180
25	cgctccctgt	tagtgccgta	tgacagcccc	catcaaataga	ccttggccaa	gtcacgggtt	240
	ctctgtggtc	aaggttgggt	ggctgattgg	tggaaagtag	ggtggaccaa	aggaggccac	300
	gtgagcagtc	agcaccagtt	ctgcaccagc	agcgcctccg	tcctagtggg	tgttcctggt	360
	tctcctggcc	ctgg					374

30

<210> 282

<211> 404

<212> DNA

35 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

40

<222> (1)...(404)

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

<400> 282

45

	agtgtggtgg	aattccccga	tcctanncgc	cgactcacac	aaggcagagt	ngccatggag	60
	aaaattccag	tgtcagcatt	cttgetcctt	gtggccctct	cctacactct	ggccagagat	120
	accacagtca	aacctgnagc	caaaaaggac	acaaaggact	ctcgacccaa	actgccccan	180
50	accctctcca	gaggttgggg	tgaccaactc	atctggactc	anacatatga	agaagctcta	240
	tataaatcca	agacaagcaa	caaacccttg	atgattattc	atcaettgga	tgagtgccca	300
	cacagtcaag	ctttaaagaa	agtgtttgct	gaaaataaag	aaatccagaa	attggcagag	360
	cagtttgctc	tcctcaatct	ggtttatgaa	acaactgaca	aaca		404

55

<210> 283

<211> 184

60 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

65 <221> característica\_misc

<222> (1)...(184)

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

# ES 2 308 976 T3

<400> 283

	agtgtggtgg	aattcacttg	cttaantttgt	gggcaaaaga	gaaaaagaag	gattgatcag	60
	agcattgtgc	aatacagttt	cattaactcc	ttccctcgct	cccccaaaaa	tttgaatttt	120
5	tttttcaaca	ctcttacacc	tgttatggaa	aatgtcaacc	ttt <sup>15</sup> gtaagaa	aaccaaaata	180
	aaaa						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

20 <400> 284

	ctattaatcc	tgccacaata	tttttaatta	cgtacaaaga	tctgacatgt	cacccagggga	60
	cccatttcac	ccactgctct	gtttggccgc	cagtcttttg	tctctctctt	cagcaatggg	120
25	gaggcggata	ccctttcctc	ggggaanana	aatccatggg	ttgttgccct	tgccaataac	180
	aaaaatgttg	gaaagtcgag	tggcaaagct	gttgccattg	gcattctttca	cgtgaaccac	240
	gtcaaaagat	ccagggtgcc	tctctctgtt	ggtgatcaca	ccaattcttc	ctagggttagc	300
	acctccagtc	accatacaca	ggttaccagt	gtcgaacttg	atgaaatcag	taatcttgcc	360
30	agtctctaaa	tcaatctgaa	tggtatcatt	caccttgatg	aggggatcgg	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	gaanaaagat	gggagtggga	acaggggtgga	60
	cactgtgcag	gcttcagctt	ccactccggg	caggattcag	gctatctggg	accgcagggga	120
50	ctgccagggtg	cacagccctg	gctcccggag	caggcaggca	aggtgacggg	actggaagcc	180
	cttttcanag	ccttgaggga	gctggtccgt	ccacaagcaa	tgagtgccac	tctgcagttt	240
	gcaggggatg	gataaacagg	gaaacactgt	gcattcctca	cagccaacag	tgtaggtctt	300
	ggtgaagccc	cggcgctgag	ctaagctcag	gctgttccag	ggagccacga	aactgcaggt	360
55	a						361

<210> 286  
 <211> 336  
 <212> DNA  
 60 <213> *Homo sapien*

<220>  
 <221> característica\_misc  
 65 <222> (1)...(336)  
 <223> n = A,T,C o G

# ES 2 308 976 T3

<400> 286

	tttgaagtggc	agcgccttta	tttgtggggg	ccttcaagg	agggtcgtgg	ggggcagcgg	60
	ggaggaanag	ccganaaact	gtgtgaccgg	ggcctcaggt	ggtgggcatt	gggggctcct	120
5	cttgcanaatg	cccattggca	tcaccgggtgc	agccattggt	ggcagcgggt	accggtcctt	180
	tcttgttcaa	catagggtag	gtggcagcca	cgggtccaac	tcgcttgagg	ctgggcccctg	240
	ggcgcctccat	tttgtgttcc	angagcatgt	ggttctgtgg	cgggagcccc	acgcaggccc	300
	tgaggatggt	ctcgatgcag	ctgcgctggc	ggaaaa			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	attnntttat	ttgaaggaat	ggnacaaatc	aaanaactta	agnggatggt	60
	tttggtacaac	ttatanaaaa	ggnaaaggaa	accccaacat	gcatgcncctg	ccttgngac	120
	cagggagagtc	acccacggc	tatggggaaa	ttancccgag	gcttancttt	cattatcact	180
	gtctcccagg	gngngcttgt	caaaaanata	ttcncccaag	ccaaattcgg	gcgctcccat	240
30	nttgcncaa	ttggtcacgt	ggtcacccaa	ttctttgatg	gctttcacct	gctcattcag	300
	g						301

<210> 288

<211> 358

35 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

40 <221> característica\_misc

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

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

45 <400> 288

	aagttttttaa	acttttttatt	tgcatatttaa	aaaaattgng	cattccaata	attaaaatca	60
	tttgaacaaa	aaaaaaaaatg	gcactctgat	taaactgcac	tacagcctgc	aggacacctt	120
50	gggccagctt	ggtttttactc	tanatttcac	tgctgtccca	ccccacttct	tccacccac	180
	ttcttccttc	accaacatgc	aagtctcttc	cttccttgc	agccanata	atagacagat	240
	gggaaaggca	ggcgcggcct	tcgttgtcag	tagttctttg	atgtgaaagg	ggcagcacag	300
	tcattttaaac	ttgatccaac	ctcttttgcac	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	tggttggeet	ttgcagagga	60
	gcagacaaca	gatgcatagt	tgggganaaa	gggaggacag	gttccaggat	agaggggtgca	120
5	ggctgagggg	ggaagggtaa	naggaaggaa	ggccatcctg	gatccccaca	tttcagtctc	180
	anatgaggac	aaaggggactc	ccaagcccc	aatcatcan	aaaacaccaa	ggagcaggag	240
	gagcttgagc	aggccccagg	gagcctcana	gccataccag	ccactgtcta	cttcccatcc	300
	tcctctccca	ttccctgtct	gcttcanacc	acctcccagc	taagcccag	ctccattccc	360
10	ccaatcctgg	cccttgccag	cttgacagtc	acagtgcctg	gaattccacc	actgaggcctt	420
	ctcccagttg	gattaggacg	tcgcctctgt	agcatgctgc	cc		462
	<210> 290						
	<211> 481						
15	<212> DNA						
	<213> <i>Homo sapien</i>						
	<220>						
20	<221> característica_misc						
	<222> (1)...(481)						
	<223> n = A,T,C o G						
25	<400> 290						
	tactttccta	aactttatta	aagaaaaaag	caataagcaa	tgngngtaaa	tctctanaac	60
	atacccaatt	ttctgggctt	cctccccca	gaatgtgaca	ttttgatttc	caaacatgcc	120
30	anaagtgtat	ggttcccaac	tgtactaaag	taggtganaa	gctgaagtcc	tcaagtgttc	180
	atcttccaac	ttttcccaag	ctgtggctctg	tctttggatc	agcaataatt	gcctgaacag	240
	ctactatggc	ttcggttgatt	tttgtctgta	gctctctgag	ctcctctatg	tgcagcaatc	300
	gcanaatttg	agcagcttca	ttaanaactg	catctcctgt	gtcaaaaacca	anaatatgtt	360
	tgtctaaagc	aacaggtaag	ccctcttttg	tttgatttgc	cttancaact	gcacctctgtg	420
35	tcaggcgctc	ctgaacccaa	atccgaattg	ccttaagcat	taccaggtaa	tcatcatgac	480
	g						481
	<210> 291						
40	<211> 381						
	<212> DNA						
	<213> <i>Homo sapien</i>						
	<220>						
45	<221> característica_misc						
	<222> (1)...(381)						
	<223> n = A,T,C o G						
50	<400> 291						
	tcatagtaat	gtaaaaccat	ttgtttaatt	ctaaatcaaa	tcactttcac	aacagtgaag	60
	attagtgact	ggttaaggng	tgccactgta	catatcatca	ttttctgact	ggggtcagga	120
55	cctggctcta	gtccacaagg	gtggcaggag	gaggggtggag	gctaanaaca	cagaaaacac	180
	acaaaanaaa	ggaaagctgc	cttggcnaaa	ggatgaggng	gtgagcttgc	cgaaggatgg	240
	tgggaagggg	gctccctgtt	ggggccgagc	caggagtccc	aagtcagctc	tcctgcctta	300
	cttagctcct	ggcanagggt	gagtggggac	ctacgagggt	caaaatcaaa	tggcatttgg	360
60	ccagcctggc	tttactaaca	g				381
	<210> 292						
	<211> 371						
65	<212> DNA						
	<213> <i>Homo sapien</i>						



# ES 2 308 976 T3

<220>

<221> característica\_misc

<222> (1)...(371)

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

<400> 292

	gaaaaaataa	tccgtttaat	tgaaaaacct	gnaggatact	attccactcc	cccanatgag	60
10	gaggctgagg	anaccaaacc	cctacatcac	ctcgtagcca	cttctgatac	tcttcacgag	120
	gcagcaggca	aagacaattc	ccaaaacctc	nacaaaagca	attccaaggg	ctgctgcagc	180
	taccaccanc	acattttttc	tcagccagcc	cccaatcttc	tccacacagc	cctccttatg	240
	gatcgcttc	tcgttgaaat	taatcccaca	gccacagta	acattaatgc	ancaggagtc	300
15	ggggactcgg	ttcttcgaca	tggaagggat	tttctcccaa	tctgtgtagt	tagcagcccc	360
	acagcactta	a					371

<210> 293

<211> 361

20 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<220>

25 <221> característica\_misc

<222> (1)...(361)

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

30 <400> 293

	gattttaaag	aaaacacttt	attgttcagc	aattaaaagt	tagccaaata	tgtatttttc	60
	tccataattt	attgngatgt	tatcaacatc	aagtaaaatg	ctcattttca	tcatttgctt	120
35	ctgttcatgt	tttcttgaac	acgtcttcaa	tttctcttcc	aaaatgctgc	atgccacact	180
	tgaggtaacg	aagcanaagt	atTTTTaaac	atgacagcta	anaacattca	tctacagcaa	240
	cctatatgct	caatacatgc	cgcgtgatcc	tagtagtttt	ttcacaacct	tctacaagtt	300
	tttggaaaac	atctgttatg	atgactttca	tacaccttca	cctcaaaggc	tttcttgcac	360
40	c						361

<210> 294

<211> 391

<212> DNA

45 <213> *Homo sapien*

<220>

50 <221> característica\_misc

<222> (1)...(391)

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

55 <400> 294

	tatttttaaag	tttaattatg	attcanaaaa	aatcgagcga	ataactttct	ctgaaaaaat	60
	atattgactc	tgtatanacc	acagttattg	gggganaagg	gctggtaggt	taaattatcc	120
	tattttttat	tctgaaaatg	atattaatan	aaagtcccgt	ttccagtctg	attataaaga	180
60	tacatatgcc	caaaatggct	ganaataaat	acaacaggaa	atgcaaaagc	tgtaaagcta	240
	agggcatgca	ananaaaatc	tcanaatacc	caaagnggca	acaaggaacg	tttggttgga	300
	atttgaagtt	atttcagtca	tctttgtctt	tggctccatg	tttcaggatg	cgtgtgaact	360
	cgatgtaatt	gaaattcccc	tttttatcaa	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

	ttcttttgggt	ttattgataa	cagaaactgt	gcataattac	agatttgatg	aggaatctgc	60
	aaataataaaa	gaatgtgtct	actgccagca	aaatacaatt	attccatgcc	ctctcaacat	120
	acaaatatag	agttcttcac	accanattggc	tctgggtgtaa	caaagccatt	ttanatgttt	180
15	aattgtgctt	ctacaaaacc	ttcanagcat	gaggtagttt	cttttaccta	cnatattttc	240
	cacatttcca	ttattacact	tttagtgagc	taaaatcctt	ttaacatage	ctgcggatga	300
	tctttcacaa	aagccaagcc	tcattttacaa	agggtttatt	tct		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

	ttcttgggata	ttgggttgttt	ttgtgaaaaa	gtttttgttt	ttcttctcag	tcaactgaat	60
35	tattttctcta	ctttgccctc	ctgatgcccc	catgananaa	cttaanataa	tttctaacag	120
	cttccacttt	ggaaaaaaa	aaaacctgtt	ttcctcatgg	aaccccagga	gttgaaagtg	180
	gatanatcgc	tctcaaaatc	taagggtctg	ttcagcttta	cattatgtta	cctgacgttt	240
	t						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

55	gttgtgggctg	anaatgctgg	agatgctcag	ttctctccct	cacaaggtag	gccacaaatt	60
	cttgggtgggt	ccctcacatc	tgggggtcttc	aggcaccagc	catgcctgcc	gaggagtgtc	120
	gtcaggacan	accatgtccg	tgctaggccc	aggcacagcc	caaccactcc	tcatccaagt	180
	ctctcccagg	tttctggtec	cgatgggcaa	ggatgacccc	tccagtggct	ggtacccccac	240
	catcccacta	cccctcacat	gctctcactc	tccatcaggt	ccccaatcct	ggcttccctc	300
60	ttcacgaact	ctcaaagaaa	aggaaggata	aaacctaatt	aaaccagaca	gaagcagctc	360
	tggaaaagta	caaaaagaca	gccagaggtg	t			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	tgtntccagc	tttattaaan	atactttcca	taaacaatca	tggattttca	60
	ggcaggacat	gggcanacaa	tcgttaacag	tatacaacaa	ctttcaaact	cccttnttca	120
	atggactacc	aaaaatcaaa	aagccactat	aaaacccaat	gaagtcttca	tctgatgctc	180
	tgaacaggga	aagttttaaag	ngagggttga	catttcacat	ttagcatggt	gtttaacaac	240
	ttttcacaag	ccgaccctga	ctttcaggaa	gtgaaatgaa	aatggcanaa	tttatctgaa	300
15	natccacaat	ctaaaaatgg	a				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	tatcataaag	agtgttgaag	tttattttatt	atagcaccat	tgagacattt	tgaaattgga	60
	attggtaaaa	aaataaaaaca	aaaagcattt	gaattgtatt	tgngngaaca	gcaaaaaaag	120
	agaagtatca	tttttctttg	tcaaattata	ctgtttccaa	acattttgga	aataaataac	180
	tggaattttg	tcggtcactt	gcactgggtg	acaagattag	aacaagagga	acacatatgg	240
	agttaaatct	tttttggttg	gatttcanaat	agagtttggt	ttataaaaag	caaacagggc	300
	caacgtccac	accaaattct	tgatcaggac	caccaatgtc	atagggngca	atatctacaa	360
	taggtagtct	cacagccttg	cgtgttcgat	attcaaagac	t		401

40 <210> 300

<211> 188

<212> DNA

45 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> característica\_misc

50 <222> (1)...(188)

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

<400> 300

55	tgaatgcttt	gtcatattaa	gaaagttaaa	gtgcaataat	gtttgaanac	aataagtggg	60
	gggtgatctt	gtttctaata	agataaactt	ttttgtcttt	gctttatctt	attagggagt	120
	tgtatgtcag	tgtataaaaac	atactgtgtg	gtataacagg	cttaataaat	tctttaaaag	180
	gaaaaaaa						188

60 <210> 301

<211> 291

<212> DNA

65 <213> *Homo sapien*

# ES 2 308 976 T3

<400> 301

	aagattttgt	tttattttat	tatggctaga	aagacactgt	tatagccaaa	atcggcaatg	60
	acactaaaga	aatcctctgt	gcttttcaat	atgcaaatat	atttcttcca	agagttgccc	120
5	tggtgtgact	tcaagagttc	atgttaactt	cttttctgga	aacttccctt	tcttagttgt	180
	tgtattcttg	aagagcctgg	gccatgaaga	gcttgccctaa	gttttgggca	gtgaactcct	240
	tgatgttctg	gcagtaagtg	tttatctggc	ctgcaatgag	cagcgagtcc	a	291

<210> 302

<211> 341

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

15 <220>

<221> característica\_misc

<222> (1)...(341)

20 <223> n = A,T,C o G

<400> 302

	tgatttttca	taatttttatt	aaatnatcac	tgggaaaact	aatgggttcgc	gtatcacaca	60
25	attacactac	aatctgatag	gagtggtaaa	accagccaat	ggaatccagg	taaagtacaa	120
	aaacgccacc	ttttattgtc	ctgtcttatt	tctcgggaag	gaggggttcta	ctttacacat	180
	ttcatgagcc	agcagtggac	ttgagttaca	atgtgtaggt	tccttgtggg	tatagctgca	240
	gaagaagcca	tcaaattctt	gaggacttga	catctctcgg	aaagaagcaa	actagtggat	300
30	ccccggggct	gcaggaattc	gatatcaagc	ttatcgatac	c		341

<210> 303

<211> 361

<212> DNA

35 <213> *Homo sapien*

<220>

40 <221> característica\_misc

<222> (1)...(361)

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

45 <400> 303

	tgcagacagt	aaatnaattt	tatttgngtt	cacagaacat	actaggcgat	ctcgacagtc	60
	gctccgtgac	agcccaccaa	cccccaaccc	tntacctcgc	agccacccta	aaggcgactt	120
	caanaanatg	gaaggatctc	acggatctca	ttcctaattg	tccgccgaag	tctcacacag	180
50	tanacagacg	gagttganat	gctggaggat	gcagtcacct	cctaaactta	cgaccaccca	240
	ccanacttca	tcccagccgg	gacgtcctcc	cccacccgag	tcctccccc	ttcttctcct	300
	actttgccgc	agttccaggn	gtcctgcttc	caccagtcctc	acaaagctca	ataaatacca	360
	a						361

55 <210> 304

<211> 301

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

60 <220>

<221> característica\_misc

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

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

# ES 2 308 976 T3

<400> 304

	ctctttacaa	cagcctttat	ttncggccct	tgatcctgct	cggatgctgg	tggaggccct	60
5	tagctccgcc	cgccaggctc	tgtgcccgcct	ccccgcaggc	gcanattcat	gaacacggtg	120
	ctcaggggct	tgaggccgta	ctccccccagc	gggagctggg	cctccagggg	cttccccctcg	180
	aaggtcagcc	anaacaggtc	gtcctgcaca	ccctccagcc	cgtcacttg	ctgcttcagg	240
	tggggccacgg	tctgcgtcag	ccgcacctcg	taggtgctgc	tgcggccctt	gttattcctc	300
10	a						301

<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

	ganaggctag	taacatcagt	tttattgggt	tggggnggca	accatagcct	ggctgggggn	60
	ggggctggcc	ctcacagggt	gttgagttcc	agcagggtct	ggtccaagggt	ctggtgaatc	120
30	tcgacgttct	cctccttggc	actggccaag	gtctcttcta	ggtcacgat	ggttttctcc	180
	aactttgcca	canacctctc	ggcaaactct	gctcgggtct	canccctcct	cagcttctcc	240
	tccaacagtt	tgatctctct	ttcatattta	tcttcttttg	gggaataactc	ctcctctgag	300
	gccatcaggg	acttgagggc	ctgggtccatg	g			331

35

<210> 306

<211> 457

40 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 306

45	aatatgtaaa	ggtaataaact	tttattatat	taaagacaat	gcaaacgaaa	aacagaattg	60
	agcagtgcaa	aattttaaagg	actgttttgt	tctcaaagtt	gcaagtttca	aagccaaaag	120
	aattatatgt	atcaaatata	taagtaaaaa	aaagttagac	tttcaagcct	gtaatcccag	180
	cactttggga	ggctgaggca	gggtggatcac	taacattaaa	aagacaacat	tagattttgt	240
50	cgatttatag	caattttata	aatatataac	tttgtcactt	ggatcctgaa	gcaaaaataat	300
	aaagtgaatt	tgggattttt	gtacttggtg	aaaagttaa	caccctaaat	tcacaactag	360
	tggatcccc	gggctgcagg	aattcgatat	caagcttatc	gataccgtcg	acctcgaggg	420
	ggggcccggg	acccaattcg	ccctatagtg	agtcgta			457

55

<210> 307

<211> 491

60 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 307

	gtgcttggac	ggaacccggc	gctcgttccc	caccccggcc	ggccgcccac	agccagccct	60
	cogtcacctc	ttcacccgac	cctcggactg	ccccaaagcc	cccgcgcgcg	ctccagcgcc	120
5	gcgagccac	cgccgcgcgc	gccgcctctc	cttagtcgcc	gccatgacga	ccgcgtccac	180
	ctcgcaggtg	cgccagaact	accaccagga	ctcagaggcc	gccatcaacc	gccagatcaa	240
	cctggagctc	tacgcctcct	acgtttacct	gtccatgtct	tactactttg	accgcgatga	300
	tgtggctttg	aagaactttg	ccaataactt	tcttcaccaa	tctcatgagg	agaggggaaca	360
	tgctgagaaa	ctgatgaagc	tgcagaacca	acgaggtggc	cgaatcttcc	ttcaggatat	420
10	caagaaacca	gactgtgatg	actgggagag	cgggctgaat	gcaatggagt	gtgcattaca	480
	tttggaaaaa	a					491

<210> 308

15 <211> 421

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

20 <400> 308

	ctcagcgctt	cttcttttctt	ggtttgatcc	tgactgctgt	catggcgctg	cctctggaga	60
	aggccctgga	tgtgatgggtg	tccaccttcc	acaagtactc	gggcaaagag	ggtgacaagt	120
	tcaagctcaa	caagtcagaa	ctaaaggagc	tgtgaccccg	ggagctgccc	agcttcttgg	180
25	ggaaaaggac	agatgaagct	gctttccaga	agctgatgag	caacttggac	agcaacaggg	240
	acaacgaggt	ggacttccaa	gagtactgtg	tcttcctgtc	ctgcatcgcc	atgatgtgta	300
	acgaattctt	tgaaggcttc	ccagataagc	agcccaggaa	gaaatgaaaa	ctcctctgat	360
	gtgggttgggg	ggtctgccag	ctggggccct	ccctgtcgcc	agtgggcact	tttttttttc	420
30	c						421

<210> 309

<211> 321

35 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 309

40	accaaattggc	ggatgacgcc	ggtgcagcgg	gggggcccgg	gggccctggg	ggccctggga	60
	tggggaaccg	cggtggcttc	cgcggagggt	tcggcagtgg	catccggggc	cggggtcgcg	120
	gccgtggacg	gggcccgggc	cgaggcccg	gagctcgccg	aggcaaggcc	gaggataagg	180
	agtggatgcc	cgtcaccaag	ttgggcccgt	tgggtcaagg	catgaagatc	aagtccttgg	240
45	aggagatcta	tctcttctcc	ctgcccatta	aggaatcaga	gatcattgat	ttcttctctg	300
	gggcctctct	caaggatgag	g				321

<210> 310

<211> 381

50 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

55 <400> 310

	ttaaccagcc	atattggctc	aataaatagc	ttcggttaagg	agttaatttc	cttctagaaa	60
	tcagtgccta	tttttctctg	aaactcaatt	ttaaatagtc	caattccatc	tgaagccaag	120
	ctgttgctcat	tttcattcgg	tgacattctc	tcccatgaca	cccagaagg	gcagaagaac	180
	cacatttttc	atttatagat	gtttgcatcc	tttgtattaa	aattattttg	aaggggttgc	240
60	ctcattggat	ggcttttttt	tttttccctc	agggagaagg	ggagaaatgt	acttggaat	300
	taatgtatgt	ttacatctct	ttgcaaattc	ctgtacatag	agatatattt	tttaagtgtg	360
	aatgtaacaa	catactgtga	a				381

65 <210> 311

<211> 538

<212> DNA

# ES 2 308 976 T3

<213> *Homo sapien*

<400> 311

5	tttgaatttta	caccaagaac	ttctcaataa	aagaaaatca	tgaatgctcc	acaatttcaa	60
	cataccacaa	gagaagttaa	tttcttaaca	ttgtgttcta	tgattatttg	taagaccttc	120
	accaagttct	gatatctttt	aaagacatag	ttcaaaattg	cttttgaaaa	tctgtattct	180
	tgaaaatatc	cttgttgtgt	attaggtttt	taaataaccag	ctaaaggatt	acctcactga	240
	gtcatcagta	ccctcctatt	cagctcccca	agatgatgtg	tttttgctta	ccctaagaga	300
10	ggttttcttc	ttattttttag	ataattcaag	tgcttagata	aattatgttt	tctttaagtg	360
	tttatgggtaa	actcttttaa	agaaaattta	atatgttata	gctgaatctt	tttggtaact	420
	ttaaatcttt	atcatagact	ctgtacatat	gttcaaatta	gctgcttgcc	tgatgtgtgt	480
	atcatcggtg	ggatgacaga	acaaacatat	ttatgatcat	gaataatgtg	ctttgtaa	538

<210> 312

<211> 176

<212> DNA

20 <213> *Homo sapien*

<400> 312

25	ggaggagcag	ctgagagata	gggtcagtga	atgcggttca	gcctgctacc	tctcctgtct	60
	tcatagaacc	attgccttag	aattattgta	tgacacgttt	tttggttggt	aagctgtaag	120
	gttttggtct	ttgtgaacat	gggtattttg	aggggagggg	ggagggagta	gggaag	176

<210> 313

30 <211> 396

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

35 <400> 313

	ccagcacccc	caggccctgg	gggacctggg	ttctcagact	gccaaagaag	ccttgccatc	60
	tggcgctccc	atggctcttg	caacatctcc	ccttcgtttt	tgaggggggtc	atgccggggg	120
	agccaccagc	ccctcactgg	gttcggagga	gagtcaggaa	gggccaagca	cgacaaagca	180
40	gaaacatcgg	atttggggaa	cgcgtgtcaa	tcccttgtgc	cgcagggctg	ggcgggagag	240
	actgtttctgt	tccttgtgta	actgtgttgc	tgaaagacta	cctcgttctt	gtcttgatgt	300
	gtcaccgggg	caactgcctg	ggggcgggga	tgggggcagg	gtggaagcgg	ctccccattt	360
	tataccaaag	gtgctacatc	tatgtgatgg	gtgggg			396

45 <210> 314

<211> 311

<212> DNA

50 <213> *Homo sapien*

<400> 314

	cctcaacatc	ctcagagagg	actggaagcc	agtccttacg	ataaactcca	taatttatgg	60
55	cctgcagtat	ctcttcttgg	agcccaaccc	cgaggaccca	ctgaacaagg	aggccgcaga	120
	ggctcctgcag	aacaaccggc	ggctgtttga	gcagaacgtg	cagcgctcca	tgccgggtgg	180
	ctacatcggc	tcacctaact	ttgagcgctg	cctgaaatag	ggttggcgca	taccaccccc	240
	cgccacggcc	acaagccctg	gcatccccctg	caaatattta	ttggggggcca	tgggtagggg	300
60	tttggggggc	g					311

<210> 315

<211> 336

<212> DNA

65 <213> *Homo sapien*

# ES 2 308 976 T3

	<400> 315	
	tttagaacat gggtatcatc caagactact ctaccctgca acattgaact cccaagagca	60
	aatccacatt cctcttgagt tctgcagctt ctgtgtaaat agggcagctg tctgtctatgc	120
5	cgtagaatca catgatctga ggaccattca tggaaagctgc taaatagcct agtctgggga	180
	gtcttccata aagttttgca tggagcaaac aaacaggatt aaactagggt tggttccttc	240
	agccctctaa aagcataggg cttagcctgc aggccttccct gggctttctc tgtgtgtgta	300
	gttttgtaaa cactatagca tctgttaaga tccagt	336
10	<210> 316	
	<211> 436	
	<212> DNA	
	<213> Homo sapien	
15	<400> 316	
	aacatgggtct gcgtgcctta agagagacgc ttcctgcaga acaggacctg actacaaaga	60
	atgtttccat tgggaattgtt ggtaaagact tggagtttac aatctatgat gatgatgatg	120
20	tgtctccatt cctggaaggt cttgaagaaa gaccacagag aaaggcacag cctgctcaac	180
	ctgctgatga acctgcagaa aaggctgatg aaccaatgga acattaagtg ataagccagt	240
	ctatatatgt attatcaa atgtaagaat acaggcacca catactgatg acaataatct	300
	atactttgaa ccaaaagttg cagagtgggtg gaatgctatg ttttaggaat cagtccagat	360
25	gtgagttttt tccaagcaac ctactgaaa cctatataat ggaatacatt tttctttgaa	420
	agggtctgta taatca	436
	<210> 317	
30	<211> 196	
	<212> DNA	
	<213> Homo sapien	
35	<400> 317	
	tattccttgt gaagatgata tactatTTTT gttaagcgtg tctgtattta tgtgtgagga	60
	gctgctggct tgcaagtgcg gtgcacgtgg agagctgggtg cccggagatt ggacggcctg	120
	atgtctccctc cctgcccctg gtccagggaa gctggccgag ggtcctggct cctgaggggc	180
40	atctgcccct ccccca	196
	<210> 318	
	<211> 381	
45	<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 gatcggagac atcctgctgt tcgggacggt gctgatgaat	60
	gccggggcgg tgetgaactt taagctgaaa aagaaggaca cncagggcct tggggaggag	120
	tncagggagc ccaacacagg tgacaacatc cggaattct tgetgancct cagatacttt	180
60	cnaatcttca tncctctgtg gaacatcttc atgatgttct gcatgattgt gctgntcggc	240
	tcttgaatcc cancgatgaa accannaact cactttcccg ggatgccgan tctccattcc	300
	tccattcctg atgacttcaa naatgttttt gaccaaaaaa ccgacaacct tcccagaaag	360
	tccaagctcg tgggtggngg a	381
65	<210> 319	
	<211> 506	
	<212> DNA	



# ES 2 308 976 T3

<213> *Homo sapien*

<400> 319

5	ctaagcttta	cgaatggggt	gacaaacttat	gataaaaact	agagctagt	aattagccta	60
	tttgtaaata	cctttgttat	aattgatagg	atacatcttg	gacatggaat	tgtaaagcca	120
	cctctgagca	gtgtatgtca	ggacttggtc	attagggttg	cagcagaggg	gcagaaggaa	180
	ttatacaggt	agagatgtat	gcagatgtgt	ccatataatgt	ccatatttac	atthttgatag	240
10	ccattgatgt	atgcatctct	tggctgtact	ataagaacac	attaattcaa	tggaatata	300
	ccttgcta	atthtaattg	tatagatctg	ctaataaatt	ctcttaaaaa	catactgtat	360
	tctgttgctg	tgtgtttcat	tttaaatga	gcattaagg	aatgcagcat	ttaaatcaga	420
	actctgccaa	tgcttttctc	tagaggcgtg	ttgccatttt	tgtcttatat	gaaatttctg	480
	ccccagaaa	ggcaggatta	catctt				506

<210> 320

<211> 351

<212> DNA

20 <213> *Homo sapien*

<400> 320

25	ctgacctgca	ggacgaaacc	atgaagagcc	tgatccttct	tgccatcctg	gccgccttag	60
	cggtagtaac	tttgtgttat	gaatcacatg	aaagcatgga	atcttatgaa	cttaatccct	120
	tcattaacag	gagaaatgca	aataccttca	tatccctca	gcagagatgg	agagctaaag	180
	tccaagagag	gatccgagaa	cgctctaagc	ctgtccacga	gctcaatagg	gaagcctgtg	240
	atgactacag	actttgcgaa	cgctacgcca	tggtttatgg	atacaatgct	gcctataatc	300
30	gctacttcag	gaagcgccga	gggaccaa	gagactgagg	gaagaaaaaa	a	351

<210> 321

<211> 421

<212> DNA

35 <213> *Homo sapien*

<400> 321

40	ctcggaggcg	ttcagctgcc	tcaagatgaa	gctgaacatc	tccttcccag	ccactggctg	60
	ccagaaactc	attgaagtgg	acgatgaacg	caaacttcgt	actttctatg	agaagcgtat	120
	ggccacagaa	gctgtgtctg	acgctctggg	tgaagaatgg	aagggttatg	tggtccgaat	180
	cagtgggtgg	aacgacaaac	aagggttccc	catgaagcag	ggtgtcttga	cccatggccg	240
	tgtccgcctg	ctactgagta	aggggcattc	ctgttacaga	ccaaggagaa	ctggagaaag	300
45	aaagagaaaa	tcagtccgtg	gttgcatgtg	ggatgcaa	ctgagcgttc	tcaacttggt	360
	tattgtaaaa	aaaggagaga	aggatattcc	tggactgact	gatactacag	tgccctcgccg	420
	c						421

<210> 322

50 <211> 521

<212> DNA

<213> *Homo sapien*

55

<400> 322

	agcagctctc	ctgccacagc	tcctcacccc	ctgaaaaatgt	tgcctgctc	caagtttgtc	60
	tccactccct	ccttggtcaa	gagcacctca	cagctgctga	gccgtccgct	atctgcagtg	120
60	gtgctgaaac	gaccggagat	actgacagat	gagagcctca	gcagcttggc	agtctcatgt	180
	ccccttaact	cacttgctctc	tagccgcagc	ttccaaaacca	gcgccatttc	aaggacatc	240
	gacacagcag	ccaagttcat	tggagctggg	gctgccacag	ttgggttggc	tggttctggg	300
	gctgggattg	gaactgtgtt	tgggagcctc	atcattgggt	atgccaggaa	cccttctctg	360
	aagcaacagc	tcttctccta	cgccattctg	ggctttgccc	tctcgagggc	catggggctc	420
65	ttttgtctga	tggtagcctt	tctcatcctc	tttgccatgt	gaaggagccg	tctccacctc	480
	ccatagttct	cccgcgtctg	gttggccccc	tgtgttcctt	t		521

# ES 2 308 976 T3

<210> 323

<211> 435

<212> DNA

5 <213> *Homo sapien*

<400> 323

10	ccgaggtcgc	acgcgtgaga	cttctccgcc	gcagacgccg	ccgcgatgcg	ctacgtcgcc	60
	tcttacctgc	tggctgccct	agggggcaac	tctccccca	gcgccaagga	catcaagaag	120
	atcttggaca	gcgtgggtat	cgaggcggac	gacgaccggc	tcaacaaggt	tatcagtgag	180
	ctgaatggaa	aaaacattga	agacgtcatt	gcccagggta	ttggcaagct	tgccagtgtg	240
15	cctgctggtg	gggctgtagc	cgtctctgct	gccccaggct	ctgcagcccc	tgctgctggt	300
	tctgccccctg	ctgcagcaga	ggagaagaaa	gatgagaaga	aggaggagtc	tgaagagtca	360
	gatgatgaca	tgggatttgg	cctttttgat	taaattcctg	ctccccctgca	aataaagcct	420
	ttttacacat	ctcaa					435

20 <210> 324

<211> 521

<212> DNA

25 <213> *Homo sapien*

<400> 324

30	aggagatcga	ctttcggtgc	ccgcaagacc	agggctggaa	cgccgagatc	acgctgcaga	60
	tgggtgcagta	caagaatcgt	caggccatcc	tggcgggtcaa	atccacgcgg	cagaagcagc	120
	agcacctggg	ccagcagcag	ccccctcgc	agccgcagcc	gcagccgcag	ctccagcccc	180
	aacccccagcc	tcagcctcag	ccgcaacccc	agcccccaatc	acaacccccag	cctcagcccc	240
35	aacccaagcc	tcagcccccag	cagctccacc	cgtatccgca	tccacatcca	catccacact	300
	ctcatcctca	ctcgcaccca	caccctcacc	cgcacccgca	tccgcaccaa	ataccgcacc	360
	cacacccaca	gcccgcactcg	cagccgcacg	ggcaccggct	tctccgcagc	acctccaact	420
	ctgcctgaaa	ggggcagctc	ccgggcaaga	caagggtttg	aggacttgag	gaagtgggac	480
	gagcacattt	ctattgtctt	cacttggatc	aaaagcaaaa	c		521

40

<210> 325

<211> 451

45 <212> DNA

<213> *Homo sapien*

<400> 325

50	attttcatctt	ccattaacct	ggaagctttc	atgaatatcc	tcttctttta	aaacattttta	60
	acattatttta	aacagaaaaa	gatgggctct	ttctgggttag	ttgttacatg	atagcagaga	120
	tatttttact	tagattactt	tgggaatgag	agattgttgt	cttgaactct	ggcactgtac	180
	agtgaatgtg	tctgtagtgt	tgtagtttg	cattaagcat	gtataacatt	caagtatgtc	240
55	atccaaataa	gaggcatata	cattgaattg	tttttaatat	tctgacaagt	tgactcttcg	300
	acccccaccc	ccaccaaga	catttttaata	gtaaaatagag	agagagagaa	gagttaatga	360
	acatgaggta	gtgttcact	ggcaggatga	cttttcaata	gctcaaatca	atttcagtgc	420
	ctttatcact	tgaattatta	acttaatttg	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	atTTTTtggtc	cgcacgctcc	tgctcctgac	tcaccgctgt	60
	tcgctctcgc	cgaggaacaa	gtcggtcagg	aagcccgcgc	gcaacagcca	tggtttttaa	120
	ggataaccgga	aaaacacccg	tgagagccgga	ggtggcaatt	caccgaattc	gaatcaccct	180
	aacaagccgc	aacgtaaaat	ccttggaaaa	ggtgtgtgct	gacttgataa	gaggcgcaaa	240
15	agaaaagaat	ctcaaagtga	aaggaccagt	tcgaatgcct	accaagactt	tgagantcac	300
	tacaagaaaa	actccttgtg	gtgaagggtc	taagacgtgg	gatcgtttcc	agatgagaat	360
	tcacaagcga	ctcattgact	tgcacagtcc	ttctgagatt	gttaagcaga	ttacttccat	420
	c						421

20 <210> 327

<211> 456

<212> DNA

25 <213> *Homo sapien*

<400> 327

30	atcttgacga	ggctgcggtg	tctgctgcta	ttctccgagc	ttcgcaatgc	cgccaaagga	60
	cgacaagaag	aagaaggacg	ctggaaagtc	ggccaagaaa	gacaaagacc	cagtgaacaa	120
	atccgggggc	aaggccaaaa	agaagaagtg	gtccaaaggc	aaagtccggg	acaagctcaa	180
	taacttagtc	ttgtttgaca	aagctaccta	tgataaaactc	tgtaagggaag	ttcccaacta	240
	taaacttata	accccgctg	tggtctctga	gagactgaag	attcgaggct	ccctggccag	300
35	ggcagccctt	caggagctcc	ttagtaaagg	acttatcaaa	ctggtttcaa	agcacagagc	360
	tcaagtaatt	tacaccagaa	ataccaaggg	tggagatgct	ccagctgctg	gtgaagatgc	420
	atgaataggt	ccaaccagct	gtacatttgg	aaaaat			456

40 <210> 328

<211> 471

<212> DNA

45 <213> *Homo sapien*

<400> 328

50	gtggaagtga	categtcttt	aaaccctgcg	tggaatccc	tgacgcaccg	ccgtgatgcc	60
	caggggaagac	agggcgacct	ggaagtccaa	ctacttcctt	aagatcatcc	aactattgga	120
	tgattatccg	aaatgtttca	ttgtgggagc	agacaatgtg	ggctccaagc	agatgcagca	180
	gatccgcatg	tcccttcgcg	ggaaggctgt	ggtgctgatg	ggcaagaaca	ccatgatgcg	240
	caaggccatc	cgagggcacc	tggaaaaacaa	cccagctctg	gagaaactgc	tgccatcatat	300
55	ccgggggaat	gtgggctttg	tggtcaccaa	ggaggacctc	actgagatca	gggacatggt	360
	gctggccaat	aagggtgccag	ctgctgcccc	tgtgtgtgcc	attgccccat	gtgaagtcac	420
	tgtgccagcc	cagaacactg	gtctcggggc	cgagaagacc	tcctttttcc	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	gtttaaactt aagcttggtg ccgagctcgg atccactagt ccagtgtggt ggaattctag	60
	aaattgagat gcccccccag gccagcaaat gttccttttt gttcaaagtc tattttttatt	120
	ccttgatatt tttctttttt tttttttttt ttgnggatgg ggacttgtga atttttctaa	180
	agggtgctatt taacatggga gganagcgtg tgcggtccca gccagcccg ctgctcactt	240
	tccacctctc ctccacctgc ctctggcttc tcaggcct	278

15

<210> 330

<211> 338

<212> DNA

20

<213> *Homo sapien*

<400> 330

25	ctcaggcttc aacatcgaat acgcccaggg ccccttcgcc ctattcttca tagccgaata	60
	cacaaacatt attataataa acaccctcac cactacaatc ttcctaggaa caacatatga	120
	cgcactctcc cctgaactct acacaacata ttttgtcacc aagaccctac ttctaacctc	180
	cctgttctta tgaattcgaa cagcataccc ccgattccgc tacgaccaac tcatacacct	240
30	cctatgaaaa aacttcctac cactcacctc agcattactt atatgatatg tctccatacc	300
	cattacaatc tccagcatte cccctcaaac ctaaaaaa	338

<210> 331

35

<211> 2820

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

40

<400> 331

45	tggcaaaatc ctggagccag aagaaaggac agcagcattg atcaatctta cagctaacat	60
	gttgtacctg gaaaacaatg cccagactca atttagtgag ccacagtaca cgaacctggg	120

50

55

60

65

# ES 2 308 976 T3

	gctcctgaac	agcatggacc	agcagattcg	gaacggctcc	tcgccacca	gtccctataa	180
	cacagaccac	gcgagaaca	gcgtcacggc	gccctcgccc	tacgcacagc	ccagcccccac	240
	cttcgatgct	ctctctccat	caccgcgat	cccctccaac	accgactacc	caggcccgcga	300
5	cagttccgac	gtgtccttcc	agcagtcgag	caccgccaag	tcggccacct	ggacgtattc	360
	cactgaactg	aagaaactct	actgccaaat	tgcaaagaca	tgccccatcc	agatcaagggt	420
	gatgaaccca	cctcctcagg	gagctgttat	ccgcgccatg	cctgtctaca	aaaaagctga	480
	gcacgtcacg	gaggtggtga	agcgggtgcc	caacccatgag	ctgagccgtg	agttcaacga	540
10	gggacagatt	gccccctcta	gtcatttgat	tcgagtagag	gggaacagcc	atgccagta	600
	tgtagaagat	cccacacag	gaagacagag	tgtgctggta	ccttatgagc	caccccagggt	660
	tggcactgaa	ttcacgacag	tcttgtaaca	tttcatgtgt	aacagcagtt	gtgttgagg	720
	gatgaacccg	cgtccaattt	taatcattgt	tactctggaa	accagagatg	ggcaagtcct	780
	gggcccagcg	tgctttgagg	cccggatctg	tgcttgccca	ggaagagaca	ggaaggcgga	840
15	tgaagatagc	atcagaaagc	agcaagtttc	ggacagtaca	aagaacgggtg	atggtacgaa	900
	gcgcccgttt	cgtcagaaca	cacatgggtat	ccagatgaca	tccatcaaga	aacgaagatc	960
	cccagatgat	gaactgttat	acttaccagt	gaggggcccgt	gagacttatg	aatgctgtgt	1020
	gaagatcaaa	gagtccttgg	aactcatgca	gtaccttccct	cagcacacaa	ttgaaacgta	1080
20	caggcaacag	caacagcagc	agcaccagca	cttacttcag	aaacagacct	caatacagtc	1140
	tccatcttca	tatggtaaca	gtccccacc	tctgaacaaa	atgaacagca	tgaacaagct	1200
	gccttctgtg	agccagctta	tcaacctca	gcagcgcaac	gccctcactc	ctacaacctat	1260
	tcttgatggc	atgggagcca	acattcccat	gatgggcacc	cacatgcca	tggctggaga	1320
25	catgaatgga	ctcagcccca	cccaggcact	ccctcccca	ctctccatgc	catccacctc	1380
	ccactgcaca	ccccacctc	cgtatccac	agattgcagc	attgtcagtt	tcttagctag	1440
	ggtgggctgt	tcatcatgtc	tggactattt	cacgaccag	gggctgacca	ccatcatgca	1500
	gattgagcat	tactccatgg	atgatctggc	aagtctgaaa	atccctgagc	aatttcgaca	1560
30	tgcgatctgg	aagggcaccc	tggaccaccg	gcagctccac	gaattctcct	ccccttctca	1620
	tctcctgcgg	accccaagca	gtgcctctac	agtcagtgtg	ggctccagtg	agaccggggg	1680
	tgagcgtggt	attgatgctg	tgcgattcac	cctccgcccag	accatctctt	tcccaccccg	1740
	agatgagtg	aatgacttca	actttgacat	ggatgctcgc	cgcaataagc	aacagcgcat	1800
	caaagaggag	ggggagtgag	cctcaccatg	tgagctcttc	ctatccctct	cctaactgcc	1860
35	agccccctaa	aagcactcct	gcttaatctt	caaagccttc	tccctagctc	ctccccttcc	1920
	tcttgtctga	tttcttaggg	gaaggagaag	taaggaggcta	cctcttacct	aacatctgac	1980
	ctggcatcta	attctgattc	tggctttaag	ccttcaaaac	tatagcttgc	agaactgtag	2040
	ctgccatggc	taggtagaag	tgagcaaaaa	agagttgggt	gtctccttaa	gctgcagaga	2100
40	tttctcattg	acttttataa	agcatgttca	cccttatagt	ctaagactat	atatataaat	2160
	gtataaatat	acagtataga	tttttgggtg	gggggcattg	agtattgttt	aaaatgtaat	2220
	ttaaatgaaa	gaaaattgag	ttgcacttat	tgaccatttt	ttaatttact	tgttttggat	2280
	ggcttgtcta	tactccttcc	cttaaggggt	atcatgtatg	gtgataggta	tctagagctt	2340
45	aatgctacat	gtgagtgcga	tgatgtacag	attctttcag	ttctttggat	tctaaataca	2400
	tgccacatca	aacctttgag	tagatccatt	tccattgctt	attatgtagg	taagactgta	2460
	gatatgtatt	cttttctcag	tgttggtata	ttttatatta	ctgacatttc	ttctagtgat	2520
	gatggttcac	gttgggggtga	tttaatccag	ttataagaag	aagttcatgt	ccaaacggtc	2580
50	ctcttttagtt	tttgggtggg	aatgaggaaa	attcttaaaa	ggcccatagc	agccagttca	2640
	aaaacacccg	acgtcatgta	tttgagcata	tcagtaaccc	ccttaaattt	aatacccgga	2700
	taccttatct	tacaatgttg	attgggaaaa	catttgctgc	ccattacaga	ggtattaaaa	2760
	ctaaattttca	ctactagatt	gactaactca	aatacacatt	tgctactggt	gtaagaattc	2820
55	<210> 332						
	<211> 2270						
	<212> DNA						
	<213> <i>Homo sapiens</i>						
60	<400> 332						
	tcgttgatat	caaagacagt	tgaaggaaat	gaattttgaa	acttcacggg	gtgccaccct	60
65	acagtactgc	cctgaccctt	acatccagcg	tttcgtagaa	accagctca	tttctcttgg	120

# ES 2 308 976 T3

```

aaagaaagtt attaccgatc caccatgtcc cagagcacac agacaaatga attcctcagt 180
ccagagggttt tccagcatat ctgggatttt ctggaacage ctatatgttc agttcagccc 240
attgacttga actttgtgga tgaaccatca gaagatggtg cgacaaacaa gattgagatt 300
5 agcatggact gtatccgcat gcaggactcg gacctgagt accccatgtg gccacagtac 360
acgaacctgg ggctcctgaa cagcatggac cagcagattc agaacggctc ctcgccacc 420
agtccttata acacagacca cgcgcagaac agcgtcacgg cgccctcgcc ctacgcacag 480
cccagctcca ccttcgatgc tctctctcca tccccgcca tccctccaa caccgactac 540
10 ccaggcccg caggtttcga cgtgtccttc cagcagtcga gcaccgcaa gtcggccacc 600
tggacgtatt ccactgaact gaagaaactc tactgcaaaa ttgcaaagac atgccccatc 660
cagatcaagg tgatgacccc acctcctcag ggagctgtta tccgcccatt gcctgtctac 720
aaaaaagctg agcacgtcac ggagggtggtg aagcgggtgcc ccaacctga gctgagccgt 780
15 gaattcaacg agggacagat tgcctctcct agtcatttga ttcgagtaga ggggaacagc 840
catgcccagt atgtagaaga tcccatcaca ggaagacaga gtgtgctggt accttatgag 900
ccaccccagg ttggcactga attcacgaca gtcttgtaca atttcatgtg taacagcagt 960
tgtgttggag ggatgaaccg ccgtccaatt ttaatcattg ttactctgga aaccagagat 1020
gggcaagtcc tgggcccagc ctgctttgag gcccggtatc gtgcttgccc aggaagagac 1080
20 aggaaggcgg atgaagatag catcagaaag cagcaagttt cggacagtac aaagaacggt 1140
gatggtacga agcgcctcgt tcgtcagaac acacatggta tccagatgac atccatcaag 1200
aaacgaagat ccccagatga tgaactgtta tacttaccag tgaggggccc tgagacttat 1260
gaaatgctgt tgaagatcaa agagtccctg gaatcattgc agtaccttcc tcagcacaca 1320
25 attgaaacgt acaggcaaca gcaacagcag cagcaccagc acttacttca gaaacagacc 1380
tcaatacagt ctccatcttc atatggtaac agtccccac ctctgaacaa aatgaacagc 1440
atgaacaagc tgcttctgt gagccagctt atcaacctc agcagcgcaa cgccctcact 1500
cctacaacca ttctgatgg catgggagcc aacattccca tgatgggcac ccacatgcca 1560
30 atggctggag acatgaatgg actcagcccc acccaggcac tccctcccc actctccatg 1620
ccatccacct cccactgcac acccccacct ccgtatccaa cagattgcag cattgtcggt 1680
ttcttagcga ggttgggctg ttcatcatgt ctggactatt tcacgaccca ggggctgacc 1740
accatctatc agattgagca ttactccatg gatgatctgg caagtctgaa aatccctgag 1800
caatttcgac atgcgatctg gaagggcac ctggaccacc ggcagctcca cgaattctcc 1860
35 tcccttctc atctcctgcg gacccaagc agtgctcta cagtcagtgt gggctccagt 1920
gagacccggg gtgagcgtgt tattgatgct gtgcgattca cctccgcca gaccatctct 1980
ttcccacccc gagatgagtg gaatgacttc aactttgaca tggatgctcg ccgcaataag 2040
caacagcgca tcaaagagga gggggagtga gctcaccat gtgagctctt cctatccctc 2100
40 tcctaactgc cagcccccta aaagcactcc tgcttaatct tcaaagcctt ctccctagct 2160
cctcccttcc ctcttgtctg atttcttagg ggaaggagaa gtaagaggct acctcttacc 2220
taacatctga cctggcatct aattctgatt ctggctttaa gccttcaaaa 2270

```

45 <210> 333  
 <211> 2816  
 <212> DNA  
 50 <213> *Homo sapiens*

55

60

65

# ES 2 308 976 T3

<400> 333

```

5      tcgttgatat caaagacagt tgaaggaaat gaattttgaa acttcacggt gtgccaccct 60
      acagtactgc cctgaccctt acatccagcg tttcgtagaa acccagctca tttctcttgg 120
      aaagaaagtt attaccgata caccatgtcc cagagcacac agacaaatga attcctcagt 180
      ccagagggttt tccagcatat ctgggatttt ctggaacagc ctatatgttc agttcagccc 240
      attgacttga actttgtgga tgaaccatca gaagatggtg cgacaaacaa gattgagatt 300
10     agcatggact gtatccgcat gcaggactcg gacctgagtg accccatgtg gccacagtac 360
      acgaacctgg ggctcctgaa cagcatggac cagcagattc agaacggctc ctctgtccacc 420
      agtccctata acacagacca cgcgcagaac agcgtcacgg cgccctcgcc ctacgcacag 480
      cccagctcca ctttcgatgc tctctctcca tcaccgcga tccctccaa caccgactac 540
15     ccaggcccg caggtttcga cgtgtccttc cagcagtcga gcaccgcaa gtcggccacc 600
      tggacgtatt ccaactgaact gaagaaactc tactgcaaaa ttgcaaagac atgccccatc 660
      cagatcaagg tgatgacccc acctcctcag ggagctgtta tccgcgccat gcctgtctac 720
      aaaaaagctg agcacgtcac ggaggtggtg aagcgggtgcc ccaaccatga gctgagccgt 780
      gaattcaacg agggacagat tgccctcctt agtcatttga ttcgagtaga ggggaacagc 840
20     catgcccagt atgtagaaga tcccatcaca ggaagacaga gtgtgtgtgt accttatgag 900
      ccacccaggg ttggcactga attcacgaca gtcttgtaca atttcatgtg taacagcagt 960
      tgtgttgagg ggatgaaccg ccgtccaatt ttaatcattg ttactctgga aaccagagat 1020
      gggcaagtcc tgggcccagc ctgctttgag gcccggtatc gtgcttgccc aggaagagac 1080
25     aggaaggcgg atgaagatag catcagaaag cagcaagttt cggacagtac aaagaacggg 1140
      gatggtacga agcggccgtt tcgtcagaac acacatggta tccagatgac atccatcaag 1200
      aaacgaagat cccagatga tgaactgtta tacttaccag tgaggggccc tgagacttat 1260
      gaaatgctgt tgaagatcaa agagtccctg gaactcatgc agtaccttc tcagcacaca 1320
30     attgaaacgt acaggcaaca gcaacagcag cagcaccagc acttacttca gaaacatctc 1380
      ctttcagcct gcttcaggaa tgagcttgtg gagccccgga gagaaactcc aaaacaatct 1440
      gacgtcttct ttagacattc caagccccc aaccgatcag tgtaccata gagccctatc 1500
      tctatatatt aagtgtgtgt gttgtatttc catgtgtata tgtgagtgtg tgtgtgtgta 1560
35     tgtgtgtgcg tgtgtatcta gccctcataa acaggacttg aagacacttt ggctcagaga 1620
      cccaactgct caaaggcaca aagccactag tgagagaatc ttttgaaggg actcaaactc 1680
      ttacaagaaa ggatgttttc tgcagatttt gtatccttag accggccatt ggtgggtgag 1740
      gaaccactgt gtttgtctgt gagctttctg ttgtttcctg ggagggaggg gtcaggtggg 1800
      gaaaggggca ttaagatgtt tattggaacc cttttctgtc ttcttctgtt gtttttctaa 1860
40     aattcacagg gaagcttttg agcagggtct aaacttaaga tgtcttttta agaaaaggag 1920
      aaaaaagttg ttattgtctg tgcataagta agttgtaggt gactgagaga ctgagtcaga 1980
      cccttttaat gctggtcatg taataatatt gcaagtagta agaaacgaag gtgtcaagtg 2040
      tactgctggg cagcgagggt atcattacca aaagtaatca actttgtggg tggagagttc 2100
45     ttgttgagaa ctgcatattt ttgtgtcctc ccctcatgtg taggtagaac atttcttaat 2160
      gctgtgtanc tgctctgcc actgtatgtt ggcactctgt atgctaaagt ttttcttgta 2220
      catgaaacc tgggaagacct actacaaaaa aactgttgtt tggcccccac agcagggtgaa 2280
      ctcattttgt gcttttaata gaaagacaaa tccaccccag taatattgcc cttacgtagt 2340
      tgtttaccat tattcaaagc tcaaaataga atttgaagcc ctctcacaaa atctgtgatt 2400
50     aatttgctta attagagctt ctatccctca agcctacctt ccataaaaacc agccatatta 2460
      ctgatactgt tcagtgcatt tagccaggag acttacgttt tgagtaagtg agatccaagc 2520
      agacgtgtta aaatcagcac tcctggactg gaaattaaag attgaaaggg tagactactt 2580
      ttcttttttt tactcaaaag ttttagagaat ctctgtttct ttccatttta aaaacatatt 2640
55     ttaagataat agcataaaga ctttaaaaaat gttcctcccc tccatcttcc cacacccagt 2700
      caccagcact gtattttctg tcaccaagac aatgatttct tgttattgag gctgttgctt 2760
      ttgtggatgt gtgattttta ttttcaataa acttttgcac cttgggttaa aagaaa 2816

```

<210> 334

<211> 2082

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

# ES 2 308 976 T3

<400> 334

```

5      agatgctaca gcgactgcac acccaggctg tatgatacag cctattgtct cggggctgca 60
      aacctgtcca gcatgtgatg tgggtgggata ctgaattgaa taccgaatac tgtaggcaat 120
      tgtaacacag tggtaagtct ttgtgtatct aaacatagct aaacaccaa aggatatagta 180
      agaatatggg attataatct tatggaacta tcattgtata tgtggtttgt caaccagaat 240
      gtagttatac agcacaggac tgtgcttatg atgtgccaaag cacagctctc agtactaact 300
10     cctttaatct tcatatcaac cctaggagggt aacttcttaa gtagattcat attgtaaggg 360
      tctcggggtg ggggggttgg caaaatcctg gagccagaag aaaggacagc agcattgatc 420
      aatcttacag ctaacatgtt gtacctggaa aacaatgccc agactcaatt tagtgagcca 480
      cagtacacga acctggggct cctgaacagc atggaccagc agattcagaa cggctcctcg 540
15     tccaccagtc cctataacac agaccacgcg cagaacagcg tcacggcgcc ctcgccctac 600
      gcacagccca gctccacctt cgatgctctc tctccatcac ccgccatccc ctccaacacc 660
      gactaccag gcccgcacag tttcgacgtg tcttccagc agtcgagcac cgccaagtgc 720
      gccacctgga cgtattccac tgaactgaag aaactctact gccaaattgc aaagacatgc 780
      cccatccaga tcaaggtgat gacccccact cctcagggag ctggtatccg cgccatgcct 840
20     gtctacaaaa aagctgagca cgtcacggag gtggtgaagc ggtgccccaa ccatgagctg 900
      agccgtgaat tcaacgaggg acagattgcc cctcctagtc atttgattcg agtagagggg 960
      aacagccatg cccagttatg agaagatccc atcacaggaa gacagagtgt gctggtacct 1020
      tatgagccac cccaggttgg cactgaattc acgacagtct tgtacaattt catgtgtaac 1080
25     agcagttgtg ttggagggat gaaccgcctg ccaattttaa tcattgttac tctggaaacc 1140
      agagatgggc aagtctctgg ccgacgctgc tttgaggccc ggatctgtgc ttgccagga 1200
      agagacagga aggcggatga agatagcatc agaaagcagc aagtttcgga cagtacaaag 1260
      aacggtgatg gtacgaagcg cccgtctcgt cagaacacac atggtatcca gatgacatcc 1320
30     atcaagaaac gaagatcccc agatgatgaa ctgttatact taccagtga gggccgtgag 1380
      acttatgaaa tgctgttgaa gatcaaagag tccctggaac tcatgcagta ccttcctcag 1440
      cacacaattg aaacgtacag gcaacagcaa cagcagcagc accagcactt acttcagaaa 1500
      cagtgaagtgt atcaacgtgt cattttagga ggcagtgatg acggtgactt tatttggatc 1560
      agcaataggg tgattgatga gcaatgtgga acataatggg agatagcaga ttgtcataga 1620
35     ttcagatgac ctggtatggc aacctcttt cagttgcaac cttttttacg tgtcttatta 1680
      taaccttccc ttcagaattc cacttatgtt ctgaaattaa atacaaacca tttctggtga 1740
      attacaaaga aactcacact aacagttctc ttctctatat gcctggtcca tacacactaa 1800
      cagtaagtac acactctatt tggtagtgat gtgtatatatt gaaaacatga aatcttttct 1860
40     catcccaatg gattgtctta taaatctcct gggatgcaca ctatccactt ttgggaataa 1920
      cactgtagac cagggatagc aaataggctt tactataata taaagtgaat tgtttgaatg 1980
      ctgtaatgag aagaattctg agacctagtg catgataatt ggggaaatat ctgggtgcag 2040
      aaggataagg tagcatcatg ttgccgtatt ttagcatctc tg 2082

```

45 <210> 335  
 <211> 4849  
 <212> DNA  
 50 <213> *Homo sapiens*

55

60

65



# ES 2 308 976 T3

<400> 335

	cgttgatata	aaagacagtt	gaaggaaatg	aatttttga	cttcacggtg	tgccacccta	60
5	cagtactgcc	ctgaccctta	catccagcgt	ttcgtagaaa	ccccagctca	tttctcttgg	120
	aaagaaagtt	attaccgatc	caccatgtcc	cagagcacac	agacaaatga	attcctcagt	180
	ccagagggtt	tccagcatat	ctgggatttt	ctggaacagc	ctatatgttc	agttcagccc	240
	attgacttga	actttgtgga	tgaaccatca	gaagatgggtg	cgacaaacaa	gattgagatt	300
10	agcatggact	gtatccgcat	gcaggactcg	gacctgagt	accccatgtg	gccacagtac	360
	acgaacctgg	ggctcctgaa	cagcatggac	cagcagattc	agaacggctc	ctcgtccacc	420
	agtccctata	acacagacca	cgcgcagaac	agcgtcacgg	cgccctcgcc	ctacgcacag	480
	cccagctcca	ccttcgatgc	tctctctcca	tcacccgcca	tccctccaa	caccgactac	540
	ccaggccccg	acagtttcga	cgtgtccttc	cagcagtcga	gcaccgcca	gtcggccacc	600
15	tggacgtatt	ccactgaact	gaagaaactc	tactgccaaa	ttgcaaagac	atgccccatc	660
	cagatcaagg	tgatgacccc	acctcctcag	ggagctgtta	tccgcgccat	gcctgtctac	720
	aaaaaagctg	agcacgtcac	ggagggtggg	aagcgggtgc	ccaaccatga	gctgagccgt	780
	gaattcaacg	agggacagat	tgccccctct	agtcatttga	ttcgagtaga	ggggaacagc	840
20	catgcccagt	atgtagaaga	tcccatcaca	ggaagacaga	gtgtgctggt	accttatgag	900
	ccaccccagg	ttggcactga	attcacgaca	gtcttgtaga	atttcatgtg	taacagcagt	960
	tgtgttggag	ggatgaaccg	cgtccaatt	ttaatcattg	ttactctgga	aaccagagat	1020
	gggcaagtcc	tgggcccagc	ctgctttgag	gcccggatct	gtgcttgccc	aggaagagac	1080
25	aggaaggcgg	atgaagatag	catcagaaag	cagcaagttt	cggacagtac	aaagaacggg	1140
	gatggtacga	agcgcgccgt	tgcgcagaac	acacatggta	tccagatgac	atccatcaag	1200
	aaacgaagat	ccccagatga	tgaactgtta	tacttaccag	tgaggggccc	tgagacttat	1260
	gaaatgctgt	tgaagatcaa	agagtcctcg	gaactcatgc	agtaccttcc	tcagcacaca	1320
30	attgaaacgt	acaggcaaca	gcaacagcag	cagcaccagc	acttacttca	gaaacagacc	1380

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 308 976 T3

	tcaataacagt	ctccatcttc	atatggtaac	agctccccac	ctctgaacaa	aatgaacagc	1440
	atgaacaagc	tgccttctgt	gagccagctt	atcaaccctc	agcagcgcaa	cgccctcact	1500
	cctacaacca	ttcctgatgg	catgggagcc	aacattccca	tgatgggcac	ccacatgcca	1560
	atggctggag	acatgaatgg	actcagcccc	acccaggcac	tccctcccc	actctccatg	1620
5	ccatccacct	cccagtgcac	acccccacct	ccgtatccca	cagattgcag	cattgtcagt	1680
	ttcttagcga	ggttgggctg	ttcatcatgt	ctggactatt	tcacgacca	ggggctgacc	1740
	accatctatc	agattgagca	ttactccatg	gatgatctgg	caagtctgaa	aatccctgag	1800
	caatttcgac	atgcgatctg	gaagggcatc	ctggaccacc	ggcagctcca	cgaattctcc	1860
10	tccccctctc	atctcctgcg	gaccccaagc	agtgcctcta	cagtcagtgt	gggctccagt	1920
	gagacccggg	gtgagcgtgt	tattgatgct	gtgcgattca	ccctccgcca	gaccatctct	1980
	ttcccacccc	gagatgagtg	gaatgacttc	aactttgaca	tggatgctcg	ccgcaataag	2040
	caacagcgca	tcaaagagga	gggggagtg	gcctcaccat	gtgagctctt	cctatccctc	2100
15	tcctaactgc	cagcycccta	aaagcactcc	tgcctaatct	tcaaagcctt	ctccctagct	2160
	cctccccctt	ctcttgtctg	atctcttagg	ggaaggagaa	gtaagaggct	acctcttacc	2220
	taacatctga	cctggcatct	aattctgatt	ctggctttaa	gccttcaaaa	ctatagcttg	2280
	cagaactgta	gctgccatgg	ctaggtagaa	gtgagcaaaa	aagagttggg	tgtctcctta	2340
	agctgcagag	atctctcatt	gacttttata	aagcatgttc	acccttatag	tctaagacta	2400
20	tatatataaa	tgtataaata	tacagtatag	atctttgggt	ggggggcatt	gagtattgtt	2460
	taaaatgtaa	tttaaattga	agaaaattga	gttgacttta	ttgaccattt	tttaatttac	2520
	ttgttttgga	tggcttgtct	atactccttc	ccttaagggg	tatcatgtat	ggtgatagg	2580
	atctagagct	taatgctaca	tgtgagtgac	gatgatgtac	agattctttc	agttcttttg	2640
25	attctaataa	catgccacat	caaacccttg	agtagatcca	ttccattgc	ttattatgta	2700
	ggtaagactg	tagatatgta	ttcttttctc	agtgttggt	tattttatat	tactgacatt	2760
	tcttctagtg	atgatgggtc	acgttgggg	gatttaatcc	agttataaga	agaagttcat	2820
	gtccaaacgt	cctcttttagt	ttttgggttg	gaatgaggaa	aattctttaa	aggcccatag	2880
	cagccagttc	aaaaacaccc	gacgtcatgt	atctgagcat	atcagtaacc	cccttaaatt	2940
30	taataccaga	taccttatct	tacaatattg	attgggaaaa	catttgctgc	cattacagag	3000
	gtattaaaa	taaatttcac	tactagattg	actaactcaa	atacacattt	gctactgttg	3060
	taagaattct	gattgatttg	attgggatga	atgccatcta	tctagttcta	acagtgaagt	3120
	tttactgtct	attaatatct	agggtaaata	ggaatcattc	agaaatgttg	agtctgtact	3180
35	aaacagtaag	atatctcaat	gaaccataaa	ttcaactttg	taaaaatctt	ttgaagcata	3240
	gataaatattg	tttggtaaat	gtttcttttg	tttggtaaat	gtttctttta	aagacctcc	3300
	tattctataa	aactctgcat	gtagaggctt	gtttaccctt	ctctctctaa	ggtttacaat	3360
	aggagtggtg	atctgaaaaa	tataaaatta	tgagattggg	tttctgtggg	cataaattgc	3420
40	atcactgtat	cattttcttt	tttaaccggg	aagagtttca	gtttgttgga	aagtaactgt	3480
	gagaacccag	tttcccgctc	atctccctta	gggactacc	atagacatga	aagggtcccca	3540
	cagagcaaga	gataagtctt	tcatggctgc	tgttgcttaa	accacttaaa	cgaagagttc	3600
	ccttgaaaact	ttgggaaaac	atgttaatat	caatatccca	gatctttcag	aaatataaca	3660
	catttttttg	catgcatgca	aatgagctct	gaaatcttcc	catgcattct	ggtcaagggc	3720
45	tgtcattgca	cataagcttc	catttttaatt	ttaaagtgca	aaagggccag	cgtggctcta	3780
	aaaggtaatg	tgtggattgc	ctctgaaaag	tgtgtatata	ttttgtgtga	aattgcatac	3840
	tttgtatttt	gattattttt	ttttcttctt	tgggatagtg	ggatttccag	aaccacactt	3900
	gaaacctttt	tttatcgttt	ttgtattttc	atgaaaatac	catttagtaa	gaataccaca	3960
50	tcaaataaga	aataatgcta	caattttaag	aggggagggg	aggggaaagt	tttttttatt	4020
	atttttttta	aattttgtat	gttaaagaga	atgagtcctt	gatttcaaag	ttttgttgta	4080
	cttaaatggg	aataagcact	gtaaacttct	gcaacaagca	tgcagctttg	caaaccctt	4140
	aaggggaaga	atgaaagctg	ttccttggtc	ctagtaagaa	gacaaactgc	ttcccttact	4200
55	ttgctgaggg	tttgaataaa	cctaggactt	ccgagctatg	tcagtactat	tcaggtaaca	4260
	ctagggcctt	ggaaattcct	gtactgtgtc	tcatggattt	ggcactagcc	aaagcgaggc	4320
	acccttactg	gcttacctcc	tcatggcagc	ctactctcct	tgagtgtatg	agtagccagg	4380
	gtaaggggta	aaaggatagt	aagcatagaa	accactagaa	agtgggctta	atggagtctt	4440
	tgtggcctca	gctcaatgca	gttagctgaa	gaattgaaaa	gtttttgttt	ggagacgttt	4500
60	ataaacagaa	atggaaagca	gagttttcat	taaatccctt	tacctttttt	ttttcttggt	4560
	aatcccctaa	aataacagta	tgtgggatat	tgaatgttaa	agggatattt	ttttctattt	4620
	atttttataa	ttgtacaaaa	ttaagcaaat	gttaaaagt	ttatatgctt	tattaatgtt	4680
	ttcaaaagg	attatacatg	tgatacatct	tttaagcttc	agttgcttgt	cttctgggtac	4740
65	tttctgttat	gggcttttgg	ggagccagaa	gccaatctac	aatctctttt	tgtttgccag	4800
	gacatgcaat	aaaattttaa	aaataaataa	aaactaatta	agaaataaa		4849

# ES 2 308 976 T3

<210> 336

<211> 1386

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 336

```

10  atgtttgtacc tggaaaacaa tgcccagact caatttagtg agccacagta cacgaacctg 60
    gggctcctga acagcatgga ccagcagatt cagaacggct cctcgteccac cagtcacctat 120
    aacacagacc acgcgcagaa cagcgtcacg gcgccctcgc cctacgcaca gccagctccc 180
    accttcgatg ctctctctcc atcaccgcgc atccccctcca acaccgacta cccaggccccg 240
15  cacagtttcg acgtgtcctt ccagcagtcg agcaccgcca agtcggccac ctggacgtat 300
    tccactgaac tgaagaaact ctactgccaa attgcaaaga catgccccat ccagatcaag 360
    gtgatgacct caccctctca gggagctgtt atcgcgcgcca tgcctgtcta caaaaaagct 420
    gagcacgtca cggaggtggt gaagcgggtg cccaaccatg agctgagccg tgaattcaac 480
    gagggacaga ttgccctccc tagtcatttg attcgagtag aggggaacag ccatgcccag 540
20  tatgtagaag atcccatcac aggaagacag agtgtgctgg taccttatga gccaccccag 600
    gttggcactg aattcacgac agtcttgtac aatttcatgt gtaacagcag ttgtgttggg 660
    gggatgaacc gccgtccaat tttaatcatt gttactctgg aaaccagaga tgggcaagtc 720
    ctgggcccag gctgctttga ggcccggatc tgtgcttgcc caggaagaga caggaaggcg 780
25  gatgaagata gcatcagaaa gcagcaagtt tcggacagta caaagaacgg tgatggtacg 840
    aagcgcctcg ttctgcagaa cacacatggg atccagatga catccatcaa gaaacgaaga 900
    tccccagatg atgaactggt atacttacca gtgagggggc gtgagactta tgaaatgctg 960
    ttgaagatca aagagtccct ggaactcatg cagtaccttc ctcagcacac aattgaaacg 1020
30  tacaggcaac agcaacagca gcagaccag cacttacttc agaaacagac ctcaatacag 1080
    tctccatctt catatggtaa cagctcccca cctctgaaca aaatgaacag catgaacaag 1140
    ctgccttctg tgagccagct tatcaaccct cagcagcgca acgccctcac tcctacaacc 1200
    attcctgatg gcatgggagc caacattccc atgatgggca cccacatgcc aatggctgga 1260
35  gacatgaatg gactcagccc caccaggga ctccctcccc cactctccat gccatccacc 1320
    tcccactgca cacccccacc tccgtatccc acagattgca gcattgtcag gatctggcaa 1380
    gtctga                                     1386

```

<210> 337

<211> 1551

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 337

```

50  atgtcccaga gcacacagac aaatgaattc ctcagtccag aggtttttcca gcatatcttg 60
    gattttcttg aacagcctat atgttcagtt cagcccattg acttgaactt tgtggatgaa 120
    ccatcagaag atggtgagac aaacaagatt gagattagca tggactgtat ccgcatgcag 180
    gactcggacc tgagtgacct catgtggcca cagtacacga acctggggct cctgaacagc 240
    atggaccagc agattcagaa cggctcctcg tccaccagtc cctataacac agaccacgcg 300
55  cagaacagcg tcacggcgcc ctgcacctac gcacagccca gctccacctt cgatgctctc 360
    tctccatcac ccgccatccc ctccaacacc gactaccag gcccgcacag tttcgacgtg 420
    tccttcagc agtcgagcac cgccaagtcg gccacctgga cgtattccac tgaactgaag 480
    aaactctact gccaaattgc aaagacatgc cccatccaga tcaaggtgat gacccacact 540
60  cctcagggag ctgttatccg cgccatgcct gtctacaaaa aagctgagca cgtcacggag 600
    gtggtgaagc ggtgccccaa ccatgagctg agcctgtaat tcaacgaggg acagattgcc 660
    cctcctagtc atttgattcg agtagagggg aacagccatg cccagtatgt agaagatccc 720

```

# ES 2 308 976 T3

```

atcacaggaa gacagagtgt gctggtacct tatgagccac cccagggttg cactgaattc 780
acgacagtct tgtacaattt catgtgtaac agcagttgtg ttggagggat gaaccgccgt 840
ccaattttta tcattgttac tctggaaacc agagatgggc aagtcctggg ccgacgctgc 900
5 tttgaggccc ggatctgtgc ttgcccagga agagacagga aggcggatga agatagcatc 960
agaaagcagc aagtttcgga cagtacaaag aacggtgatg gtacgaagcg cccgtttcgt 1020
cagaacacac atggtatcca gatgacatcc atcaagaaac gaagatcccc agatgatgaa 1080
ctgttatact taccagttag gggccgtgag acttatgaaa tgctgttgaa gatcaaagag 1140
10 tccctggaac tcatgcagta ccttcctcag cacacaattg aaacgtacag gcaacagcaa 1200
cagcagcagc accagcactt acttcagaaa cagacctcaa tacagtctcc atcttcatat 1260
ggtaacagct cccacactct gaacaaaatg aacagcatga acaagctgcc ttctgtgagc 1320
cagcttatca accctcagca ggcgaacgcc ctcaactccta caaccattcc tgatggcatg 1380
ggagccaaca ttcccatgat gggcacccac atgccaatgg ctggagacat gaatggactc 1440
15 agccccaccc aggcactccc tccccactc tccatgccat ccacctccca ctgcacaccc 1500
ccacctccgt atccacaga ttgcagcatt gtcaggatct ggcaagtctg a 1551

```

<210> 338  
 20 <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

      Tyr Thr Asn Leu Gly Leu Leu Asn Ser Met Asp Gln Gln Ile Arg Asn
              20                                25                                30

      Gly Ser Ser Ser Thr Ser Pro Tyr Asn Thr Asp His Ala Gln Asn Ser
              35                                40                                45

      Val Thr Ala Pro Ser Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Pro 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

      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

      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

      Ser His Ala Gln Tyr Val Glu Asp Pro Ile Thr Gly Arg Gln Ser Val

```

# ES 2 308 976 T3

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					235					240	
	Leu	Gly	Arg	Arg	Cys	Phe	Glu	Ala	Arg	Ile	Cys	Ala	Cys	Pro	Gly	Arg	
15					245					250					255		
	Asp	Arg	Lys	Ala	Asp	Glu	Asp	Ser	Ile	Arg	Lys	Gln	Gln	Val	Ser	Asp	
				260					265					270			
20	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	
25		290					295					300					
	Glu	Leu	Leu	Tyr	Leu	Pro	Val	Arg	Gly	Arg	Glu	Thr	Tyr	Glu	Met	Leu	
	305					310					315					320	
30	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	Gln	Gln	His	Gln	His	Leu	
35				340					345					350			
	Leu	Gln	Lys	Gln	Thr	Ser	Ile	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Tyr	Gly	Asn	Ser	
			355					360					365				
40	Ser	Pro	Pro	Leu	Asn	Lys	Met	Asn	Ser	Met	Asn	Lys	Leu	Pro	Ser	Val	
		370					375					380					
	Ser	Gln	Leu	Ile	Asn	Pro	Gln	Gln	Arg	Asn	Ala	Leu	Thr	Pro	Thr	Thr	
45		385				390					395					400	
	Ile	Pro	Asp	Gly	Met	Gly	Ala	Asn	Ile	Pro	Met	Met	Gly	Thr	His	Met	
					405					410					415		
50	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	
55			435					440					445				
	Tyr	Pro	Thr	Asp	Cys	Ser	Ile	Val	Ser	Phe	Leu	Ala	Arg	Leu	Gly	Cys	
		450					455					460					
60	Ser	Ser	Cys	Leu	Asp	Tyr	Phe	Thr	Thr	Gln	Gly	Leu	Thr	Thr	Ile	Tyr	
	465					470					475					480	

# 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			
	Leu	His	Glu	Phe	Ser	Ser	Pro	Ser	His	Leu	Leu	Arg	Thr	Pro	Ser	Ser	
10			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	
	Arg	Asp	Glu	Trp	Asn	Asp	Phe	Asn	Phe	Asp	Met	Asp	Ala	Arg	Arg	Asn	
20					565					570					575		
	Lys	Gln	Gln	Arg	Ile	Lys	Glu	Glu	Gly	Glu							
25				580					585								
	<210> 339																
	<211> 641																
	<212> PRT																
30	<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		
	Gln	His	Ile	Trp	Asp	Phe	Leu	Glu	Gln	Pro	Ile	Cys	Ser	Val	Gln	Pro	
40				20					25					30			
	Ile	Asp	Leu	Asn	Phe	Val	Asp	Glu	Pro	Ser	Glu	Asp	Gly	Ala	Thr	Asn	
45			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	
	Met	Asp	Gln	Gln	Ile	Gln	Asn	Gly	Ser	Ser	Ser	Thr	Ser	Pro	Tyr	Asn	
55					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				
	Asn	Thr	Asp	Tyr	Pro	Gly	Pro	His	Ser	Phe	Asp	Val	Ser	Phe	Gln	Gln	
65		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	
30	Ile	Thr	Gly	Arg	Gln	Ser	Val	Leu	Val	Pro	Tyr	Glu	Pro	Pro	Gln	Val	
					245					250					255		
35	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Thr	Val	Leu	Tyr	Asn	Phe	Met	Cys	Asn	Ser	Ser	
				260					265					270			
40	Cys	Val	Gly	Gly	Met	Asn	Arg	Arg	Pro	Ile	Leu	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	
			275					280					285				
45	Glu	Thr	Arg	Asp	Gly	Gln	Val	Leu	Gly	Arg	Arg	Cys	Phe	Glu	Ala	Arg	
	290						295					300					
50	Ile	Cys	Ala	Cys	Pro	Gly	Arg	Asp	Arg	Lys	Ala	Asp	Glu	Asp	Ser	Ile	
	305					310					315					320	
55	Arg	Lys	Gln	Gln	Val	Ser	Asp	Ser	Thr	Lys	Asn	Gly	Asp	Gly	Thr	Lys	
					325					330					335		
60	Arg	Pro	Phe	Arg	Gln	Asn	Thr	His	Gly	Ile	Gln	Met	Thr	Ser	Ile	Lys	
				340					345					350			
65	Lys	Arg	Arg	Ser	Pro	Asp	Asp	Glu	Leu	Leu	Tyr	Leu	Pro	Val	Arg	Gly	
			355					360					365				
70	Arg	Glu	Thr	Tyr	Glu	Met	Leu	Leu	Lys	Ile	Lys	Glu	Ser	Leu	Glu	Leu	
	370						375					380					
75	Met	Gln	Tyr	Leu	Pro	Gln	His	Thr	Ile	Glu	Thr	Tyr	Arg	Gln	Gln	Gln	
	385					390					395					400	
80	Gln	Gln	Gln	His	Gln	His	Leu	Leu	Gln	Lys	Gln	Thr	Ser	Ile	Gln	Ser	
					405					410					415		
85	Pro	Ser	Ser	Tyr	Gly	Asn	Ser	Ser	Pro	Pro	Leu	Asn	Lys	Met	Asn	Ser	
				420					425					430			
90	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		
	Pro Met Met Gly Thr His Met Pro Met Ala Gly Asp Met Asn Gly Leu 465 470 475 480		
10	Ser Pro Thr Gln Ala Leu Pro Pro Pro Leu Ser Met Pro Ser Thr Ser 485 490 495		
15	His Cys Thr Pro Pro Pro Pro Tyr Pro Thr Asp Cys Ser Ile Val Gly 500 505 510		
	Phe Leu Ala Arg Leu Gly Cys Ser Ser Cys Leu Asp Tyr Phe Thr Thr 515 520 525		
20	Gln Gly Leu Thr Thr Ile Tyr Gln Ile Glu His Tyr Ser Met Asp Asp 530 535 540		
25	Leu Ala Ser Leu Lys Ile Pro Glu Gln Phe Arg His Ala Ile Trp Lys 545 550 555 560		
	Gly Ile Leu Asp His Arg Gln Leu His Glu Phe Ser Ser Pro Ser His 565 570 575		
30	Leu Leu Arg Thr Pro Ser Ser Ala Ser Thr Val Ser Val Gly Ser Ser 580 585 590		
35	Glu Thr Arg Gly Glu Arg Val Ile Asp Ala Val Arg Phe Thr Leu Arg 595 600 605		
	Gln Thr Ile Ser Phe Pro Pro Arg Asp Glu Trp Asn Asp Phe Asn Phe 610 615 620		
40	Asp Met Asp Ala Arg Arg Asn Lys Gln Gln Arg Ile Lys Glu Glu Gly 625 630 635 640		
45	Glu		

50 <210> 340  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 55 <400> 340

60	Met Ser Gln Ser Thr Gln Thr Asn Glu Phe Leu Ser Pro Glu Val Phe 5 10 15
	Gln His Ile Trp Asp Phe Leu Glu Gln Pro Ile Cys Ser Val Gln Pro 20 25 30
65	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	
	Met	Asp	Gln	Gln	Ile	Gln	Asn	Gly	Ser	Ser	Ser	Thr	Ser	Pro	Tyr	Asn	
10					85					90					95		
	Thr	Asp	His	Ala	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Ala	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	Gln	
				100					105					110			
15	Pro	Ser	Ser	Thr	Phe	Asp	Ala	Leu	Ser	Pro	Ser	Pro	Ala	Ile	Pro	Ser	
			115					120					125				
	Asn	Thr	Asp	Tyr	Pro	Gly	Pro	His	Ser	Phe	Asp	Val	Ser	Phe	Gln	Gln	
20		130					135					140					
	Ser	Ser	Thr	Ala	Lys	Ser	Ala	Thr	Trp	Thr	Tyr	Ser	Thr	Glu	Leu	Lys	
25		145				150					155					160	
	Lys	Leu	Tyr	Cys	Gln	Ile	Ala	Lys	Thr	Cys	Pro	Ile	Gln	Ile	Lys	Val	
				165						170					175		
30	Met	Thr	Pro	Pro	Pro	Gln	Gly	Ala	Val	Ile	Arg	Ala	Met	Pro	Val	Tyr	
				180					185					190			
	Lys	Lys	Ala	Glu	His	Val	Thr	Glu	Val	Val	Lys	Arg	Cys	Pro	Asn	His	
35			195					200					205				
	Glu	Leu	Ser	Arg	Glu	Phe	Asn	Glu	Gly	Gln	Ile	Ala	Pro	Pro	Ser	His	
		210					215					220					
40	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	
45				245						250					255		
	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Thr	Val	Leu	Tyr	Asn	Phe	Met	Cys	Asn	Ser	Ser	
				260					265					270			
50	Cys	Val	Gly	Gly	Met	Asn	Arg	Arg	Pro	Ile	Leu	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	
		275					280					285					
	Glu	Thr	Arg	Asp	Gly	Gln	Val	Leu	Gly	Arg	Arg	Cys	Phe	Glu	Ala	Arg	
55		290					295					300					
	Ile	Cys	Ala	Cys	Pro	Gly	Arg	Asp	Arg	Lys	Ala	Asp	Glu	Asp	Ser	Ile	
60		305				310					315					320	
	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				
	Arg	Glu	Thr	Tyr	Glu	Met	Leu	Leu	Lys	Ile	Lys	Glu	Ser	Leu	Glu	Leu	
10		370					375					380					
	Met	Gln	Tyr	Leu	Pro	Gln	His	Thr	Ile	Glu	Thr	Tyr	Arg	Gln	Gln	Gln	
	385					390					395					400	
15	Gln	Gln	Gln	His	Gln	His	Leu	Leu	Gln	Lys	His	Leu	Leu	Ser	Ala	Cys	
				405						410					415		
	Phe	Arg	Asn	Glu	Leu	Val	Glu	Pro	Arg	Arg	Glu	Thr	Pro	Lys	Gln	Ser	
20				420					425					430			
	Asp	Val	Phe	Phe	Arg	His	Ser	Lys	Pro	Pro	Asn	Arg	Ser	Val	Tyr	Pro	
			435					440					445				
25	<210> 341																
	<211> 356																
	<212> PRT																
30	<213> <i>Homo sapiens</i>																
	<400> 341																
	Met	Leu	Tyr	Leu	Glu	Asn	Asn	Ala	Gln	Thr	Gln	Phe	Ser	Glu	Pro	Gln	
35					5				10					15			
	Tyr	Thr	Asn	Leu	Gly	Leu	Leu	Asn	Ser	Met	Asp	Gln	Gln	Ile	Gln	Asn	
			20					25						30			
40	Gly	Ser	Ser	Ser	Thr	Ser	Pro	Tyr	Asn	Thr	Asp	His	Ala	Gln	Asn	Ser	
			35					40					45				
	Val	Thr	Ala	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	Gln	Pro	Ser	Ser	Thr	Phe	Asp	Ala	
45		50					55					60					
	Leu	Ser	Pro	Ser	Pro	Ala	Ile	Pro	Ser	Asn	Thr	Asp	Tyr	Pro	Gly	Pro	
	65					70				75						80	
50	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	
55				100					105					110			
	Lys	Thr	Cys	Pro	Ile	Gln	Ile	Lys	Val	Met	Thr	Pro	Pro	Pro	Gln	Gly	
60			115					120				125					
	Ala	Val	Ile	Arg	Ala	Met	Pro	Val	Tyr	Lys	Lys	Ala	Glu	His	Val	Thr	
		130				135						140					
65	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	
	Ser	His	Ala	Gln	Tyr	Val	Glu	Asp	Pro	Ile	Thr	Gly	Arg	Gln	Ser	Val
				180					185					190		
10	Leu	Val	Pro	Tyr	Glu	Pro	Pro	Gln	Val	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Thr	Val
			195					200					205			
15	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
20	225					230					235					240
	Leu	Gly	Arg	Arg	Cys	Phe	Glu	Ala	Arg	Ile	Cys	Ala	Cys	Pro	Gly	Arg
					245					250					255	
25	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	Ser	Arg	Gln	Asn	Thr
30				275				280					285			
	His	Gly	Ile	Gln	Met	Thr	Ser	Ile	Lys	Lys	Arg	Arg	Ser	Pro	Asp	Asp
	290						295					300				
35	Glu	Leu	Leu	Tyr	Leu	Pro	Val	Arg	Gly	Arg	Glu	Thr	Tyr	Glu	Met	Leu
	305					310					315					320
	Leu	Lys	Ile	Lys	Glu	Ser	Leu	Glu	Leu	Met	Gln	Tyr	Leu	Pro	Gln	His
40					325					330					335	
	Thr	Ile	Glu	Thr	Tyr	Arg	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	His	Gln	His	Leu
				340				345						350		
45	Leu	Gln	Lys	Gln												
				355												
50	<210> 342															
	<211> 680															
	<212> PRT															
	<213> <i>Homo sapiens</i>															
55	<400> 342															
	Met	Asn	Phe	Glu	Thr	Ser	Arg	Cys	Ala	Thr	Leu	Gln	Tyr	Cys	Pro	Asp
					5					10					15	
60	Pro	Tyr	Ile	Gln	Arg	Phe	Val	Glu	Thr	Pro	Ala	His	Phe	Ser	Trp	Lys
				20					25					30		
65	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	
	Ser	Glu	Asp	Gly	Ala	Thr	Asn	Lys	Ile	Glu	Ile	Ser	Met	Asp	Cys	Ile	
10					85					90					95		
	Arg	Met	Gln	Asp	Ser	Asp	Leu	Ser	Asp	Pro	Met	Trp	Pro	Gln	Tyr	Thr	
				100					105					110			
15	Asn	Leu	Gly	Leu	Leu	Asn	Ser	Met	Asp	Gln	Gln	Ile	Gln	Asn	Gly	Ser	
			115					120					125				
	Ser	Ser	Thr	Ser	Pro	Tyr	Asn	Thr	Asp	His	Ala	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	
20			130				135					140					
	Ala	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	Gln	Pro	Ser	Ser	Thr	Phe	Asp	Ala	Leu	Ser	
	145					150					155					160	
25	Pro	Ser	Pro	Ala	Ile	Pro	Ser	Asn	Thr	Asp	Tyr	Pro	Gly	Pro	His	Ser	
				165						170					175		
	Phe	Asp	Val	Ser	Phe	Gln	Gln	Ser	Ser	Thr	Ala	Lys	Ser	Ala	Thr	Trp	
30				180					185					190			
	Thr	Tyr	Ser	Thr	Glu	Leu	Lys	Lys	Leu	Tyr	Cys	Gln	Ile	Ala	Lys	Thr	
			195				200						205				
35	Cys	Pro	Ile	Gln	Ile	Lys	Val	Met	Thr	Pro	Pro	Pro	Gln	Gly	Ala	Val	
			210				215						220				
	Ile	Arg	Ala	Met	Pro	Val	Tyr	Lys	Lys	Ala	Glu	His	Val	Thr	Glu	Val	
40						230					235					240	
	Val	Lys	Arg	Cys	Pro	Asn	His	Glu	Leu	Ser	Arg	Glu	Phe	Asn	Glu	Gly	
45				245						250					255		
	Gln	Ile	Ala	Pro	Pro	Ser	His	Leu	Ile	Arg	Val	Glu	Gly	Asn	Ser	His	
				260					265					270			
50	Ala	Gln	Tyr	Val	Glu	Asp	Pro	Ile	Thr	Gly	Arg	Gln	Ser	Val	Leu	Val	
			275					280					285				
	Pro	Tyr	Glu	Pro	Pro	Gln	Val	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Thr	Val	Leu	Tyr	
55			290				295					300					
	Asn	Phe	Met	Cys	Asn	Ser	Ser	Cys	Val	Gly	Gly	Met	Asn	Arg	Arg	Pro	
	305					310					315					320	
60	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	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				
45	Leu	Ser	Met	Pro	Ser	Thr	Ser	Gln	Cys	Thr	Pro	Pro	Pro	Pro	Tyr	Pro	
	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
5	Ala Val Arg Phe Thr Leu Arg Gln Thr Ile Ser Phe Pro Pro Arg Asp	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						
25	Met Leu Tyr Leu Glu Asn Asn Ala Gln Thr Gln Phe Ser Glu Pro Gln	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	
40	Leu Ser Pro Ser Pro Ala Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro	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	
50	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	
55	Glu Val Val Lys Arg Cys Pro Asn His Glu Leu Ser Arg Glu Phe Asn	145		150		155	160
60	Glu Gly Gln Ile Ala Pro Pro Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn	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	
	Leu	Gly	Arg	Arg	Cys	Phe	Glu	Ala	Arg	Ile	Cys	Ala	Cys	Pro	Gly	Arg	
10					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				
	His	Gly	Ile	Gln	Met	Thr	Ser	Ile	Lys	Lys	Arg	Arg	Ser	Pro	Asp	Asp	
20		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		
	Thr	Ile	Glu	Thr	Tyr	Arg	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	His	Gln	His	Leu	
30				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	
	Ile	Pro	Asp	Gly	Met	Gly	Ala	Asn	Ile	Pro	Met	Met	Gly	Thr	His	Met	
45				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				
	Tyr	Pro	Thr	Asp	Cys	Ser	Ile	Val	Arg	Ile	Trp	Gln	Val				
55		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					10					15		
5	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					
20	Ser	Asp	Pro	Met	Trp	Pro	Gln	Tyr	Thr	Asn	Leu	Gly	Leu	Leu	Asn	Ser	
	65					70					75					80	
25	Met	Asp	Gln	Gln	Ile	Gln	Asn	Gly	Ser	Ser	Ser	Thr	Ser	Pro	Tyr	Asn	
					85					90					95		
30	Thr	Asp	His	Ala	Gln	Asn	Ser	Val	Thr	Ala	Pro	Ser	Pro	Tyr	Ala	Gln	
				100					105					110			
35	Pro	Ser	Ser	Thr	Phe	Asp	Ala	Leu	Ser	Pro	Ser	Pro	Ala	Ile	Pro	Ser	
				115				120					125				
40	Asn	Thr	Asp	Tyr	Pro	Gly	Pro	His	Ser	Phe	Asp	Val	Ser	Phe	Gln	Gln	
		130					135					140					
45	Ser	Ser	Thr	Ala	Lys	Ser	Ala	Thr	Trp	Thr	Tyr	Ser	Thr	Glu	Leu	Lys	
	145					150					155					160	
50	Lys	Leu	Tyr	Cys	Gln	Ile	Ala	Lys	Thr	Cys	Pro	Ile	Gln	Ile	Lys	Val	
				165						170					175		
55	Met	Thr	Pro	Pro	Pro	Gln	Gly	Ala	Val	Ile	Arg	Ala	Met	Pro	Val	Tyr	
				180					185					190			
60	Lys	Lys	Ala	Glu	His	Val	Thr	Glu	Val	Val	Lys	Arg	Cys	Pro	Asn	His	
			195					200					205				
65	Glu	Leu	Ser	Arg	Glu	Phe	Asn	Glu	Gly	Gln	Ile	Ala	Pro	Pro	Ser	His	
		210					215					220					
70	Leu	Ile	Arg	Val	Glu	Gly	Asn	Ser	His	Ala	Gln	Tyr	Val	Glu	Asp	Pro	
	225					230					235					240	
75	Ile	Thr	Gly	Arg	Gln	Ser	Val	Leu	Val	Pro	Tyr	Glu	Pro	Pro	Gln	Val	
				245						250					255		
80	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Thr	Val	Leu	Tyr	Asn	Phe	Met	Cys	Asn	Ser	Ser	
				260					265					270			
85	Cys	Val	Gly	Gly	Met	Asn	Arg	Arg	Pro	Ile	Leu	Ile	Ile	Val	Thr	Leu	
		275						280					285				
90	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		315 320
	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				
			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
	Pro Met Met Gly Thr His Met Pro Met Ala Gly Asp Met Asn Gly Leu				
40			470		475 480
	Ser Pro Thr Gln Ala Leu Pro Pro Pro Leu Ser Met Pro Ser Thr Ser				
		485		490	495
45	His Cys Thr Pro Pro Pro Pro Tyr Pro Thr Asp Cys Ser Ile Val Arg				
		500		505	510
50	Ile Trp Gln Val				
		515			

<210> 345

<211> 1800

<212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 345

```

gcgcctcatt gccactgcag tgactaaagc tgggaagacg ctggtcagtt cacctgcccc 60
actggttggt ttttaaacaa attctgatac aggcgacatc ctactgacc gagcaaagat 120
tgacattcgt atcatcactg tgcaccattg gcttctaggc actccagtgg ggtaggagaa 180

```

# ES 2 308 976 T3

```

ggagggtctga aaccctcgca gagggatctt gccctcattc tttgggtctg aaacactggc 240
agtcgttgga aacaggactc agggataaac cagcgcaatg gattggggga cgctgcacac 300
tttcatcggg ggtgtcaaca aacactccac cagcatcggg aagggtgtgga tcacagtcac 360
5 ctttattttc cgagtcacga tccctagtggg ggctgcccag gaagtgtggg gtgacgagca 420
agaggacttc gtctgcaaca cactgcaacc gggatgcaaa aatgtgtgct atgaccactt 480
tttcccgggtg tcccacatcc ggctgtgggc cctccagctg atcttcgtct ccaccccagc 540
gctgctgggtg gccatgcatg tggcctacta caggcacgaa accactcgca agttcaggcg 600
aggagagaag aggaatgatt tcaaagacat agaggacatt aaaaagcaca aggttcggat 660
10 agaggggtcg ctgtgggtgga cgtacaccag cagcatcttt ttccgaatca tctttgaagc 720
agcctttatg tatgtgtttt acttccttta caatgggtac cacctgccct ggggtgttgaa 780
atgtgggatt gacccctgcc ccaaccttgt tgactgcttt atttctaggg caacagagaa 840
gaccgtgttt accattttta tgatttctgc gtctgtgatt tgcattgctg ttaacgtggc 900
15 agagtgtgtc tacctgctgc tgaaagtgtg ttttaggaga tcaaagagag cacagacgca 960
aaaaaatcac cccaatcatg ccctaaagga gagtaagcag aatgaaatga atgagctgat 1020
ttcagatagt ggtcaaaatg caatcacagg tttcccaagc taaacatttc aaggtaaaat 1080
gtagctgcgt cataaggaga cttctgtctt ctccagaagg caataccaac ctgaaagttc 1140
20 cttctgtagc ctgaagagtt tgtaaatgac tttcataata aatagacact tgagttaact 1200
ttttgtagga tacttgctcc attcatacac aacgtaatca aatatgtggg ccatctctga 1260
aaacaagaga ctgcttgaca aaggagcatt gcagtcactt tgacagggtc cttttaagtg 1320
gactctctga caaagtgggt actttctgaa aatttatata actgttggtg ataaggaaca 1380
tttatccagg aattgatacg tttattagga aaagatatat ttataggctt ggatgttttt 1440
25 agttccgact ttgaatttat ataaagtatt tttataatga ctggtcttcc ttacctggaa 1500
aaacatgcga tgttagtttt agaattacac cacaagtatc taaatttcca acttaciaag 1560
ggtcctatct tgtaaatatt gttttgcatt gtctgttggc aaatttgtga actgtcatga 1620
tacgcttaag gtgggaaagt gttcattgca caatatatit ttactgcttt ctgaatgtag 1680
30 acggaacagt gtggaagcag aaggcttttt taactcatcc gtttggccga tcgttgacaga 1740
ccactgggag atgtggatgt gggtgcctcc ttttgctcgt ccccggtggc 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
45          5          10          15

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

Tyr Asp His Phe Phe Pro Val Ser His Ile Arg Leu Trp Ala Leu Gln
65          65          70          75          80

60 Leu Ile Phe Val Ser Thr Pro Ala Leu Leu Val Ala Met His Val Ala
          85          90          95

65 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  
 35

<210> 347

<211> 1740

40 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*

<400> 347

45

50

55

60

65

atgaacaaac tgtatatcgg aaacctcagc gagaacgccg cccctcggga cctagaaagt 60  
 atcttcaagg acgccaagat cccggtgtcg ggacccttcc tgggtgaagac tggctacgcg 120  
 ttcgtggact gcccggaaga gagctgggccc ctcaaggcca tcgaggcgct ttcaggtaaa 180  
 atagaactgc acgggaaacc catagaagtt gagcactcgg tcccaaaaag gcaaaggatt 240  
 cggaaacttc agatacgaag tatcccgccct catttacagt gggaggtgct ggatagttta 300  
 ctagtccagt atggagtggg ggagagctgt gagcaagtga aactgactc ggaaactgca 360  
 gttgtaaatg taacctattc cagtaaggac caagctagac aagcactaga caaactgaat 420  
 ggatttcagt tagagaattt caccttgaaa gtagcctata tccctgatga aacggccgcc 480  
 cagcaaaacc ccttgacgca gccccgaggt cgccgggggc ttgggcagag gggctcctca 540  
 aggcaggggt ctccaggatc cgtatccaag cagaaaccat gtgatttgcc tctgcgcctg 600  
 ctgggttccca cccaatttgt tggagccatc ataggaaaag aaggtgccac cattcggaac 660  
 atcaccaaac agaccagtc taaaatcgat gtccaccgta aagaaaatgc gggggctgct 720  
 gagaagtcca ttactatcct ctctactcct gaaggcacct ctgcggcttg taagtctatt 780  
 ctggagatta tgcataagga agctcaagat ataaaattca cagaagagat ccccttgaag 840  
 attttagctc ataataactt tgttggacgt cttattggta aagaaggaag aaatcttaaa 900  
 aaaattgagc aagacacaga cactaaaatc acgatatctc cattgcagga attgacgctg 960

# ES 2 308 976 T3

```

tataatccag aacgcactat tacagttaaa ggcaatgttg agacatgtgc caaagctgag 1020
gaggagatca tgaagaaaat cagggagtct tatgaaaatg atattgcttc tatgaatctt 1080
caagcacatt taattcctgg attaaatctg aacgccttgg gtctgttccc acccacttca 1140
5 gggatgccac ctcccacctc agggcccccct tcagccatga ctctctcccta cccgcagttt 1200
gagcaatcag aaacgggagac tgttcacatctg tttatcccag ctctatcagt cggtgccatc 1260
atcggcaagc agggccagca catcaagcag ctttctcgtt ttgctggagc ttcaattaag 1320
attgctccag cggaagcacc agatgctaaa gtgaggatgg tgattatcac tggaccacca 1380
10 gaggctcagt tcaaggctca gggaagaatt tatggaaaaa ttaaagaaga aaactttgtt 1440
agtcctaaag aagaggtgaa acttgaagct catatcagag tgccatcctt tgctgctggc 1500
agagttattg gaaaaggagg caaaacggtg aatgaacttc agaatttgtc aagtgcagaa 1560
gttggtgtcc ctctgaccca gacacctgat gagaatgacc aagtggttgt caaaataact 1620
15 ggtcacttct atgcttgcca ggttgcccag agaaaaattc aggaaattct gactcaggta 1680
aagcagcacc aacaacagaa ggctctgcaa agtgaccac ctcagtcaag acggaagtaa 1740

```

<210> 348

<211> 579

20 <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

Arg Lys Leu Gln Ile Arg Asn Ile Pro Pro His Leu Gln Trp Glu Val
      85 90 95

50 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

55 Lys Asp Gln Ala Arg Gln Ala Leu Asp Lys Leu Asn Gly Phe Gln Leu
      130 135 140

Glu Asn Phe Thr Leu Lys Val Ala Tyr Ile Pro Asp Glu Thr Ala Ala
      145 150 155 160

60 Gln Gln Asn Pro Leu Gln Gln Pro Arg Gly Arg Arg Gly Leu Gly Gln
      165 170 175

65 Arg Gly Ser Ser Arg Gln Gly Ser Pro Gly Ser Val Ser Lys Gln Lys

```

# ES 2 308 976 T3

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

# 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  
 Pro Asp Glu Asn Asp Gln Val Val Val Lys Ile Thr Gly His Phe Tyr  
 530 535 540  
 15 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 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 ccctcttctt caagtggctc ttgtcctggt gccctgggag ttctcaaatt 60  
 gctgcagcag cctccaccca gcctgaggat gacatcaata cacagaggaa gaagagtcag 120  
 gaaaagatga gagaagttac agactctcct gggcgacccc gagagcttac cattcctcag 180  
 acttcttcac 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 Ala Ser Thr Gln Pro Glu Asp Asp Ile  
 20 25 30  
 Asn Thr Gln Arg Lys Lys Ser Gln Glu Lys Met Arg Glu Val Thr Asp  
 35 40 45  
 60 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