



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 277 432**

(51) Int. Cl.:

C12N 15/12 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

A61K 35/14 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99912607 .1**

(86) Fecha de presentación : **17.03.1999**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1064372**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2001**

(54)

Título: **Compuestos y métodos para terapia y diagnosis de cáncer de pulmón.**

(30)

Prioridad: **18.03.1998 US 40802**
18.03.1998 US 40984
27.07.1998 US 123912
27.07.1998 US 123933

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

(73)

Titular/es: **CORIXA CORPORATION**
553 Old Corvallis Road
Hamilton, Montana 59840-3131, US

(72)

Inventor/es: **Reed, Steven, G. y**
Wang, Tongtong

(74)

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 277 432 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y métodos para terapia y diagnosis de cáncer de pulmón.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere, en general, a composiciones y a métodos para el tratamiento y el diagnóstico de cáncer de pulmón. Más específicamente, la invención se refiere a secuencias de nucleótidos que se expresan preferentemente en tejido de tumor pulmonar, junto con polipéptidos codificados por secuencias de nucleótidos de este tipo. Las secuencias de nucleótidos y los polipéptidos de la invención se pueden utilizar en vacunas y composiciones farmacéuticas para el tratamiento y diagnóstico de cáncer de pulmón.

Antecedentes de la invención

El cáncer de pulmón es la causa principal de la muerte por cáncer tanto de hombres y mujeres en los EE.UU., reseñándose en 1994 172.000 nuevos casos estimados. La tasa de supervivencia de cinco años de todos los pacientes de cáncer de pulmón, independientemente de la fase de la enfermedad en el diagnóstico, es solamente del 13%. Esto contrasta con una tasa de supervivencia de cinco años del 46% entre casos detectados cuando la enfermedad se encuentra todavía localizada. Sin embargo, únicamente el 16% de los cánceres de pulmón se descubren antes de que la enfermedad se haya diseminado.

Es difícil una detección temprana, ya que a menudo no se observan síntomas clínicos hasta que la enfermedad haya alcanzado una fase avanzada. Actualmente, el diagnóstico es sustentado mediante el uso de rayos X del tórax, análisis del tipo de células contenidas en el esputo y el examen con fibra óptica de los pasajes bronquiales. Los regímenes de tratamiento se determinan por el tipo y la fase del cáncer, e incluyen cirugía, terapia de radiación y/o quimioterapia. A pesar de una considerable investigación en las terapias de la enfermedad, el cáncer de pulmón sigue siendo difícil de tratar.

Por consiguiente, sigue siendo una necesidad en la técnica vacunas mejoradas, métodos de tratamiento y técnicas diagnósticas para el cáncer de pulmón.

El documento WO 96/02552 describe un marcador del cáncer de pulmón.

Sumario de la invención

En síntesis, la presente invención proporciona compuestos y métodos para la terapia del cáncer de pulmón. En un primer aspecto, se proporcionan moléculas de polinucleótidos aisladas que codifican polipéptidos del tumor pulmonar, comprendiendo las moléculas de polinucleótidos de este tipo una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en: (a) secuencias proporcionadas en SEQ ID NO: 160; (b) secuencias complementarias a una secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 160.

En un segundo aspecto, se proporcionan polipéptidos aislados que comprenden al menos una porción inmunogénica de una proteína del tumor pulmonar o una variante de la misma. En realizaciones específicas, polipéptidos de este tipo comprenden una secuencia de aminoácidos codificada por una molécula de polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en (a) secuencias citadas en SEQ ID NO: 160; (b) secuencias complementarias a una secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 160.

En aspectos relacionados, se proporcionan vectores de expresión que comprenden las moléculas de polinucleótidos de la invención junto con células hospedantes transformadas o transfectadas con vectores de expresión de este tipo. En realizaciones preferidas, las células hospedantes se seleccionan del grupo que consiste en células de *E. coli*, levaduras y mamíferos.

En otro aspecto, se proporcionan proteínas de fusión que comprenden un primer y un segundo polipéptidos de la invención o, alternativamente, un polipéptido de la invención y un antígeno del tumor pulmonar conocido.

La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los polipéptidos, proteínas de fusión o moléculas de polinucleótidos anteriores y un vehículo fisiológicamente aceptable, junto con vacunas que comprenden uno o más de este tipo de polipéptidos, proteínas de fusión o moléculas de polinucleótidos en combinación con un reforzador de la respuesta inmune.

En aspectos relacionados, la presente descripción proporciona métodos para inhibir el desarrollo del cáncer de pulmón en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de al menos una de las composiciones farmacéuticas y/o vacunas anteriores.

Adicionalmente, la presente invención proporciona métodos para el inmunodiagnóstico del cáncer de pulmón, junto con kits para el uso en métodos de este tipo. Se describen polipéptidos que comprenden al menos una porción inmunogénica de una proteína de tumor pulmonar o una variante de dicha proteína que difiere solamente en sustituciones y/o modificaciones conservativas, en donde la proteína de tumor pulmonar comprende una secuencia de aminoácidos

codificada por una molécula de polinucleótido que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en secuencias de nucleótidos citadas en SEQ ID NO: 160, y variantes de las mismas. Polipéptidos de este tipo se pueden emplear útilmente en el diagnóstico y la vigilancia del cáncer de pulmón.

En un aspecto específico de la presente invención, se proporcionan métodos para detectar el cáncer de pulmón en un paciente, que comprenden: (a) poner en contacto una muestra biológica obtenida de un paciente con un agente de unión que es capaz de unirse a uno de los polipéptidos anteriores; y (b) detectar en la muestra una proteína o polipéptido que se une al agente de unión. En realizaciones preferidas, el agente de unión es un anticuerpo, lo más preferiblemente un anticuerpo monoclonal.

En aspectos relacionados, se proporcionan métodos para vigilar el progreso del cáncer de pulmón en un paciente, que comprende: (a) poner en contacto una muestra biológica obtenida de un paciente con un agente de unión que es capaz de unirse a uno de los polipéptidos anteriores; (b) determinar en la muestra una cantidad de una proteína o polipéptido que se une al agente de unión; (c) repetir las etapas (a) y (b); y comparar las cantidades de polipéptido detectado en las etapas (b) y (c).

Dentro de aspectos relacionados, la presente invención proporciona anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales, que se unen a los polipéptidos de la invención, así como kits diagnósticos que comprenden anticuerpos de este tipo, y métodos de utilizar anticuerpos de este tipo para inhibir el desarrollo del cáncer de pulmón.

La presente invención proporciona, además, métodos para detectar el cáncer de pulmón, que comprende: (a) obtener una muestra biológica de un paciente; (b) poner en contacto la muestra con un primer y segundo cebadores de oligonucleótidos en una reacción en cadena de la polimerasa, siendo al menos uno de los cebadores de oligonucleótidos específico para una molécula de polinucleótido que codifica uno de los polipéptidos anteriores; y (c) detectar en la muestra una secuencia de polinucleótidos que se amplifica en presencia del primer y segundo cebadores de oligonucleótidos. En una realización preferida, al menos uno de los cebadores de oligonucleótidos comprende al menos aproximadamente 10 nucleótidos contiguos de una molécula de polinucleótido que incluye una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 160.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para detectar cáncer de pulmón en un paciente que comprende (a) poner en contacto una muestra biológica obtenida de un paciente con una sonda de oligonucleótido específica para una molécula de polinucleótido que codifica uno de los polipéptidos anteriores; y (c) detectar en la muestra una secuencia de polinucleótidos que se hibrida a la sonda de oligonucleótidos. Preferiblemente, la sonda de oligonucleótidos comprende al menos aproximadamente 15 nucleótidos contiguos de una molécula de polinucleótidos que tiene una secuencia parcial seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 160.

En aspectos relacionados, se proporcionan kits de diagnóstico que comprenden las sondas o cebadores de oligonucleótidos anteriores.

Todavía en un aspecto adicional, se describen métodos para el tratamiento del cáncer de pulmón en un paciente, comprendiendo los métodos obtener PBMC (siglas en inglés - células mononucleares de la sangre periférica) del paciente, incubar las PBMC con un polipéptido de la presente invención (o un polinucleótido que codifica un polipéptido de este tipo) para proporcionar células T incubadas y administrar las células T incubadas al paciente. La presente invención proporciona adicionalmente métodos para el tratamiento del cáncer de pulmón, que comprende incubar células presentadoras de antígeno con un polipéptido de la presente invención (o un polinucleótido que codifica un polipéptido de este tipo) para proporcionar células presentadoras de antígenos incubadas y administrar al paciente las células presentadoras de antígenos incubadas. En determinadas realizaciones, las células presentadoras de antígenos se seleccionan del grupo que consiste en células dendríticas y macrófagos. También se proporcionan composiciones para el tratamiento del cáncer de pulmón que comprenden células T o células presentadoras de antígenos que han sido incubadas con un polipéptido o polinucleótido de la presente invención. Estos y otros aspectos de la presente invención resultarán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

Tal como se ha señalado antes, la presente invención está dirigida, en general, a composiciones y a su uso en terapia y diagnóstico de cáncer de pulmón y a métodos para el diagnóstico del cáncer de pulmón. Las composiciones descritas en esta memoria incluyen polipéptidos, proteínas de fusión y moléculas de polinucleótidos. También incluidas dentro de la presente invención se encuentran moléculas (tales como un anticuerpo o fragmento del mismo) que se unen a los polipéptidos de la invención. A moléculas de este tipo se las alude en esta memoria como "agentes de unión".

En un aspecto, la presente invención describe polipéptidos que comprenden una porción inmunogénica de una proteína de tumor pulmonar humana, en donde la proteína de tumor pulmonar incluye una secuencia de aminoácidos codificada por una molécula de polinucleótidos que incluye una secuencia seleccionada del grupo que consiste en (a) la secuencia de nucleótidos citada en SEQ ID NO: 160, (b) los complementos de dichas secuencias de nucleótidos. Tal como se utiliza en esta memoria, el término "polipéptido" abarca cadenas de aminoácidos de cualquier longitud, incluidas proteínas de longitud completa, en donde los residuos aminoácidos están enlazados por enlaces péptido covalentes. Así, un polipéptido que comprende una porción de una de las proteínas de tumor pulmonar anteriores puede consistir en su totalidad en la porción, o la porción puede estar presente dentro de un polipéptido mayor que

contiene secuencias adicionales. Las secuencias adicionales se pueden derivar de la proteína nativa o pueden ser heterólogas, y secuencias de este tipo pueden (pero no necesitan) ser inmunorreactivas y/o antigénicas. Tal como se detalla en lo que sigue, polipéptidos de este tipo pueden aislarse del tejido de tumor pulmonar o pueden prepararse por medios sintéticos o recombinantes.

5 Tal como se utiliza en esta memoria, una “porción inmunogénica” de una proteína de tumor pulmonar es una porción que es capaz de provocar una respuesta inmune en un paciente que padece cáncer de pulmón, y como tal se une a anticuerpos presentes dentro del suero de un paciente de cáncer de pulmón. Porciones inmunogénicas de este tipo comprenden, en general, al menos aproximadamente 5 residuos aminoácidos, más preferiblemente al menos aproximadamente 10 y, lo más preferiblemente, al menos aproximadamente 20 residuos aminoácidos. Porciones inmunogénicas de las proteínas descritas en esta memoria se pueden identificar en ensayos de unión a anticuerpos. Ensayos de este tipo pueden realizarse, en general, utilizando cualesquiera de una diversidad de medios conocidos por un experto ordinario en la técnica tal como se describe, por ejemplo, en Harlow y Lane. *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1988. Por ejemplo, un polipéptido puede ser inmovilizado sobre un soporte sólido (tal como se describe más abajo) y puede ser puesto en contacto con sueros de pacientes para permitir la unión de anticuerpos dentro de los sueros al polipéptido inmovilizado. A continuación, los sueros no ligados pueden ser retirados y los anticuerpos unidos pueden ser detectados, utilizando por ejemplo, Proteína A marcada con ¹²⁵I. Alternativamente, se puede utilizar un polipéptido para generar anticuerpos monoclonales y policlonales para uso en la detección del polipéptido en la sangre u otros fluidos de pacientes de cáncer de pulmón. Métodos para preparar e identificar porciones inmunogénicas de antígenos de secuencia conocida son bien conocidos en la técnica e incluyen los resúmenes en Paul, *Fundamental Immunology* 3ª ed. Raven Press, 1993, págs 243-247.

El término “polinucleótido(s)”, tal como se utiliza en esta memoria, significa un polímero de cadena sencilla o doble de bases desoxiribonucleótido o ribonucleótido, e incluye ADN y correspondientes moléculas de ARNm, incluidas moléculas de ARNhn y ARNm, cadenas tanto sentido como anti-sentido, y comprende ADNc, ADN genómico y ADN recombinante, así como polinucleótidos total o parcialmente sintetizados. Una molécula de ARNhn contiene intrones y corresponde a una molécula de ADN de una manera generalmente de uno a uno. Una molécula de ARNm corresponde a una molécula de ARNhn y ADN de la que se han escindido los intrones. Un polinucleótido puede consistir en un gen completo o en cualquier porción del mismo. Polinucleótidos anti-sentido operativos pueden comprender un fragmento del correspondiente polinucleótido y, por lo tanto, la definición de “polinucleótido” incluye todos los fragmentos anti-sentido operativos de este tipo.

Las composiciones y métodos de la presente invención abarcan también variantes de los polipéptidos y polinucleótidos anteriores. Una “variante” de polipéptido, tal como se utiliza en esta memoria, es un polipéptido que difiere del polipéptido citado únicamente en sustituciones y/o modificaciones conservativas, de modo que se conservan las propiedades terapéuticas, antigénicas y/o inmunogénicas del polipéptido. En una realización preferida, polipéptidos variantes difieren de una secuencia identificada por sustitución, delección o adición de cinco aminoácidos o menos. Variantes de este tipo pueden ser identificadas, en general, modificando una de las secuencias de polipéptidos anteriores y evaluando las propiedades antigénicas del polipéptido modificado utilizando, por ejemplo, los procesos representativos descritos en esta memoria. Variantes de polipéptidos exhiben preferiblemente al menos aproximadamente 70%, más preferiblemente al menos aproximadamente el 90%, y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 95% de identidad (determinada según se describe más abajo) con respecto a los polipéptidos identificados.

Tal como se utiliza en esta memoria, una “sustitución conservativa” es una en la que un aminoácido está sustituido por otro aminoácido que tiene propiedades similares, de modo que un experto en la técnica de la Química de los Péptidos esperaría que la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del polipéptido permanezca sustancialmente sin variar. En general, los siguientes grupos de aminoácidos representan cambios conservativos: (1) ala, pro, gly, glu, asp, gln, asn, ser, thr; (2) cys, ser, tyr, thr; (3) val, ile, leu, met, ala, phe; (4) lys, arg, his; y (5) phe, tyr, trp, his.

Variantes pueden contener también o, alternativamente, otras modificaciones, incluidas la delección o adición de aminoácidos que tengan una influencia mínima sobre las propiedades antigénicas, la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del polipéptido. Por ejemplo, un polipéptido puede estar conjugado a una secuencia señal (o conductora) en el extremo N-terminal de la proteína, que dirige co-traducción o post-traducción la transferencia de la proteína. El polipéptido también se puede conjugar a un enlazador u otra secuencia para facilitar la síntesis, purificación o identificación del polipéptido (por ejemplo poli-His), o para reforzar la unión del polipéptido a un soporte sólido. Por ejemplo, un polipéptido puede conjugarse a una región Fc de inmunoglobulina.

Una “variante” de nucleótido es una secuencia que difiere de la secuencia de nucleótidos citada al tener una o más delecciones, sustituciones o adiciones de nucleótidos. Modificaciones de este tipo se pueden fácilmente introducir utilizando técnicas de mutagénesis estándares tales como mutagénesis dirigida al oligonucleótido y específica para el sitio, según se enseña, por ejemplo, por Adelman *et al.* (*DNA*, 2:183, 1983). Variantes de nucleótidos pueden ser variantes alélicas que se producen de forma natural o variantes que se producen de forma no natural. Secuencias de nucleótidos variantes exhiben preferiblemente al menos aproximadamente 70%, más preferiblemente al menos aproximadamente 80% y, lo más preferiblemente, al menos 90% de identidad (determinada según se describe más abajo) con respecto a la secuencia citada.

Los antígenos proporcionados por la presente invención incluyen variantes que son codificadas por secuencias de polinucleótidos que son esencialmente homólogas a una o más de las secuencias de polinucleótidos específicamente

citadas en esta memoria. "Homología sustancial", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a secuencias de polinucleótidos que son capaces de hibridarse bajo condiciones moderadamente estrictas. Condiciones moderadamente estrictas adecuadas incluyen un prelavado en una solución de 5X SSC, SDS al 0,5%, EDTA 1,0 mM (pH 8,0); hibridación a 50°C-65°C, 5X SSC, durante una noche, o en el caso de una homología entre especies cruzadas, a 45°C con 0,5X SSC; seguido de lavado dos veces a 65°C durante 20 minutos, cada vez con 2X, 0,5X y 0,2X SSC que contiene SDS al 0,1%. Secuencias de polinucleótidos hibridantes de este tipo se encuentran también dentro del alcance de esta invención, al igual que secuencias de nucleótidos que, debido a la degeneración del código, codifican un polipéptido inmunogénico que es codificado por una secuencia de polinucleótidos hibridante.

Dos secuencias de nucleótidos o polipéptidos se dice que son "idénticas" si la secuencia de nucleótidos o residuos aminoácidos en las dos secuencias es la misma cuando se alinean para una correspondencia máxima tal como se describe más abajo. Comparaciones entre dos secuencias se realizan típicamente al comparar las secuencias a lo largo de una ventana de comparación para identificar y comparar regiones locales de similitud de la secuencia. Una "ventana de comparación", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un segmento de al menos aproximadamente 20 posiciones contiguas, habitualmente 30 a aproximadamente 75, 40 a aproximadamente 50, en las que una secuencia puede ser comparada con una secuencia de referencia del mismo número de posiciones contiguas después de que las dos secuencias están óptimamente alineadas.

La alineación óptima de las secuencias para la comparación puede realizarse utilizando el programa Megalign en la serie de software bioinformático Lasergene (DNASTAR, Inc., Madison, WI), utilizando parámetros por defecto. Este programa incorpora varios esquemas de alineación descritos en las siguientes referencias: Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships, en Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, supl. 3, págs. 345-358; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenesis págs. 626-645 *Methods in Enzymology* vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. y Sharp, P.M. (1989) Fast and sensitive multiple sequence alignments on a microcomputer CABIOS 5: 151-153; Myers, E. W. y Muller W. (1988) Optimal alignments in linear space CABIOS 4:11-17; Robinson, E.D. (1971) *Comb. Theor* 11:105; Santou, N. Nes, M. (1987) The neighbor joining method. A new method for reconstructing phylogenetic trees *Mol. Biol. Evol.* 4:406-425; Sneath, P.H.A. y Sokal, R.R. (1973) *Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy*, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W.J. y Lipman, D.J. (1983) Rapid similarity searches of nucleic acid and protein data banks *Proc. Natl. Acad., Sci. USA.* 80:726-730.

Preferiblemente, el "porcentaje de identidad de la secuencia" se determina comparando dos secuencias óptimamente alineadas a lo largo de una ventana de comparación de al menos 20 posiciones, en donde la porción de la secuencia de polinucleótidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones o deleciones (es decir huecos) de 20 por ciento o menos, habitualmente 5 a 15 por ciento, ó 10 a 12 por ciento, en comparación con las secuencias de referencia (que no comprenden adiciones ni deleciones) para una alineación óptima de las dos secuencias. El porcentaje se calcula determinando el número de posiciones en las que las bases de ácidos nucleicos o el residuo de aminoácido idénticos se produce en las dos secuencias para proporcionar el número de posiciones apareadas, dividiendo el número de posiciones apareadas 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 proporcionar el porcentaje de identidad de la secuencia.

También se incluye en el alcance de la presente invención alelos de los genes que codifican la secuencia de nucleótidos citadas en esta memoria. Tal como se utiliza en esta memoria, un "alelo" o "secuencia alélica" es una forma alternativa del gen que puede resultar de al menos una mutación en la secuencia de ácidos nucleicos. Los alelos pueden dar como resultados ARNm's o polipéptidos alterados, cuya estructura o función puede o no estar alterada. Cualquier gen dado puede tener ninguna, una o muchas formas alélicas. Cambios mutacionales comunes que dan origen a alelos se atribuyen generalmente a deleciones, adiciones o sustituciones naturales de nucleótidos. Cada uno de estos tipos de cambios pueden producirse solos o en combinación con los otros, una o más veces en una secuencia dada.

Para polipéptidos del tumor pulmonar con propiedades inmunorreactivas, las variantes se pueden identificar, alternativamente, modificando la secuencia de aminoácidos de uno de los polipéptidos anteriores, y evaluando la inmunorreactividad en el polipéptido modificado. Para polipéptidos del tumor pulmonar útiles para la generación de agentes de unión diagnósticos, se puede identificar una variante evaluando un polipéptido modificado en cuanto a la capacidad de generar anticuerpos que detectan la presencia o ausencia de cáncer de pulmón. Secuencias modificadas de este tipo se pueden preparar y someter a ensayo utilizando, por ejemplo, los procedimientos representativos descritos en esta memoria.

Los polipéptidos del tumor pulmonar de la presente invención, y moléculas de polinucleótidos que codifican polipéptidos de este tipo se pueden aislar de tejido de tumor pulmonar utilizando cualquiera de una diversidad de métodos bien conocidos en la técnica. Secuencias de polinucleótidos que corresponden a un gen (o una porción del mismo) que codifican una de las proteínas del tumor pulmonar de la invención se pueden aislar de una genoteca de ADNc del tumor pulmonar utilizando una técnica de sustracción según se describe en detalle más abajo. Ejemplos de secuencias de polinucleótidos de este tipo se proporcionan en SEQ ID NO: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 y 171. Secuencias de polinucleótidos parciales, así obtenidas, se pueden utilizar para diseñar cebadores de oligonucleótidos en cuanto a la amplificación de secuencias de polinucleótidos de longitud completa a partir de una genoteca de ADN genómico humano o a partir de una genoteca de ADNc de tumor pulmonar en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR - siglas en inglés), utilizando técnicas bien conocidas en la técnica (véase, por ejem-

plo, Mullis *et al.*, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 51:263, 1987; Erlich ed., *PCR Technology*, Stockton Press, NY, 1989). Para este enfoque, cebadores específicos para la secuencia se pueden diseñar en base a las secuencias de nucleótidos proporcionadas en esta memoria y se pueden adquirir o sintetizar.

- 5 Una porción amplificada se puede utilizar para aislar un gen de longitud completa a partir de una genoteca adecuada (por ejemplo una genoteca de ADNc de tumor pulmonar) utilizando técnicas bien conocidas. Dentro de técnicas de este tipo, una genoteca (ADNc o genómica) se rastrea utilizando una o más sondas o cebadores de polinucleótidos adecuados para la amplificación. Preferiblemente, una genoteca se selecciona en cuanto al tamaño para que incluya moléculas mayores. Genotecas cebadas aleatoriamente también se pueden preferir para identificar regiones de genes
10 5' y situadas más arriba. Se prefieren genotecas genómicas para obtener intrones y prolongar secuencias 5'.

Para las técnicas de hibridación, una secuencia parcial se puede marcar (por ejemplo mediante traslación de incisión o marcaje en el extremo con ³²P) utilizando técnicas bien conocidas. Después, una genoteca bacteriana o bacteriófaga se rastrea hibridando filtros que contienen colonias bacterianas desnaturalizadas (o céspedes que contienen halos de fagos) con la sonda marcada (véase Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989). Colonias o halos hibridantes se seleccionan y expanden, y el ADN se aísla para el análisis adicional. Clones de ADNc se pueden analizar para determinar la cantidad de secuencia adicional, por ejemplo mediante PCR, utilizando un cebador procedente de la secuencia parcial y un cebador procedente del vector. Mapas de restricción y secuencias parciales se pueden generar para identificar uno o más clones solapantes. La
15 secuencia completa se puede luego determinar utilizando técnicas estándares que pueden implicar generar una serie de clones de delección. Las secuencias solapantes resultantes se reúnen luego en una única secuencia contigua. Una molécula de ADNc de longitud completa se puede generar ligando fragmentos adecuados, utilizando técnicas bien conocidas.

25 Alternativamente, existen numerosas técnicas de amplificación para obtener una secuencia codificadora de longitud completa a partir de una secuencia de ADNc parcial. Dentro de técnicas de este tipo, la amplificación se realiza generalmente a través de PCR. Cualquiera de una diversidad de kits comercialmente disponibles se puede utilizar para efectuar la etapa de amplificación. Los cebadores se pueden diseñar utilizando técnicas bien conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Mullis *et al.*, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 51:263, 1987; Erlich ed., *PCR Technology*, Stockton Press, NY, 1989) y también se puede emplear software bien conocido en la técnica. Los cebadores tienen preferiblemente una longitud de 22-30 nucleótidos, con un contenido en GC de al menos 50% y se reasocian a la secuencia diana a temperaturas de aproximadamente 68°C a 72°C. La región amplificada se puede secuenciar tal como se describe antes y secuencias solapantes se pueden reunir en una secuencia contigua.

35 Una técnica de amplificación de este tipo es PCR inversa (véase Triglia *et al.*, *Nucl. Acids Res.* 16:8186, 1988) que utiliza enzimas de restricción para generar un fragmento en la región conocida del gen. A continuación, el fragmento se circulariza mediante ligamiento intramolecular y se utiliza como un molde para la PCR con cebadores divergentes derivados de la región conocida. Dentro de un enfoque alternativo, secuencias adyacentes a una secuencia parcial se pueden recuperar mediante amplificación con un cebador a una secuencia de enlazador y un cebador específico a una
40 región conocida. Las secuencias amplificadas se someten típicamente a una segunda ronda de amplificación con el mismo cebador del enlazador y un segundo cebador específico para la región conocida. Una variación de este proceso, que emplea dos cebadores que inician la extensión en direcciones opuestas a partir de la secuencia conocida, se describe en el documento WO 96/38591. Técnicas adicionales incluyen PCR de captura (Lagerstrom *et al.*, *PCR Methods Applic.* 1:111-19, 1991) y PCR caminante (Parker *et al.*, *Nucl. Acids. Res.* 19:3055-60, 1991). La amplificación mediada por transcripción, o TMA (siglas en inglés), es otro método que puede utilizarse para la amplificación de ADN, ARNr o ARNm según se describe en la patente n° PCT/US91/03184. Este método autocatalítico e isotérmico no basado en PCR utiliza dos cebadores y dos enzimas: ARN polimerasa y transcriptasa inversa. Un cebador contiene una secuencia de promotor para la ARN polimerasa. En la primera amplificación, el promotor-cebador se hibrida al ARNr diana en un sitio definido. La transcriptasa inversa crea una copia de ADN del ARNr diana mediante extensión desde el extremo 3' del promotor-cebador. El ARN en el complejo resultante se degrada, y un segundo cebador se une a la copia de ADN. Una nueva cadena de ADN se sintetiza a partir del extremo del cebador mediante transcriptasa inversa, creando ADN de doble cadena. La ARN polimerasa reconoce la secuencia de promotor en el molde de ADN e inicia la transcripción. Cada uno de los amplicones de ARN recién sintetizados vuelve a entrar en el proceso de TMA y sirve como molde para una nueva ronda de replicación que conduce a la expansión exponencial del amplicón de
50 ARN. También se pueden emplear otros métodos que emplean la amplificación para obtener una secuencia de ADNc de longitud completa.

En determinados casos, es posible obtener una secuencia de ADNc de longitud completa mediante el análisis de secuencias proporcionadas en una base de datos de etiqueta de secuencia expresada (EST- siglas en inglés), tal como la disponible de GenBank. Investigaciones de ESTs solapantes se pueden realizar en general utilizando programas bien conocidos (por ejemplo investigaciones NCBI BLAST) y ESTs de este tipo se pueden utilizar para generar una secuencia de longitud completa contigua.

Una vez que se ha obtenido una secuencia de polinucleótidos que codifica un polipéptido, el polipéptido se puede producir de modo recombinante insertando la secuencia de polinucleótidos en un vector de expresión y expresando el polipéptido en un hospedante apropiado. Para expresar polipéptidos recombinantes de esta invención se puede emplear cualquiera de una diversidad de vectores de expresión conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. La expresión se puede conseguir en una célula hospedante apropiada que ha sido transformada o transfectada con un
65

vector de expresión que contiene una molécula de polinucleótido que codifica el polipéptido recombinante. Células hospedantes adecuadas incluyen células de procariotas, levaduras, insectos y eucarióticas superiores. Preferiblemente, las células hospedantes empleadas son *E. coli*, levadura o una línea de células de mamíferos tal como células COS o CHO. Las secuencias de polinucleótidos expresadas de esta manera pueden codificar polipéptidos que aparecen de forma natural, porciones de polipéptidos que aparecen de forma no natural u otras variantes de los mismos. Sobrenadantes de sistemas de hospedante/vector adecuados que segreguen el polipéptido recombinante se pueden concentrar primeramente utilizando un filtro comercialmente disponible. A continuación, el concentrado se puede aplicar a una matriz de purificación adecuada, tal como una matriz de afinidad o una resina de intercambio de iones. Finalmente, se pueden emplear una o más etapas de HPLC de fase inversa para purificar adicionalmente el polipéptido recombinante.

Los polipéptidos del tumor pulmonar descritos en esta memoria también se pueden generar por medios sintéticos. En particular, polipéptidos sintéticos con menos de aproximadamente 100 aminoácidos y, generalmente, menos de aproximadamente 50 aminoácidos se pueden generar utilizando técnicas bien conocidas por los expertos ordinarios en la técnica. Por ejemplo, polipéptidos de este tipo se pueden sintetizar utilizando cualquiera de las técnicas en fase sólida comercialmente disponibles, tal como el método de síntesis en fase sólida de Merrifield, en el que aminoácidos se añaden secuencialmente a una cadena de aminoácidos en crecimiento (véase, por ejemplo, Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149-2146, 1963). El equipo para la síntesis automatizada de polipéptidos está comercialmente disponible de suministradores tales como Perkin Elmer/Applied BioSystems Division (Foster City, CA), y se puede hacer funcionar de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Además, antígenos del tumor pulmonar se pueden identificar mediante clonación de la expresión de células T. Una fuente de células T específicas para tumores procede de tumores quirúrgicamente escindidos de pacientes humanos. En un método para aislar y caracterizar células T específicas para tumores, el tumor escindido es desmenuzado y digerido enzimáticamente durante varias horas para liberar células tumorales y linfocitos infiltrantes (células T infiltrantes de tumores o TILs - siglas en inglés). Las células se lavan en tampón HBSS y se hacen pasar sobre un gradiente discontinuo de Ficoll (100%/75%/HBSS) para separar células tumorales y linfocitos de células no viables. Se recolectan dos bandas de las interfases; la banda superior en la interfase de 75%/HBSS contiene predominantemente células tumorales, mientras que la banda inferior en la interfase 100%/75%/HBSS contiene una mayoría de linfocitos. Las TILs se expanden en cultivo mediante técnicas bien conocidas en la técnica, pero preferiblemente en medios de cultivo suplementados con 10 ng/ml de IL-7 y 100 U/ml de IL-2 o, alternativamente, se cultivan y expanden en placas de cultivo tisular que han sido pre-adsorbidas con anticuerpo monoclonal anti-CD3 (OKT3). Los cultivos de TIL resultantes se analizan mediante FACS para confirmar que la gran mayoría son células T CD8+ (> 90% de la población introducida).

Además, las células tumorales son también expandidas en cultivo utilizando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica para establecer una línea de células tumorales que posteriormente se confirma que son células de carcinoma de pulmón mediante análisis inmunohistoquímico. La línea de células tumorales se transduce con un vector retroviral para expresar CD80 humana. La línea de células tumorales se caracteriza adicionalmente mediante análisis FACS para confirmar los fuertes niveles de expresión de CD80, moléculas MHC clase I y II.

La especificidad de las líneas TIL para el tumor pulmonar se confirma mediante análisis de liberación de INF- γ y/o TNF- α citocina. Por ejemplo, células TIL procedentes de cultivos del día 21 se co-cultivan con células tumorales autólogas o alogénicas, LCL inmortalizado con EBV, o líneas de células testigo Daudi y K582, y el sobrenadante del cultivo se vigila mediante ELISA en cuanto a la presencia de citocinas. La expresión de estas citocinas específicas en presencia de células tumorales o testigo negativas indica si las líneas TIL son específicas para el tumor y reconocen en potencia el antígeno tumoral presentado por las moléculas MHC autólogas.

Las líneas TIL específicas para el tumor caracterizadas se pueden expandir y clonar por métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, las líneas TIL se pueden expandir a números adecuados para la clonación por expresión de células T utilizando anticuerpo anti-CD3 soluble en cultivo con LCLs transformadas con EBV e irradiadas y células alimentadores PBL en presencia de 20 U/ml de IL-2. Clones procedentes de las líneas de TIL expandidas se pueden generar mediante técnicas de dilución limitante convencionales. En particular, células TIL se siembran a razón de 0,5 células/pocillo en una placa de fondo en U de 96 pocillos y se estimulan con células tumorales autólogas transducidas con CD-80, LCL transformada con EBV y células alimentadoras PBL en presencia de 50 U/ml de IL-2. Estos clones se pueden analizar adicionalmente en cuanto a la especificidad del tumor mediante microcitotoxicidad con ^{51}Cr y bioanálisis de IFN- γ . Adicionalmente, el elemento de restricción MHC reconocido por los clones TIL se puede determinar mediante estudios de bloqueo del anticuerpo bien conocidos en la técnica.

Las líneas o clones CTL descritos anteriormente se pueden emplear para identificar antígenos específicos para tumores. Por ejemplo, fibroblastos autólogos o LCL procedentes de un paciente se pueden transfectar o transducir con fragmentos de polinucleótidos derivados de una genoteca de ADNc del tumor pulmonar para generar células diana que expresan polipéptidos tumorales. Las células diana que expresan polipéptidos tumorales en el contexto de MHC serán reconocidas por la línea o clon CTL, dando como resultado una activación de células T que puede ser vigilada mediante análisis de detección de citocinas. El gen tumoral que es expresado por la célula diana y es reconocido por CTL específico para tumores se aísla después mediante técnicas descritas anteriormente. En general, independientemente del método de preparación, los polipéptidos descritos en esta memoria se preparan de una forma aislada y esencialmente pura (es decir, los polipéptidos son homogéneos según se determina por la composición de aminoácidos y el análisis de la secuencia primaria). Preferiblemente, los polipéptidos tienen una pureza de al menos aproximadamente 90%, más preferiblemente de al menos aproximadamente 95% y, lo más preferiblemente una pureza

de al menos aproximadamente 99%. En determinadas realizaciones preferidas, descritas con mayor detalle más abajo, los polipéptidos esencialmente puros se incorporan en composiciones farmacéuticas o vacunas para uso en uno o más de los métodos descritos en esta memoria.

5 En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona proteínas de fusión que comprenden un primer y un segundo polipéptido de la invención o, alternativamente, un polipéptido de la presente invención y un antígeno del tumor pulmonar conocido, junto con variantes de proteínas de fusión de este tipo. Las proteínas de fusión de la presente invención pueden (pero no necesitan) incluir un péptido enlazador entre el primer y el segundo polipéptidos.

10 Una secuencia de polinucleótidos que codifica una proteína de fusión de la presente invención se construye utilizando técnicas de ADN recombinante conocidas para ensamblar secuencias de polinucleótidos separadas que codifican el primer y el segundo polipéptidos en un vector de expresión apropiado. El extremo 3' de una secuencia de ADN que codifica el primer polipéptido se liga, con o sin un enlazador peptídico, al extremo 5' de una secuencia de ADN que codifica el segundo polipéptido, de modo que los marcos de lectura de las secuencias se encuentran en fase para permitir la traducción de ARNm de las dos secuencias de ADN en una sola proteína de fusión que conserva la actividad biológica tanto del primero como del segundo polipéptidos.

Una secuencia del enlazador peptídico se puede emplear para separar el primero y el segundo polipéptidos una distancia suficiente para asegurar que cada polipéptidos se pliegue en sus estructuras secundaria y terciaria. Una secuencia de enlazador peptídico de este tipo se incorpora en la proteína de fusión utilizando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica. Secuencias de enlazador peptídico adecuadas se pueden elegir en base a los siguientes factores: (1) su capacidad de adoptar una conformación extendida flexible; (2) su incapacidad de adoptar una estructura secundaria que podría interactuar con epítomos funcionales en los primero y segundo polipéptidos; y (3) la carencia de residuos hidrófobos o cargados que pudieran reaccionar con los epítomos funcionales del polipéptido. Secuencias de enlazador peptídico preferidas contienen residuos Gly, Asn y Ser. Otros aminoácidos casi neutros, tales como Thr y Ala, también se pueden utilizar en la secuencia del enlazador. Secuencias de aminoácidos que se pueden emplear útilmente como enlazadores incluyen las descritas en Maratea *et al.*, Gene 40:39-46, 1985; Murphy *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 83:8258-8262, 1986; patente de EE.UU. n° 4.935.233 y patente de EE.UU. n° 4.715.180. La secuencia de enlazador pueden tener una longitud de 1 a aproximadamente 50 aminoácidos. No se requieren secuencias peptídicas cuando el primer y el segundo polipéptidos no tienen regiones de aminoácidos N-terminales no esenciales que pueden utilizarse para separar los dominios funcionales y prevenir una interferencia estérica.

Las secuencias de polinucleótidos ligadas están operativamente enlazadas a elementos reguladores de la transcripción o traducción. Los elementos reguladores responsables de la expresión del polinucleótido están situados únicamente en 5' con respecto a la secuencia de ADN que codifica los primeros polipéptidos. De manera similar, codones de terminación que requieren señales de terminación de la traducción y de terminación de la transcripción, están solamente presentes en la posición 3' con respecto a la secuencia de ADN que codifica el segundo polipéptido.

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

Polipéptidos de la presente invención que comprenden una porción inmunogénica de una proteína del tumor pulmonar se pueden generalmente utilizar para la terapia del cáncer de pulmón, en donde el polipéptido estimula la respuesta inmune propia del paciente hacia las células de tumor pulmonar. La presente invención proporciona, así, métodos para utilizar uno o más de los compuestos descritos en esta memoria (que pueden ser polipéptidos, moléculas de polinucleótidos o proteínas de fusión) para la inmunoterapia del cáncer de pulmón en un paciente. Tal como se utiliza en esta memoria, un "paciente" se refiere a cualquier animal homeotermo, preferiblemente un ser humano. Un paciente puede verse afectado por la enfermedad o puede estar exento de una enfermedad detectable. Por consiguiente, los compuestos descritos en esta memoria se pueden utilizar para tratar el cáncer de pulmón o para inhibir el desarrollo del cáncer de pulmón. Los compuestos se administran preferiblemente ya sea antes o después de la extirpación quirúrgica de tumores primarios y/o del tratamiento mediante la administración de radioterapia y fármacos quimioterapéuticos convencionales.

En estos aspectos, el polipéptido de la invención está generalmente presente dentro de una composición farmacéutica o una vacuna. Composiciones farmacéuticas pueden comprender uno o más polipéptidos, cada uno de los cuales puede contener una o más de las secuencias anteriores (o variantes de las mismas) y un vehículo fisiológicamente aceptable. Las vacunas pueden comprender uno o más de este tipo de polipéptidos y un reforzador de la respuesta inmune no específico, en donde el reforzador de la respuesta inmune no específico es capaz de provocar o reforzar una respuesta inmune a un antígeno exógeno. Ejemplos de reforzadores de la respuesta inmune no específicos incluyen adyuvantes, microesferas biodegradables (por ejemplo galactida poliláctica) y liposomas (en los que se incorpora el polipéptido). Composiciones farmacéuticas y vacunas también pueden contener otros epítomos de antígenos del tumor pulmonar, ya sea incorporados en una proteína de fusión según se describe antes (es decir un sólo polipéptido que contiene múltiples epítomos) o presentes dentro de un polipéptido separado.

Alternativamente, una composición farmacéutica o vacuna puede contener un polinucleótido que codifica uno o más de los polipéptidos y/o proteínas de fusión anteriores, de modo que el polipéptido se genera *in situ*. En composicio-

nes farmacéuticas y vacunas de este tipo, el polinucleótido puede estar presente dentro de cualquiera de una diversidad de sistemas de suministro conocidos por los expertos ordinarios en la técnica, incluidos sistemas de expresión de ácidos nucleicos, bacterias y sistemas de expresión virales. Sistemas de expresión de ácidos nucleicos apropiados contienen las secuencias de polinucleótidos necesarias para la expresión en el paciente (tal como un promotor adecuado).

5 Sistemas de suministro bacteriano implican la administración de una bacteria (tal como *Bacillus-Calmette-Guerrin*) que expresa un epítipo de un antígeno celular pulmonar sobre su superficie de la célula. En una realización preferida, los polinucleótidos pueden introducirse utilizando un sistema de expresión viral (por ejemplo vacunal u otros virus de la viruela, retrovirus o adenovirus) que puede implicar el uso de un virus no patógeno (defectuoso), competente para la replicación. Sistemas adecuados se describen, por ejemplo en Fisher-Hoch *et al.*, *PNAS* 86:317-321, 1989; Flexner

10 *et al Ann N.Y. Acad. Sci.* 569: 86-103, 1989; Flexner *et al.*, *Vaccine* 8:17-21, 1990; patentes de EE.UU. n°s 4.603.112, 4.769.330 y 5.017.487; documento WO 89/01973; patente de EE.UU. n° 4.777.127; GB 2.200.651; EP 0.345.242; documento WO 91/02805; Berkner, *Biotechniques* 6:616-627, 1988; Rosenfeld *et al.*, *Science* 252:431-434, 1991; Kolls *et al.*, *PNAS* 91:215-219, 1994; Kass-Eisler *et al.*, *PNAS* 90:11498-11502, 1993; Guzman *et al.*, *Circulation* 88:2838-2848, 1993; y Guzman *et al.*, *Cir. Res.* 73:1202-1207, 1993. Técnicas para incorporar polipéptidos en sistemas de ex-

15 presión de este tipo son bien conocidas para los expertos ordinarios en la técnica. Los polinucleótidos también pueden estar “desnudos” según se describe, por ejemplo, en la solicitud PCT publicada WO 90/11092, y Ulmer *et al.*, *Science* 259:1745-1749, 1993, revisado por Cohen, *Science* 259:1691-1692, 1993. La absorción de polinucleótidos desnudos se puede incrementar vistiendo los polinucleótidos sobre perlas biodegradables que son transportadas eficazmente al interior de las células.

20 Las vías y la frecuencia de administración, así como la dosificación, variarán de un individuo a otro y pueden ser paralelas a las que actualmente se utilizan en la inmunoterapia de otras enfermedades. En general, las composiciones farmacéuticas y vacunas se pueden administrar mediante inyección (por ejemplo intracutánea, intramuscular, intravenosa o subcutánea), por vía intranasal (por ejemplo mediante aspiración) o por vía oral. Entre 1 y 10 dosis se pueden

25 administrar a lo largo de un período de 3-24 semanas. Preferiblemente, se administran 4 dosis a un intervalo de 3 meses y después de ello se pueden dar periódicamente administraciones de refuerzo. Protocolos alternativos pueden ser apropiados para pacientes individuales. Una dosis adecuada es una cantidad de polipéptido o polinucleótido que es eficaz para hacer surgir una respuesta inmune (celular y/o humoral) contra células del tumor pulmonar en un paciente tratado. Una respuesta inmune adecuada se encuentra al menos 10-50% por encima del nivel basal (es decir no

30 tratado). En general, la cantidad de polipéptido presente en una dosis (o producida *in situ* por la o las moléculas de polinucleótidos en una dosis) oscila entre aproximadamente 1 pg y aproximadamente 100 mg por kg de hospedante, típicamente de aproximadamente 10 pg a aproximadamente 1 mg y, preferiblemente, de aproximadamente 100 pg a aproximadamente 1 μ g. Tamaños de dosis adecuados variarán con el tamaño del paciente, pero típicamente oscilarán entre aproximadamente 0,01 mL y aproximadamente 5 mL.

35 Mientras que cualquier vehículo adecuado conocido por los expertos ordinarios en la técnica se puede emplear en las composiciones farmacéuticas de esta invención, el tipo de vehículo variará en función del modo de administración. Para la administración por vía parenteral, tal como inyección subcutánea, el vehículo comprende preferiblemente agua, solución salina, alcohol, un lípido, una cera y/o un tampón. Para la administración por vía oral, se puede emplear

40 cualquiera de los vehículos anteriores o un soporte sólido, tal como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y/o carbonato de magnesio. También se pueden emplear microesferas biodegradables (por ejemplo glicolida poliláctica) como vehículos para las composiciones farmacéuticas de esta invención. Microesferas biodegradables adecuadas se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n°s 4.897.268 y 5.075.109.

45 En las vacunas de esta invención se puede emplear cualquiera de una diversidad de reforzadores de la respuesta inmune. Por ejemplo, puede incluirse un adyuvante. La mayoría de los adyuvantes contienen una sustancia diseñada para proteger el antígeno frente a un rápido catabolismo, tal como hidróxido de aluminio o aceite mineral, y un estimulador no específico de la respuesta inmune, tal como lípido A, *Bordella pertussis* o *Mycobacterium tuberculosis*.

50 Adyuvantes de este tipo están comercialmente disponibles tales como, por ejemplo, adyuvante incompleto de Freund y adyuvante completo de Freund (Difco Laboratories, Detroit, MI) y Merck Adyuvant 65 (Merck and Company, Inc., Rahway, NJ). Polipéptidos y polinucleótidos descritos en esta memoria también se pueden emplear en la inmunoterapia adoptiva para el tratamiento del cáncer. La inmunoterapia adoptiva puede ser clasificada ampliamente en una inmunoterapia activa o pasiva. En la inmunoterapia activa, el tratamiento se basa en la estimulación *in vivo* del sistema

55 inmune del hospedante endógeno para reaccionar contra tumores con la administración de agentes modificadores de la respuesta inmune (por ejemplo vacunas contra tumores, adyuvantes bacterianos y/o citocinas).

En la inmunoterapia pasiva, el tratamiento implica el suministro de reactivos biológicos con una reactividad tumor-inmune establecida (tal como células efectoras o anticuerpos) que pueden mediar directa o indirectamente en efectos

60 antitumorales y que no dependen necesariamente de un sistema inmune de hospedante intacto. Ejemplos de células efectoras incluyen linfocitos T (por ejemplo, linfocitos T CD8+ citotóxicos, células helper T CD4+, linfocitos T gamma/delta, linfocitos infiltrantes de tumores), células exterminadoras (tales como células exterminadoras naturales, células exterminadoras activadas por linfocina), células B o células presentadoras de antígenos (tales como células dendríticas y macrófagos) que expresan los antígenos descritos. Los polipéptidos descritos en esta memoria también se

65 pueden utilizar para generar anticuerpos o anticuerpos anti-idiotípicos (tal como en la patente de EE.UU. n° 4.918.164) para la inmunoterapia pasiva.

El método predominante de procurar números adecuados de células T para la inmunoterapia adoptiva consiste en desarrollar células T inmunes *in vitro*. Las condiciones del cultivo para expandir células T específicas para el antígeno sencillas a un número de varios billones con retención del reconocimiento del antígeno *in vivo* son bien conocidas en la técnica. Estas condiciones del cultivo *in vitro* utilizan típicamente una estimulación intermitente con antígeno, a menudo en presencia de citocinas, tal como IL-2, y células alimentadoras no divisoras. Tal como se señala antes, los polipéptidos inmunorreactivos descritos en esta memoria se pueden utilizar para expandir rápidamente cultivos de células T específicos para el antígeno con el fin de generar un número suficiente de células para la inmunoterapia. En particular, células presentadoras de antígenos tales como células dendríticas, macrófagos, monocitos, fibroblastos o células B, se pueden pulsar con polipéptidos inmunorreactivos, o una secuencia o secuencias de polinucleótidos se pueden introducir en células presentadoras de antígenos utilizando una diversidad de técnicas convencionales bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, células presentadoras de antígenos se pueden transfectar o transducir con una secuencia de polipéptidos, en donde dicha secuencia contiene una región de promotor apropiada para aumentar la expresión y se pueden expresar como parte de un virus recombinante u otro sistema de expresión. Varios vectores virales se pueden utilizar para transducir una célula presentadora de antígenos que incluye virus de la varicela, virus vacuna y adenovirus; también, células presentadoras de antígenos se pueden transfectar con secuencias de polipéptidos descritas en esta memoria mediante una diversidad de medios que incluyen tecnología de la pistola de genes, suministro mediado por lípidos, electroporación, choque osmótico y mecanismos de suministro en partículas, dando como resultado niveles de expresión eficaces y aceptables, según se determina por un experto ordinario en la técnica. Para que las células T cultivadas sean eficaces en terapia, las células T cultivadas deben ser capaces de desarrollarse y de distribuirse ampliamente y de sobrevivir durante largo tiempo *in vivo*. Estudios han demostrado que células T cultivadas pueden ser inducidas a que se desarrollen *in vivo* y que sobrevivan durante un largo plazo en números sustanciales mediante estimulación repetida con antígeno suplementado con IL-2 (véase, por ejemplo, Cheever, M., *et al.* "Therapy With Cultured T Cells: Principles Revisited," *Immunological Reviews*, 157:177, 1997).

Los polipéptidos descritos en esta memoria también se pueden emplear para generar y/o aislar células T reactivas contra tumores que luego se pueden administrar al paciente. En una técnica, líneas de células y específicas para antígenos se pueden generar mediante inmunización *in vivo* con péptidos cortos que corresponden a porciones inmunogénicas de los polipéptidos descritos. Los clones de CD8+CTL específicos para antígenos, resultantes se pueden aislar del paciente, se pueden expandir utilizando técnicas de cultivo tisular convencionales y se pueden devolver al paciente.

Alternativamente, se pueden emplear péptidos correspondientes a porciones inmunogénicas de los polipéptidos para generar subconjuntos de células T reactivas contra tumores mediante estimulación selectiva *in vitro* y expansión de células T autólogas para proporcionar células T específicas para antígenos que pueden transferirse subsiguientemente al paciente según se describe, por ejemplo, por Chang *et al.*, (*Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 22(3), 213, 1996). Células del sistema inmune, tales como células T, se pueden aislar de la sangre periférica de un paciente utilizando un sistema de separación de células comercialmente disponible tal como el sistema de CellPro Incorporated (Bothell, WA) CEPRATE® (véase la patente de EE.UU. n° 5.240.856; patente de EE.UU. n° 5.215.926; documentos WO 89/06280; WO 91/16116 y WO 92/07243). Las células separadas se estimulan con uno o más de los polipéptidos inmunorreactivos contenidos dentro de un vehículo de suministro tal como una microesfera, para proporcionar células T específicas para antígenos. La población de células T específicas para antígenos tumorales se expande luego utilizando técnicas convencionales, y las células se administran de nuevo al paciente.

En otras realizaciones, receptores de células T y/o de anticuerpos específicos para los polipéptidos descritos en esta memoria se pueden clonar, expandir y transferir a otros vectores o células efectoras para uso en la inmunoterapia adoptiva. En particular, las células T se pueden transfectar con los genes apropiados para que expresen los dominios variables procedentes de anticuerpos monoclonales específicos para tumores en calidad de los elementos de reconocimiento extracelular y unir a las cadenas de señalización del receptor de células T, dando como resultado la activación de células T, lisis específica y liberación de citocinas. Esto permite que la célula T redirija su especificidad de una manera independiente de MHC. Véase, por ejemplo, Eshhar, Z., *Cancer Immunol Immunother*, 45(3-4):131-6, 1997 y Hwu, P., *et al.*, *Cancer Res*, 55(15):3369-73, 1995. Otra realización puede incluir la transfección de cadenas del receptor de células T alfa y beta específicas para antígenos tumorales en células T alternativas, tal como en Cole, DJ, *et al.*, *Cancer Res*, 55(4):748-52, 1995.

En una realización adicional, células dendríticas singeneicas o autólogas se pueden pulsar con péptidos correspondientes al menos a una porción inmunogénica de un polipéptido descrito en esta memoria. Las células dendríticas específicas para antígenos resultantes se pueden transferir a un paciente o emplear para estimular células T para proporcionar células T específicas para el antígeno que pueden, a su vez, ser administradas a un paciente. El uso de células dendríticas pulsadas con péptidos para generar células T específicas para antígenos y el subsiguiente uso de células T específicas para antígenos de este tipo para erradicar tumores en un modelo murínico ha sido demostrado por Cheever *et al.*, *Immunological Reviews* 157:177, 1997).

Además, vectores que expresan el polinucleótido descrito se pueden introducir en células germinales tomadas del paciente y se pueden propagar clonalmente *in vitro* para el trasplante autólogo de nuevo al mismo paciente.

Adicionalmente, vectores que expresan los polinucleótidos descritos se pueden introducir en las células germinales tomadas del paciente y propagar clonalmente *in vitro* para el trasplante autólogo de nuevo al mismo paciente. Polipéptidos y proteínas de fusión de la presente invención también se pueden utilizar, de manera alternativa, para generar

agentes de unión tales como anticuerpos o fragmentos de los mismos que son capaces de detectar tumores pulmonares humanos metastáticos. Agentes de unión de la presente invención pueden prepararse, en general, utilizando métodos conocidos por los expertos ordinarios en la técnica, que incluyen procesos representativos descritos en esta memoria. Los agentes de unión son capaces de diferenciar entre pacientes con y sin cáncer de pulmón, utilizando los análisis representativos descritos en esta memoria. En otras palabras, anticuerpos u otros agentes de unión desarrollados contra una proteína de tumor pulmonar, o una porción adecuada de las mismas, generará una señal que indica la presencia de cáncer de pulmón primario o metastático en al menos aproximadamente el 20% de pacientes que padecen la enfermedad, y generarán una señal negativa indicando la ausencia de la enfermedad en al menos aproximadamente el 90% de individuos sin cáncer de pulmón primario o metastático. Porciones adecuadas de proteínas de tumor pulmonar de este tipo son porciones que son capaces de generar un agente de unión que indica la presencia de cáncer de pulmón primario o metastático esencialmente en la totalidad (es decir al menos aproximadamente 80% y, de preferencia, al menos aproximadamente 90%) de los pacientes para los que se indica un cáncer de pulmón utilizando la proteína de longitud completa, y que indica la ausencia de cáncer de pulmón esencialmente en la totalidad de todas aquellas muestras que serían negativas cuando se someten a ensayo con la proteína de longitud completa. Los análisis representativos descritos más abajo, tales como el ensayo de sándwich de dos anticuerpos, pueden emplearse generalmente para evaluar la capacidad de un agente de unión para detectar tumores pulmonares humanos metastáticos.

La capacidad de un polipéptido preparado según se describe en esta memoria para generar anticuerpos capaces de detectar tumores pulmonares humanos primarios o metastáticos se puede evaluar generalmente desarrollando uno o más anticuerpos contra el polipéptido (utilizando, por ejemplo, un método representativo descrito en esta memoria) y determinando la capacidad de anticuerpos de este tipo para detectar dichos tumores en pacientes. Esta determinación se puede realizar sometiendo a ensayo muestras biológicas de pacientes con y sin cáncer de pulmón primario o metastático en cuanto a la presencia de un polipéptido que se une a los anticuerpos generados. Análisis de ensayo de este tipo se pueden realizar, por ejemplo, utilizando un proceso representativo descrito más abajo. Polipéptidos que generan anticuerpos capaces de detectar al menos un 20% de tumores pulmonares primarios o metastáticos mediante procedimientos de este tipo se consideran útiles en análisis para detectar tumores pulmonares humanos primarios o metastáticos. Anticuerpos específicos para polipéptidos se pueden utilizar solos o en combinación para mejorar la sensibilidad.

Polipéptidos capaces de detectar tumores pulmonares humanos primarios o metastáticos se pueden utilizar como marcadores para diagnosticar cáncer de pulmón o para vigilar el progreso de la enfermedad en pacientes. En una realización, el cáncer de pulmón en un paciente se puede diagnosticar evaluando una muestra biológica obtenida del paciente en cuanto al nivel de uno o más de los polipéptidos anteriores con relación a un valor de corte predeterminado. Tal como se utiliza en esta memoria, "muestras biológicas" adecuadas incluyen sangre, sueros, orina y/o secreciones pulmonares.

El nivel de uno o más de los polipéptidos anteriores se puede evaluar utilizando cualquier agente de unión específico para el o los polipéptidos. Un "agente de unión", en el contexto de esta invención, es cualquier agente (tal como un compuesto o una célula) que se une a un polipéptido según se describe antes. Tal como se utiliza en esta memoria, "unión" se refiere a una asociación no covalente entre dos moléculas separadas (cada una de las cuales puede estar libre (es decir en solución) o presentes sobre la superficie de una célula o un soporte sólido), de modo que se forma un "complejo". Un complejo de este tipo puede estar libre o inmovilizado (ya sea covalente o no covalentemente) sobre un material de soporte. La capacidad de unión puede evaluarse generalmente determinando una constante de unión para la formación del complejo. La constante de unión es el valor obtenido cuando la concentración del complejo se divide por el producto de las concentraciones del componente. En general, se dice que dos compuestos se "unen" en el contexto de la presente invención cuando la constante de unión para la formación del complejo excede de aproximadamente 10^3 L/mol. La constante de unión se puede determinar utilizando métodos bien conocidos por los expertos ordinarios en la técnica.

Cualquier agente que satisfaga los requisitos anteriores puede ser un agente de unión. Por ejemplo, un agente de unión puede ser un ribosoma con o sin un componente peptídico, una molécula de ARN o un péptido. En una realización preferida, el participante en la unión es un anticuerpo, o un fragmento del mismo. Anticuerpos de este tipo pueden ser policlonales o monoclonales. Además, los anticuerpos pueden ser de cadena sencilla, quiméricos, injertados con CDR o humanizados. Los anticuerpos se pueden preparar por los métodos descritos en esta memoria y por otros métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Existe una diversidad de formatos de análisis conocidos por los expertos ordinarios en la técnica para utilizar un participante en la unión para detectar marcadores de polipéptidos en una muestra. Véase, por ejemplo, Harlow y Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. En una realización preferida, el análisis implica el uso de participante de unión inmovilizado sobre un soporte sólido para unirse a y separar el polipéptido del resto de la muestra. El polipéptido unido puede entonces detectarse utilizando un segundo participante en la unión que contiene un grupo informador. Segundos participantes en la unión adecuados incluyen anticuerpos que se unen al complejo de participante en la unión/polipéptido. Alternativamente, se puede utilizar un análisis competitivo en el que un polipéptido es marcado con un grupo informador y se le permite unirse al participante en la unión inmovilizado después de la incubación del participante en la unión con la muestra. El grado al que los componentes de la muestra inhiben la unión del polipéptido marcado al participante en la unión es indicativo de la reactividad de la muestra con el participante en la unión inmovilizado.

El soporte sólido puede ser cualquier material conocido por los expertos ordinarios en la técnica al que puede fijarse el antígeno. Por ejemplo, el soporte sólido puede ser un pocillo de ensayo en una placa de microtitulación o una membrana de nitrocelulosa u otra membrana adecuada. Alternativamente, el soporte puede ser una perla o disco tal como vidrio, fibra de vidrio, látex o un material plástico tal como poliestireno o poli(cloruro de vinilo). El soporte también puede ser una partícula magnética o un sensor de fibra óptica tales como los descritos, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 5.359.681. El agente de unión puede ser inmovilizado sobre el soporte sólido utilizando una diversidad de técnicas conocidas por los expertos en la técnica, que se describen ampliamente en la bibliografía de patentes y científica. En el contexto de la presente invención, el término “inmovilización” se refiere tanto a una asociación covalente, tal como adsorción como una fijación covalente (que puede ser un enlace directo entre el antígeno y grupos funcionales sobre el soporte o puede ser un enlace a modo de un agente reticulante). Se prefiere la inmovilización mediante adsorción en un pocillo de una placa de microtitulación o a una membrana. En tales casos, la adsorción se puede conseguir poniendo en contacto el agente de unión, en un tampón adecuado con el soporte sólido durante una cantidad de tiempo adecuada. El tiempo de contacto varía con la temperatura, pero típicamente oscila entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 1 día. En general, la conexión de un pocillo de una placa de microtitulación de plástico (tal como poliestireno o poli(cloruro de vinilo)) con una cantidad del agente de unión que oscila entre aproximadamente 10 ng y aproximadamente 10 μ g y, de preferencia, de aproximadamente 100 ng y aproximadamente 1 μ g. es suficiente para inmovilizar una cantidad adecuada de agente de unión.

La fijación covalente de un agente de unión a un soporte sólido se puede conseguir, en general, haciendo 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, sobre el agente de unión. Por ejemplo, el agente de unión se puede fijar covalentemente a soportes que tengan un revestimiento polímero apropiado utilizando benzoquinona o mediante condensación de un grupo aldehído sobre el soporte con una amina y un hidrógeno activo sobre el participante en la unión (véase, por ejemplo Pierce Immunotechnology Catalog and Handbook, 1991, en A12-A13).

En determinadas realizaciones, el análisis es un análisis de sándwich de dos anticuerpos. Este análisis se puede realizar poniendo en contacto primero un anticuerpo que ha sido inmovilizado sobre un soporte sólido, habitualmente el pocillo de una placa de microtitulación, con la muestra, de modo que se permite que los polipéptidos dentro de la muestra se unan al anticuerpo inmovilizado. La muestra no unida se retira entonces de los complejos de polipéptido-anticuerpo inmovilizados y se añade un segundo anticuerpo (que contiene un grupo informador) capaz de unirse a un sitio diferente en el polipéptido. La cantidad de segundo anticuerpo que queda unida al soporte sólido se determina luego utilizando un método apropiado para el grupo informador específico.

Más específicamente, una vez que el anticuerpo se ha inmovilizado sobre el soporte, según se describe antes, los sitios de unión de la proteína restantes sobre el soporte se bloquean típicamente. Cualquier agente de bloqueo adecuado conocido por los expertos ordinarios en la técnica, tal como albúmina de suero bovino o Tween 20® (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). A continuación, el anticuerpo inmovilizado se incuba con la muestra y se permite que el polipéptido se una al anticuerpo. La muestra se puede diluir con un diluyente adecuado, tal como solución salina tamponada con fosfato (PBS- siglas en inglés) antes de la incubación. En general, un tiempo de contacto apropiado (es decir tiempo de incubación) es el período de tiempo que es suficiente para detectar la presencia de polipéptido dentro de una muestra obtenida de un individuo con cáncer de pulmón. Preferiblemente, el tiempo de contacto es suficiente para conseguir un nivel de unión que sea al menos aproximadamente 95% del conseguido en equilibrio entre polipéptido unido y no unido. Los expertos ordinarios en la técnica reconocerán que el tiempo necesario para alcanzar un equilibrio puede determinarse fácilmente analizando el nivel de unión que se produce a lo largo de un período de tiempo. A temperatura ambiente, es generalmente suficiente un tiempo de incubación de aproximadamente 30 minutos.

La muestra no unida puede ser retirada entonces mediante lavado del soporte sólido con tampón apropiado tal como PBS que contiene Tween 20® al 0,1%. El segundo anticuerpo, que contiene un grupo informador, se puede añadir entonces al soporte sólido. Grupos informadores preferidos incluyen enzimas (tal como peroxidasa de rábano picante), sustratos, cofactores, inhibidores, colorantes, radionucleidos, grupos luminiscentes, grupos fluorescentes y biotina. La conjugación de anticuerpo a grupo informador se puede conseguir utilizando métodos convencionales conocidos por los expertos ordinarios en la técnica.

El segundo anticuerpo se incuba luego con el complejo de anticuerpo-polipéptido inmovilizado durante una cantidad de tiempo suficiente para detectar el polipéptido unido. Una cantidad de tiempo apropiada puede generalmente determinarse analizando el nivel de unión que se produce a lo largo de un período de tiempo. A continuación, el segundo anticuerpo no unido se separa y el segundo anticuerpo unido se detecta utilizando el grupo informador. El método empleado para detectar el grupo informador depende de la naturaleza del grupo informador. Para grupos radiactivos, son generalmente apropiados métodos de recuento por centelleo o autorradiográficos. Métodos espectroscópicos se pueden utilizar para detectar colorantes, grupos luminiscentes y grupos fluorescentes. La biotina se puede detectar utilizando avidina, acoplada a un grupo informador diferente (habitualmente un grupo radiactivo o fluorescente o una enzima). Los grupos informadores de enzima pueden generalmente detectarse mediante la adición de sustrato (generalmente durante un período de tiempo específico), seguido de análisis espectroscópico u otro análisis de los productos de reacción.

Para determinar la presencia o ausencia del cáncer de pulmón la señal detectada a partir del grupo informador que permanece unido al soporte sólido se compara generalmente con una señal que corresponde a un valor de corte pre-

determinado. En una realización preferida, el valor de corte es la señal mediana media obtenida cuando el anticuerpo inmovilizado se incuba con muestras de pacientes sin cáncer de pulmón. En general, una muestra que genera una señal que se encuentra tres desviaciones estándares por encima del valor de corte predeterminado se considera positiva para el cáncer de pulmón. En una realización preferida alternativa, el valor de corte se determina utilizando 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, págs. 106-7. En síntesis, en esta realización, el valor de corte se puede determinar a partir de una gráfica de pares de tasas positivas reales (es decir, sensibilidad) y tasas positivas falsas (100% de especificidad) que corresponden a cada uno de los posibles valores de corte para el resultado del ensayo diagnóstico. El valor de corte en la gráfica que está más próximo a la esquina izquierda superior (es decir el valor que encierra el mayor área) 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 se puede considerar positiva. Alternativamente, el valor de corte se puede desplazar hacia la izquierda a lo largo de la gráfica, para minimizar la tasa positiva falsa, o hacia la derecha para minimizar la tasa negativa falsa. En general, una muestra que genera una señal que es mayor que el valor de corte determinado por este método se considera positiva para el cáncer de pulmón.

En una realización relacionada, el análisis se efectúa en un formato de ensayo de flujo continuo o por bandas, en donde el anticuerpo se inmoviliza sobre una membrana tal como nitrocelulosa. En el ensayo de flujo continuo, polipéptidos dentro de la muestra se unen al anticuerpo inmovilizado a medida que la muestra pasa a través de la membrana. Después, un segundo anticuerpo marcado se une al complejo de anticuerpo-polipéptido a medida que una solución que contiene el segundo anticuerpo fluye a través de la membrana. La detección del segundo anticuerpo unido puede efectuarse entonces tal como se describe antes. En el formato de ensayo por bandas, un extremo de la membrana al que está unido el anticuerpo se sumerge en una solución que contiene la muestra. La muestra migra a lo largo de la membrana a través de una región que contiene un segundo anticuerpo y a la zona del anticuerpo inmovilizado. La concentración de segundo anticuerpo en la zona del anticuerpo inmovilizado indica la presencia de cáncer de pulmón. Típicamente, la concentración del segundo anticuerpo en ese sitio genera un modelo tal como una línea que puede leerse visualmente. La ausencia de un modelo de este tipo indica un resultado negativo. En general, la cantidad de anticuerpo inmovilizado sobre la membrana se selecciona para generar una señal visualmente positiva en el análisis de sándwich de dos anticuerpos, en el formato comentado anteriormente. Preferiblemente, la cantidad de anticuerpo inmovilizado sobre la membrana oscila entre aproximadamente 25 ng y aproximadamente 1 μ g y, más preferiblemente, entre aproximadamente 50 ng y aproximadamente 500 ng. Ensayos de este tipo se pueden realizar típicamente con una cantidad muy pequeña de muestra biológica.

Naturalmente, existen numerosos otros protocolos de análisis que son adecuados para ser utilizados con los antígenos o anticuerpos de la presente invención. Las descripciones anteriores pretenden sólo ser a título de ejemplo.

En otra realización, los polipéptidos anteriores se pueden utilizar como marcadores para el progreso del cáncer de pulmón. En esta realización, se pueden realizar a lo largo del tiempo análisis según se describen antes para el diagnóstico del cáncer de pulmón, y se puede evaluar el cambio en el nivel de polipéptido o polipéptidos reactivos. Por ejemplo, los análisis se pueden realizar cada 24-72 horas durante un período de 6 meses a 1 año y después se pueden realizar según se necesite. En general, el cáncer de pulmón progresa en aquellos pacientes en los que el nivel de polipéptido detectado por el agente de unión aumenta a lo largo del tiempo. En contraposición, el cáncer de pulmón no progresa cuando el nivel de polipéptido reactivo permanece constante o disminuye con el tiempo.

Anticuerpos para ser utilizados en los métodos anteriores se pueden preparar mediante cualquiera de una diversidad de técnicas conocidas por los expertos ordinarios en la técnica. Véase, por ejemplo, Harlow y Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. En una técnica de este tipo, un inmunógeno que comprende el polipéptido antigénico se inyecta inicialmente en cualquiera de una amplia diversidad de mamíferos (por ejemplo ratones, ratas, conejos, ovejas y cabras). En esta etapa, los polipéptidos de esta invención pueden servir como el inmunógeno sin modificación. Alternativamente, en particular para polipéptidos relativamente cortos, se puede elegir una respuesta inmune superior si el polipéptido está unido a una proteína soporte tal como albúmina de suero bovino o hemocianina de lapa bocallave. El inmunógeno se inyecta en el hospedante animal, preferiblemente de acuerdo con un modelo determinado que incorpora una o más inmunizaciones de refuerzo, y a los animales se les sangra periódicamente. Anticuerpos policlonales específicos para el polipéptido se pueden purificar entonces a partir de antisueros de este tipo, por ejemplo mediante cromatografía de afinidad utilizando el polipéptido acoplado a un soporte sólido adecuado.

Anticuerpos monoclonales específicos para el polipéptido antigénico de interés se pueden preparar, por ejemplo, utilizando la técnica de Kohler y Milstein, Eur. J. Immunol. 6:511-519, 1976, y mejoras a la misma. En síntesis, estos métodos implican la preparación de líneas de células inmortales capaces de producir anticuerpos que tengan la especificidad deseada (es decir, reactividad con el polipéptido de interés). Líneas de células de este tipo se pueden producir, por ejemplo, a partir de células de bazo obtenidas de un animal inmunizado tal como se describe anteriormente. Después, las células de bazo se immortalizan, por ejemplo, mediante fusión con un participante en la fusión de células de mieloma, preferiblemente uno que sea sinérgico con el animal inmunizado. Se puede emplear una diversidad de técnicas de fusión. Por ejemplo, las células de bazo y las células de mieloma se pueden combinar con un detergente no iónico durante unos pocos minutos y luego extender en placas a una baja densidad en un medio selectivo que soporta el desarrollo de células híbridas, pero no células de mieloma. Una técnica de selección preferida utiliza la selección HAT (hipoxantina, aminopterina, timidina). Después de un tiempo suficiente, habitualmente de aproximadamente 1 ó 2 semanas, se observan colonias de híbridos. Las colonias sencillas se seleccionan y se someten a ensayo en cuanto a la actividad de unión contra el polipéptido. Se prefieren hibridomas que tengan una reactividad y especificidad altas.

Anticuerpos monoclonales se pueden aislar a partir de los sobrenadantes de colonias de hibridoma en desarrollo. Además, se pueden emplear diversas técnicas para reforzar el rendimiento, tal como inyección de la línea de células de hibridoma en la cavidad peritoneal de un hospedante vertebrado adecuado, tal como un ratón. Después, se pueden recolectar anticuerpos monoclonales a partir del fluido ascites o la sangre. Los contaminantes se pueden retirar de los anticuerpos mediante técnicas convencionales tales como cromatografía, filtración en gel, precipitación y extracción. Los polipéptidos de esta invención se pueden utilizar en el procedimiento de purificación, por ejemplo en una etapa de cromatografía por afinidad.

Anticuerpos monoclonales de la presente invención se pueden también utilizar como reactivos terapéuticos, para disminuir o eliminar tumores pulmonares. Los anticuerpos se pueden utilizar por sí mismos (por ejemplo para inhibir metástasis) o acoplar a uno o más agentes terapéuticos. Agentes adecuados a este respecto incluyen radionucleidos, inductores de diferenciación, fármacos, toxinas y derivados de los mismos. Radionucleidos preferidos incluyen ^{90}Y , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{211}At y ^{212}Bi . Fármacos preferidos incluyen metotrexato y análogos de pirimidina y purina. Inductores de diferenciación preferidos incluyen ésteres de formol y ácido butírico. Toxinas preferidas incluyen ricina, abrina, la toxina difteria, toxina cólera, gelonina, exotoxina de *Pseudomonas*, toxina *Shigella* y proteína antiviral de hierba carmín.

Un agente terapéutico se puede acoplar (por ejemplo unir covalentemente) a un anticuerpo monoclonal adecuado, ya sea directa o indirectamente (por ejemplo a través de un grupo enlazador). 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 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) sobre el otro.

Alternativamente, puede ser deseable acoplar un agente terapéutico-anticuerpo a través de un grupo enlazador. Un grupo enlazador puede funcionar como un espaciador para distanciar un anticuerpo de un agente con el fin de evitar la interferencia con capacidades de unión. Un grupo enlazador también puede servir para aumentar la reactividad química de un sustituyente en un agente o un anticuerpo y, así, aumentar la eficacia del acoplamiento. Un aumento en la reactividad química también puede facilitar el uso de agentes, o grupos funcionales en agentes que, de otro modo, no sería posible.

Resultará evidente para los expertos en la técnica que como grupo enlazador se puede emplear una diversidad de reactivos bifuncionales o polifuncionales, tanto homo- como hetero-funcionales (tales como los descritos en el catálogo de Pierce Chemical Co., Rockford, IL). El acoplamiento se puede efectuar, por ejemplo, a través de grupos amino, grupos carboxilo, grupos sulfhidrilo o residuos carbohidrato oxidados. Existen numerosas referencias que describen una metodología de este tipo, por ejemplo la patente de EE.UU. n° 4.671.958 expedida a Rodwell *et al.*

Los casos en los que un agente terapéutico es más potente cuando está exento de la porción de anticuerpo de los inmunoconjugados de la presente invención, puede ser deseable utilizar un grupo enlazador que sea escindible durante o tras la internalización en una célula. Se ha descrito un cierto número de diferentes grupos enlazadores escindibles. Los mecanismos para la liberación intracelular de un agente a partir de esos grupos enlazadores incluyen escisión mediante reducción de un enlace disulfuro (por ejemplo, patente de EE.UU. n° 4.489.710, expedida a Spitler), mediante irradiación de un enlace fotolábil (por ejemplo, patente de EE.UU. n° 4.625.014 expedida a Senter *et al.*), mediante hidrólisis de cadenas laterales de aminoácidos derivatizadas (por ejemplo, patente de EE.UU. n° 4.638.045, expedida a Kohn *et al.*), mediante hidrólisis mediada por el complemento de suero (por ejemplo, patente de EE.UU. n° 4.671.958, expedida a Rodwell *et al.*) e hidrólisis catalizada por ácidos (por ejemplo, patente de EE.UU. n° 4.569.789, expedida a Blattler *et al.*).

Puede ser deseable acoplar más de un agente a un anticuerpo. En una realización, múltiples moléculas de un agente son acopladas a una molécula de anticuerpo. En otra realización, más de un tipo de agente puede estar acoplado a un anticuerpo. Independientemente de la realización particular, inmunoconjugados con más de un agente se pueden preparar en una diversidad de maneras. Por ejemplo, más de un agente se puede acoplar directamente a una molécula de anticuerpo o se pueden utilizar enlazadores que proporcionan múltiples sitios para la fijación. Alternativamente, se puede utilizar un soporte.

Un soporte puede portar los agentes de una diversidad de maneras, incluida la unión covalente, ya sea directamente o a través de un grupo enlazador. Soportes adecuados incluyen proteínas tales como albúminas (por ejemplo patente de EE.UU. n° 4.507.234 expedida a Kato *et al.*), péptidos y polisacáridos tales como aminodextrano (por ejemplo, patente de EE.UU. n° 4.699.784, expedida a Shih *et al.*). Un soporte también puede portar un agente mediante unión no covalente o mediante encapsulación tal como dentro de una vesícula de liposoma (por ejemplo patentes de EE.UU. n°s 4.429.008 y 4.873.088). Soportes específicos para agentes radionucleidos incluyen pequeñas moléculas radiohalogenadas y compuestos quelantes. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 4.735.792 describe pequeñas moléculas radiohalogenadas representativas y sus síntesis. Un quelato radionucleido puede formarse a partir de compuestos quelantes que incluyen los que contienen átomos de nitrógeno y azufre en calidad de los átomos donantes para la unión del metal, u óxido de metal, radionucleido. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 4.673.562, expedida a Davison *et al.*, describe compuestos quelantes representativos y sus síntesis.

Se puede utilizar una diversidad de vías de administración para los anticuerpos y los inmunconjugados. Típicamente, la administración será por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o en el lecho de un tumor reseccionado. Resultará evidente que la dosis precisa del anticuerpo/inmunconjugado variará en función del anticuerpo utilizado, de la densidad de antígenos en el tumor y de la tasa de clarificación del anticuerpo.

Reactivos diagnósticos de la presente invención también pueden comprender secuencias de polinucleótidos que codifican uno o más de los polipéptidos anteriores o una o más porciones de los mismos. Por ejemplo, al menos dos cebadores de oligonucleótidos se pueden emplear en un análisis basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar ADNc específico para tumores pulmonares derivado de una muestra biológica, en donde al menos uno de los cebadores oligonucleótidos es específico para una molécula de polinucleótido que codifica una proteína de tumor pulmonar de la presente invención. A continuación, se detecta la presencia del ADNc amplificado utilizando técnicas bien conocidas en la técnica, tal como electroforesis en gel. Similarmente, sondas de oligonucleótidos específicas para una molécula de polinucleótido que codifica una proteína de tumor pulmonar de la presente invención se pueden utilizar en un análisis de hibridación para detectar la presencia de un polipéptido de la invención en una muestra biológica.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión “cebador/sonda de oligonucleótido específico para una molécula de polinucleótido” significa una secuencia de oligonucleótidos que tiene al menos aproximadamente 60%, de preferencia al menos aproximadamente 75% y, más preferiblemente, al menos aproximadamente el 90% de identidad con la molécula de polinucleótido en cuestión. Cebadores y/o sondas de oligonucleótidos que pueden emplearse útilmente en los métodos diagnósticos de la invención tienen preferiblemente al menos aproximadamente 10-40 nucleótidos. En una realización preferida, los cebadores de oligonucleótidos comprenden al menos aproximadamente 10 nucleótidos contiguos de una molécula de polinucleótido que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 y 171. Preferiblemente, sondas de oligonucleótidos para uso en los métodos diagnósticos de la invención comprenden al menos aproximadamente 15 oligonucleótidos contiguos de una molécula de polinucleótidos que comprende una secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 1-109, 111, 113, 115-151, 153, 154, 157, 158, 160, 162-164, 167, 168 y 171. Técnicas tanto para análisis basados en PCR como análisis de hibridación son bien conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Mullis *et al. Ibid*; Ehrlich, *Ibid*). Así, se pueden utilizar cebadores o sondas para detectar secuencias específicas para el tumor pulmonar en muestras biológicas, incluida sangre, semen, tejido pulmonar y/o tejido de tumor pulmonar.

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

Ejemplos

Ejemplo 1

Aislamiento y caracterización de secuencias de ADNc que codifican polipéptidos del tumor pulmonar

Este Ejemplo ilustra el aislamiento de moléculas de ADNc que codifican polipéptidos específicos para el tumor pulmonar procedente de genotecas de ADNc de tumor pulmonar.

A. Aislamiento de secuencias de ADNc procedentes de una genoteca de carcinoma de células escamosas de pulmón

Una genoteca de expresión de ADNc de carcinoma de células escamosas de pulmón humano se construyó a partir de ARN de poli A⁺ procedente de una agrupación de dos tejidos de pacientes utilizando un kit Superscript Plasmid System for cDNA Synthesis and Plasmid Cloning (BRL Life Technologies, Gaithersburg, MD) siguiendo el protocolo del fabricante. Específicamente, tejidos de carcinoma de pulmón se homogeneizaron con politron (Kinematica, Suiza) y el ARN total se extrajo utilizando el reactivo Trizol (BRL Life Technologies) según las directrices del fabricante. A continuación, el ARN de poli A⁺ se purificó utilizando una columna de oligo dT celulosa según se describe en Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989. ADNc de primera cadena se sintetizó utilizando el cebador NotI/Oligo-dT18. El ADNc de doble cadena se sintetizó, se ligó con adaptadores BstXI/EcoRI (Invitrogen, San Diego, CA) y se digirió con NotI. Después del fraccionamiento del tamaño con columnas de fraccionamiento del tamaño de ADNc (BRL Life Technologies), el ADNc se ligó en el sitio de BstXI/NotI de pcDNA3.1 (Invitrogen) y se transformó en células DH10B de *E. coli* ElectroMax (BRL Life Technologies) mediante electroporación.

Utilizando el mismo proceso, se preparó una genoteca de expresión de ADNc de pulmón humano normal a partir de una agrupación de cuatro muestras de tejido. Las genotecas de ADNc se caracterizaron al determinar el número de colonias independientes, el porcentaje de clones que portaban el inserto, el tamaño medio del inserto y mediante análisis de la secuencia. La genoteca de carcinoma de células escamosas de pulmón contenía $2,7 \times 10^6$ colonias independientes, teniendo el 100% de los clones una inserción y siendo el tamaño medio de la inserción de 2100 pares de bases. La genoteca de ADNc de pulmón normal contenía $1,4 \times 10^6$ colonias independientes, teniendo inserciones el 90% de los clones y siendo el tamaño medio de la inserción de 1800 pares de bases. Para las dos genotecas, el análisis de la secuencia demostró que la mayoría de los clones tenían una secuencia de ADNc de longitud completa y se sintetizaron a partir de ARNm.

La sustracción de la genoteca de ADNc se realizó utilizando las genotecas de ADNc de carcinoma de células escamosas pulmonares y de ADNc de pulmón normal, según se describe por Hara *et al.* (*Blood*, 84:189-199, 1994) con algunas modificaciones. Específicamente, una genoteca de ADNc sustraída de células escamosas de pulmón y específica para carcinoma se generó como sigue. La genoteca de ADNc de tejido normal (80 µg) se digirió con BamHI y XhoI, seguido de una reacción de relleno con fragmento de Klenow de ADN polimerasa. Después de la extracción con fenol-cloroformo y de la precipitación con etanol, el ADN se disolvió en 133 µl de H₂O, se desnaturalizó por calor y se mezclaron 133 µl (133 µg) de biotina Photoprobe (Vector Laboratories, Burlingame, CA). Tal como se recomienda por el fabricante, la mezcla resultante se irradió con una lámpara solar de 270 W sobre hielo durante 20 minutos. Se añadió biotina Photoprobe adicional (67 µl), y se repitió la reacción de biotilación. Después de la extracción con butanol durante cinco veces, el ADN se precipitó con etanol y se disolvió en 23 µl de H₂O para formar el ADN impulsor (driver).

Para formar el ADN trazador, 10 µg de genoteca de ADNc de carcinoma de células escamosas de pulmón se digirieron con NotI y SpeI, se extrajo con fenol-cloroformo y se hizo pasar a través de columnas Chorma spin-400 (Clontech, Palo Alto, CA). Típicamente, 5 pg de ADNc se recuperaron después de la columna de fraccionamiento. Después de la precipitación con etanol, el ADN trazador se disolvió en 5 µl de H₂O. El ADN trazador se mezcló con 15 µl de ADN impulsor y 20 µl de tampón de hibridación 2 x (NaCl 1,5 M/EDTA 10 mM/HEPES 50 mM pH 7,5/dodecilsulfato de sodio al 0,2%), recubierto con aceite mineral y se desnaturalizó térmicamente por completo. La muestra se transfirió inmediatamente a un baño de agua a 68°C y se incubó durante 20 horas (hibridación larga [HL]). La mezcla de reacción se sometió entonces a un tratamiento con estreptavidina, seguido de extracción con fenol/cloroformo. Este proceso se repitió tres veces más. El ADN sustraído se precipitó, se disolvió en 12 µl de H₂O, se mezcló con 8 µl de ADN impulsor y 20 µl de tampón de hibridación 2 X y se sometió a una hibridación a 68°C durante 2 horas (hibridación corta [HC]). Después de la separación de ADN de doble cadena biotilado, el ADNc sustraído se ligó en el sitio NotI/SpeI de pBCSK⁺ resistente al cloranfenicol (Stratagene, La Jolla, CA) y se transformó en células DH10B de *E. coli* ElectroMax mediante electroporación para generar una genoteca de ADNc sustraída específica para carcinoma de células escamosas de pulmón (a la que se alude en lo que sigue como “sustracción pulmonar I”).

Una segunda genoteca de ADNc sustraída específicamente de carcinoma de células escamosas de pulmón (a la que se alude como “sustracción pulmonar II”) se generó de una manera similar a la genoteca de sustracción I de pulmón, excepto que en el ADN impulsor se incluyeron ocho genes frecuentemente recuperados procedentes de la sustracción pulmonar I y se recuperaron 24.000 clones independientes.

Para analizar las genotecas de ADNc sustraídas, el ADN del plásmido se preparó a partir de 320 clones independientes, tomados aleatoriamente a partir de las genotecas específicas de carcinoma de células escamosas de pulmón sustraídas. Los clones de ADNc representativos se caracterizaron adicionalmente mediante secuenciación del ADN con un secuenciador automatizado modelo 373 A y/o modelo 377 de Perkin Elmer/Applied Biosystems Division (Foster City, CA). Las secuencias de ADNc para sesenta clones aislados se proporcionan en SEQ ID NO: 1-60. Estas secuencias se compararon con secuencias conocidas en el banco de genes utilizando las bases de datos de EMBL y GenBank (liberación 96). No se encontraron homologías significativas con las secuencias proporcionadas en SEQ ID NO: 2, 3, 19, 38 y 46. Se encontró que las secuencias de SEQ ID NO: 1, 6-8, 10-13, 15, 17, 18, 20-27, 29, 30, 32, 34-37, 39-45, 47-49, 51, 52, 55 y 57-59 mostraban una cierta homología con etiquetas de secuencia expresadas previamente identificadas (ESTs- siglas en inglés). Se encontró que las secuencias de SEQ ID NO. 9, 28, 31 y 33 mostraban una cierta homología con secuencias de genes no humanos previamente identificadas y se encontró que las secuencias de SEQ ID NO: 4, 5, 14, 50, 53, 56 y 60 mostraban una cierta homología con las secuencias de genes previamente identificadas en seres humanos.

El proceso de sustracción descrito anteriormente se repitió utilizando la genoteca de ADNc de carcinoma de células escamosas de pulmón anterior como ADN trazador y la genoteca de ADNc procedente de hígado y corazón normal (construida a partir de una agrupación de una muestra de cada tejido según se describe antes), más veinte otros clones de ADNc que frecuentemente eran recuperados en las sustracciones pulmonares I y II en calidad del ADN impulsor (sustracción pulmonar III). La genoteca de ADNc de hígado y corazón normales contenía 1,76 x 10⁶ clones independientes, teniendo el 100% de los clones inserciones y siendo el tamaño medio de la inserción de 1600 pares de bases. Se aislaron diez clones adicionales (SEQ ID NO: 61-70). La comparación de estas secuencias de ADNc con las del banco de genes según se describe antes no relevó ninguna homología significativa con respecto a las secuencias proporcionadas en SEQ ID NO: 62 y 67. Se encontró que las secuencias de SEQ ID NO: 61, 63-66, 68 y 69 mostraban una cierta homología con ESTs previamente aislados, y se encontró que la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 70 mostraba una cierta homología con el gen de rata previamente identificado.

B. Aislamiento de secuencias de ADNc procedentes de una genoteca de adenocarcinoma de pulmón

Una genoteca de expresión de ADNc de adenocarcinoma de pulmón humano se construyó como se describe antes. La genoteca contenía 3,2 x 10⁶ colonias independientes, teniendo el 100% de los clones una inserción y siendo el tamaño medio de inserción de 1500 pares de bases. La sustracción de la genoteca se realizó como se describe antes, utilizando genotecas de expresión de ADNc de hígado y corazón normales descritas anteriormente como ADNc impulsor. Se recuperaron dos mil seiscientos clones independientes.

El análisis de las secuencias de ADNc iniciales procedentes de 100 clones independientes reveló muchos genes proteínico ribosomales. Las secuencias de ADNc para quince clones aislados en esta sustracción se proporcionan en

SEQ ID NO: 71-86. La comparación de estas secuencias con las del banco de genes según se describe antes no relevó ninguna homología significativa con respecto a la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 84. Se encontró que las secuencias de SEQ ID NO: 71, 73, 74, 77, 78 y 80-82 mostraban una cierta homología con ESTs previamente aislados, y se encontró que las secuencias de SEQ ID NO: 72, 75, 76, 79, 83 y 85 mostraban una cierta homología con genes humanos previamente identificados.

Ejemplo 2

Determinación de la especificidad para el tejido de polipéptidos de tumores pulmonares

Utilizando cebadores específicos para genes, se examinaron niveles de expresión de ARNm para siete polipéptidos de tumores pulmonares representativos descritos en el Ejemplo 1 en una diversidad de tejidos normales y tumorales utilizando RT-PCR.

En síntesis, el ARN total se extrajo de una diversidad de tejidos normales y tumorales utilizando el reactivo Trizol según se describe antes. La síntesis de la primera cadena se llevó a cabo utilizando 2 µg de ARN total con transcriptasa inversa SuperScript II (BRL Life Technologies) a 42°C durante una hora. Después, el ADNc se amplificó mediante PCR con cebadores específicos de genes. Para asegurar la naturaleza semicuantitativa de la RT-PCR, se utilizó con β-actina como un control interno para cada uno de los tejidos examinados. 1 µl de una dilución 1:30 de ADNc se empleó para permitir la amplificación del intervalo lineal del molde de β-actina y era lo suficientemente sensible para reflejar las diferencias en los números de copias iniciales. Utilizando estas condiciones, se determinaron los niveles de β-actina para cada reacción de transcripción inversa procedente de cada tejido. La contaminación de ADN se minimizó mediante el tratamiento con ADNasa y asegurando un resultado de PCR negativo cuando se utilizaba ADNc de primera cadena que se preparó sin añadir transcriptasa inversa.

Los niveles de expresión de ARNm se examinaron en cinco tipos diferentes de tejido tumoral (carcinoma de células escamosas pulmonares de 3 pacientes, adenocarcinoma pulmonar, tumor de colon procedente de 2 pacientes, tumor de mama y tumor de próstata) y trece tejidos normales diferentes (pulmón de 4 donantes, próstata, cerebro, riñón, hígado, ovarios, músculo esquelético, piel, intestino delgado, estómago, miocardio, retina y testículos). Utilizando una cantidad décuple de ADNc se encontró que el antígeno LST-S1-90 (SEQ ID NO:3) era expresado a altos niveles en carcinoma de células escamosas de pulmón y en tumor de mama, y a niveles bajo hasta indetectables en los otros tejidos examinados.

El antígeno LST-S2-68 (SEQ ID NO:15) parece ser específico para el tumor pulmonar y de mama, pero la expresión también se detectó en riñones normales. Los antígenos LST-S1-169 (SEQ ID NO:6) y LST-S1-133 (SEQ ID NO:5) parecen ser muy abundantes en tejidos pulmonares (tanto normales como tumorales), disminuyendo la expresión de estos dos genes en la mayoría de los tejidos normales sometidos a ensayo. Tanto LST-S1-169 como LST-S1-133 también se expresaron en tumores de mama y de colon. Los antígenos LST-S1-6 (SEQ ID NO:7) y LST-S1-12-5F (SEQ ID NO: 47) no mostraban una expresión específica para el tumor o el tejido, siendo la expresión de LST-S1-28 rara y solamente detectable en unos pocos tejidos. El antígeno LST-S3-7 (SEQ ID NO:63) mostró una expresión específica para tumores de pulmón y de mama, siendo detectado su mensaje únicamente en testículos normales cuando la PCR se realizó durante 30 ciclos. Una expresión de nivel menor se detectó en algunos tejidos normales cuando el número de ciclos aumentó a 35. Se encontró que el antígeno LST-S3-13 (SEQ ID NO: 66) se expresaba en 3 de 4 tumores pulmonares, un tumor de mama y las dos muestras de tumor de colon. Su expresión en tejidos normales era baja en comparación con tumores y solamente se detectaba en 1 de 4 tejidos pulmonares normales y en tejidos normales procedentes de riñones, ovarios y retina. La expresión de los antígenos LST-S3-4 (SEQ ID NO:63) y LST-S3-14 (SEQ ID NO:67) era rara y no mostraba ninguna especificidad para el tejido o tumor. Consistente con análisis de la transferencia Northern, los resultados de RT-PCT en el antígeno LAT-S1-A-10A (SEQ ID NO: 78) sugirieron que su expresión es elevada en tejidos de pulmón, colon, estómago e intestino delgado, incluidos tumores de pulmón y colon, mientras que su expresión era baja o indetectable en los otros tejidos.

Un total de 2002 fragmentos de ADNc aislados en las sustracciones pulmonares I, II y III antes descritas se amplificaron mediante PCR de la colonia y se determinaron sus niveles de expresión de ARNm en tumor pulmonar, pulmones normales y diversos otros tejidos normales y tumorales utilizando una tecnología de microdisposición (Synteni, Palo Alto, CA). En síntesis, los productos de amplificación por PCR se puntaron sobre portaobjetos en un formato de disposición, ocupando cada producto una única localización en la disposición. El ARNm se extrajo de la muestra de tejido a ensayar, se transcribió inversamente y se generaron sondas de ADNc marcadas por fluorescencia. Las microdisposiciones se sondearon con las sondas de ADNc marcadas, se escanearon los portaobjetos y se midió la intensidad de fluorescencia. Esta intensidad se correlaciona con la intensidad de hibridación. Diecisiete clones de ADNc no redundantes mostraron una sobre-expresión en tumores escamosos pulmonares, siendo la expresión en tejidos normales ensayados (pulmones, piel, nódulo linfático, colon, hígado, páncreas, mama, corazón, médula ósea, intestino grueso, riñones, estómago, cerebro, intestino delgado, vejiga y glándula salivar), siendo indetectables o 10 veces menores en comparación con tumores escamosos pulmonares. Las secuencias de ADNc parciales determinadas para el clon L513S se proporcionan en SEQ ID NO: 87 y 88, para el de L514S se proporcionan en SEQ ID NO: 89 y 90; para el de L516S en SEQ ID NO: 91 y 92; para el de L517S en SEQ ID NO: 93; para el de L519S en SEQ ID NO: 94; para el de L520S en SEQ ID NO: 95 y 96; para el de L521S en SEQ ID NO: 97 y 98; para el de L522S en SEQ ID NO: 99; para el de L523S en SEQ ID NO: 100; para el de L524S en SEQ ID NO: 101; para el de L525S en SEQ ID NO: 102; para el de L526S en SEQ ID NO: 103; para el de L527S en SEQ ID NO: 104; para el de L528S en SEQ ID NO: 105; para

el de L529S en SEQ ID NO: 106; y para el de L530S en SEQ ID NO: 107 y 108. Adicionalmente, las secuencias de ADNc de longitud completa para L503S y L514S (variantes 1 y 2) se proporcionan en SEQ ID NO: 151, 153 y 154, respectivamente, proporcionándose la correspondiente secuencia de aminoácidos predicha en SEQ ID NO: 152, 155 y 156. Debido a polimorfismos, parece ser que el clon L531S tiene dos formas. Una primera secuencia de ADNc de longitud completa determinada para L531S se proporciona en SEQ ID NO: 109, proporcionándose la correspondiente secuencia de aminoácidos predicha en SEQ ID NO: 110. Una segunda secuencia de ADNc de longitud completa determinada para L531S se proporciona en SEQ ID NO: 111, proporcionándose la correspondiente secuencia de aminoácidos predicha en SEQ ID NO: 112. La secuencia de SEQ ID NO: 111 es idéntica a la de SEQ ID NO: 109, excepto que contiene una inserción de 27 pb. De manera similar L514S también tiene dos formas alternativamente cortadas y empalmadas; el primer ADNc variante se lista como SEQ ID NO: 153, con la secuencia de aminoácidos correspondiente como SEQ ID NO: 155. La segunda forma variante del ADNc de longitud completa L514S se alude como SEQ ID NO: 154, con su secuencia de aminoácidos correspondiente como SEQ ID NO: 156.

La clonación de longitud completa de L524S (SEQ ID NO: 101) proporcionó dos variantes (SEQ ID NO: 163 y 164), con las correspondientes secuencias de aminoácidos predichas (SEQ ID NO: 165 y 166) respectivamente. Ambas variantes han demostrado codificar péptidos relacionados con la hormona paratiroide.

La comparación de las secuencias de L514S y L531S (SEQ ID NO: 87 y 88, 89 y 90 y 109, respectivamente) con las del banco de genes, según se describe antes, no relevó ninguna homología significativa con las secuencias conocidas. Se encontró que las secuencias de L513S, L516S, L517S, L519S, L520S y L530S (SEQ ID NO: 87 y 88, 91 y 92, 93, 94, 95 y 96, 107 y 108, respectivamente) mostraban una cierta homología con las ESTs previamente identificadas. Las secuencias de L521S, L522S, L523S, L524S, L525S, L526S, L527S, L528S y L529S (SEQ ID NO: 97 y 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105 y 106, respectivamente) se encontró que representaban genes conocidos. En SEQ ID NO: 113 se proporcionan las secuencias de ADNc de longitud completa determinadas para L520S, proporcionándose en SEQ ID NO: 114 la correspondiente secuencia de aminoácidos predicha. El subsiguiente análisis de la microdisposición ha demostrado que L520S es sobre-expresado en tumores de mama además de tumores escamosos de pulmón.

El análisis adicional ha demostrado que L529S (SEQ ID NO: 106 y 115), L525S (SEQ ID NO: 102 y 120) y L527S (SEQ ID NO: 104) son componentes citosolales y proteínas específicas para células potencialmente escamosas. L529S es conexina 26, una proteína de unión del hueco. Ésta se expresa altamente en el tumor escamoso pulmonar 9688T y se sobre-expresa moderadamente en otros dos. Sin embargo, el nivel de expresión menor de conexina 26 también es detectable en piel normal, colon, hígado y estómago. Se ha reseñado la sobre-expresión de conexina 26 en algunos tumores de mama, y una forma mutada de L529S puede dar como resultado la sobre-expresión en tumores pulmonares. L525S es placofilina 1, una proteína desmosomal que se encuentra en las uniones adherentes portadoras de halos de la piel. Los niveles de expresión de ARNm de L525S son muy elevados en tres de cuatro tumores escamosos pulmonares sometidos a ensayo y en la piel normal. L527S ha sido identificado como la isoforma de queratina 6, queratina tipo II de 58 kd y citoqueratina 13 y muestra una sobreexpresión en tumores escamosos y una baja expresión en la piel normal, tejidos de mama y de colon. De manera notable, queratina y genes relacionados con la queratina se han documentado ampliamente como potenciales marcadores para el cáncer de pulmón, incluido CYFRA2.1 (Pastor, A., *et al.*, *Eur. Respir. J.*, 10:603-609, 1997). L513S (SEQ ID NO: 87 y 88) muestra una sobre-expresión moderada en varios tejidos tumorales sometidos a ensayo y codifica una proteína que se aisló primero como un antígeno de pemfigo vulgar.

L520S (SEQ ID NO: 95 y 96) y L521S (SEQ ID NO: 97 y 98) se expresan altamente en tumores escamosos pulmonares y L520S se suprarregula en la glándula salivar normal y L521S se sobreexpresa en la piel normal. Ambos pertenecen a una familia de pequeñas proteínas ricas en prolina y representan marcadores para células escamosas totalmente diferenciadas. L521S ha sido descrito como un marcador específico para el tumor escamoso pulmonar (Hu, R., *et al.*, *Lung Cancer*, 20:25-30, 1998). L515S (SEQ ID NO: 162) codifica IGF- β 2, y L516S es un homólogo de aldosa-reductasa y ambos se expresan moderadamente en tumores escamosos pulmonares y en el colon normal. De manera notable, L516S (SEQ ID NO: 91 y 92) se suprarregula en tumores metastáticos pero no en adenocarcinoma pulmonar primario, un indicio de su papel potencial en metástasis y un potencial marcador de diagnóstico. L522S (SEQ ID NO: 99) se sobre-expresa moderadamente en tumores escamosos pulmonares con una expresión mínima en tejidos normales. L522S ha demostrado pertenecer a una alcohol deshidrogenasa de clase IV, ADH7, y su perfil de expresión sugiere que es un antígeno específico de células escamosas. L523S (SEQ ID NO: 100) se sobre-expresa moderadamente en tumor escamoso pulmonar, líneas de células de cáncer de páncreas humano y tejidos cancerígenos pancreáticos, sugiriendo que este gen puede ser un antígeno compartido entre cáncer de células escamosas pancreáticas y pulmonares.

L524S (SEQ ID NO: 101) se sobre-expresa en la mayoría de los tumores escamosos sometidos a ensayo y es homóloga con el péptido relacionado con la hormona paratiroides (PTHrP) que es conocido que provoca una hipercalcemia humoral asociada con tumores malignos tales como leucemia, cáncer de próstata y de mama. Se piensa también que PTHrP está muy comúnmente asociado con carcinoma escamoso de pulmón y raramente con adenocarcinoma de pulmón (Davidson, L.A., *et al.*, *J. Pathol.*, 178:398-401, 1996). L528S (SEQ ID NO: 105) está muy sobre-expresado en dos tumores escamosos pulmonares con una expresión moderada en otros dos tumores escamosos, un adenocarcinoma de pulmón y algunos tejidos normales, incluida la piel, nódulos linfáticos, corazón, estómago y pulmón. Codifica el gen NMB que es similar al precursor del gen específico para melanocitos Pmel17 que se reseña se expresa preferentemente en líneas de células de melanoma potenciales bajas metastásicas. Esto sugiere que L528S pueda ser un antígeno compartido tanto en carcinoma de células de melanoma como escamosas pulmonares. L526S (SEQ ID NO:

103) se sobre-expresa en todos los tejidos tumorales de células escamosas pulmonares y ha demostrado compartir una homología con un gen (ATM) en el que una mutación provoca una ataxia telangiectasia, un trastorno genético en seres humanos que provoca una predisposición al cáncer, entre otros síntomas. ATM codifica una proteína que activa el punto de verificación del ciclo de células mediada por p53 a través de la unión directa y la fosforilación de la molécula p53. Aproximadamente el 40% del cáncer de pulmón está asociado con mutaciones en p53 y se especula que la sobre-expresión de ATM es el resultado de una compensación por la pérdida de la función de p53, pero se desconoce si la sobre-expresión es la causa del resultado del carcinoma de células escamosas pulmonares. Adicionalmente, la expresión de L526S (ATM) también se detecta en adenocarcinoma metastático, pero no de pulmón, sugiriendo un papel en la metástasis

Ejemplo 3

Aislamiento y caracterización de polipéptidos del tumor pulmonar mediante sustracción basada en PCR

Ochocientos cincuenta y siete clones procedentes de una genoteca de sustracción de ADNc, que contenían ADNc procedente de una agrupación de dos tumores escamosos de pulmón humano sustraídos frente a ocho ADNcs de tejido humano normal que incluían pulmón, PBMC, cerebro, corazón, riñón, hígado, páncreas y piel (Clontech, Palo Alto, CA) se derivaron y sometieron a una primera ronda de amplificación por PCR. Esta genoteca se sometió a una segunda ronda de amplificación por PCR siguiendo el protocolo del fabricante. Los fragmentos de ADNc resultantes se subclonaron en el vector P7-Adv vector (Clontech, Palo Alto, CA) y se transformaron en *E. coli* DH5α (Gibco, BRL). El ADN se aisló de clones independientes y se secuenció utilizando un secuenciador automatizado modelo 373A de Perkin Elmer/Applied Biosystems Division.

Se secuenciaron ciento sesenta y dos clones positivos. La comparación de las secuencias de ADN de estos clones con las del banco de genes utilizando las bases de datos EMBL y GenBank, según se describe antes, no reveló ninguna homología significativa en 13 de estos clones, a los que se alude en lo que sigue como Contig 13, 16, 17, 19, 22, 24, 29, 47, 49, 56-59. Las secuencias de ADNc determinadas para estos clones se proporcionan en SEQ ID NO: 125, 127-129, 131-133, 142, 144, 148-150 y 157, respectivamente. Se encontró que los Contigs 1, 3-5, 7-10, 12, 11, 15, 20, 31, 33, 38, 39, 41, 43, 44, 45, 48, 50, 53, 54 (SEQ ID NO: 115-124, 126, 130, 134-141, 143, 145-147, respectivamente) mostraban un cierto grado de homología con secuencias de ADN previamente identificadas. Se encontró que Contig 57 (SEQ ID NO: 149) representa el clon L519S (SEQ ID NO: 94) descrito en la solicitud de patente de EE.UU. n° 09/123.912, presentada el 27 de julio de 1998. Al mejor entender del inventor, ninguna de estas secuencias ha demostrado ser previamente diferencialmente sobre-expresada en tumores pulmonares.

Los niveles de expresión de ARNm para los clones representativos en tejidos de tumor pulmonar, tejidos de pulmón normal (n=4), PBMC en reposo, glándula salivar, corazón, estómago, nódulos linfáticos, músculo esquelético, paladar blando, intestino delgado, intestino grueso, bronquios, vejiga, tonsila, riñón, esófago, médula ósea, colon, glándula adrenal, páncreas y piel (todos ellos derivados de seres humanos) se determinaron mediante RT-PCR según se describe antes. Los niveles de expresión utilizando la tecnología de microdisposición, según se describe antes, se examinaron en una muestra de cada tipo de tejido, a menos que se indique de otro modo.

Se encontró que Contig 3 (SEQ ID NO: 116) se expresaba mucho en todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello sometidos a ensayo (17/17) y se expresaba en la mayoría (8/12) de los tumores escamosos pulmonares (alta expresión en 7/12, moderada en 2/12 y baja en 2/12), al tiempo que expresaba una expresión negativa para 2/4 tejidos pulmonares normales y una baja expresión en las restantes dos muestras. Contig 3 mostró una expresión moderada en la piel y en el paladar blando, niveles de expresión reducidos en PBMC en reposo, intestino grueso, glándula salivar, tonsila, páncreas, esófago y colon. Se encontró que Contig 11 (SEQ ID NO: 124) era expresado en todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello sometidos a ensayo (17/17): altamente expresado en 14/17 y moderadamente expresado en 3/17. Adicionalmente, la expresión en tumores escamosos pulmonares mostró una elevada expresión en 3/12 y moderada en 4/12. Contig 11 era negativo para 3/4 muestras de pulmón normal, teniendo las muestras restantes sólo una baja expresión. Contig 11 mostró una reactividad de baja a moderada con la glándula salivar, del paladar blando, vejiga, tonsila, piel, esófago e intestino grueso. Se encontró que Contig 13 (SEQ ID NO: 125) se expresaba en todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello sometidos a ensayo (17/17): se expresa altamente en 12/17 y se expresa moderadamente en 5/17. Contig 13 se expresó en 7/12 tumores escamosos pulmonares, con una elevada expresión en 4/12 y una expresión moderada en tres muestras. El análisis de las muestras pulmonares normales mostró una expresión negativa para 2/4 y una expresión de baja a moderada en las restantes dos muestras. Contig 13 mostró una reactividad de baja a moderada con PBMC en reposo, glándula salivar, vejiga, páncreas, tonsila, piel, esófago e intestino grueso, así como una elevada expresión en el paladar blando. Se encontró que Contig 16 (SEQ ID NO: 127) se expresaba moderadamente en algunos tumores celulares escamosos de cabeza y cuello (6/17) y en un tumor escamoso pulmonar; al tiempo que no mostraba ninguna expresión en ninguna de las muestras de pulmón normal sometidas a ensayo. Contig 16 mostraba una baja reactividad con PBMC en reposo, intestino grueso, piel, glándula salivar y paladar blando. Contig 17 (SEQ ID NO: 128) mostró que se expresaba en todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello sometidos a ensayo (17/17): se expresaba altamente en 5/17 y se expresaba moderadamente en 12/17. Los niveles de expresión en tumores escamosos pulmonares mostraron una muestra de tumor con una alta expresión y 3/12 con niveles moderados. Contig 17 era negativa para 2/4 muestras pulmonares normales, teniendo las muestras restantes sólo una baja expresión. Adicionalmente, se encontró un bajo nivel de expresión en esófago y en el paladar blando. Se encontró que Contig 19 (SEQ ID NO: 129) se expresaba en la mayoría de los tumores escamosos de cabeza y cuello sometidos a ensayo (11/17): teniendo dos muestras altas

niveles, mostrando 6/17 una expresión moderada y encontrándose una baja expresión en 3/17. El ensayo en tumores escamosos pulmonares reveló una expresión solamente moderada en 3/12 muestras. Los niveles de expresión en 2/4 de las muestras pulmonares normales eran negativas, teniendo las otras dos muestras solamente una baja expresión. Contig 19 mostró bajos niveles de expresión en esófago, PBMC en reposo, glándula salivar, vejiga, paladar blando y páncreas.

Contig 22 (SEQ ID NO:113) demostró expresarse en la mayoría de los tumores de células escamosas de cabeza y cuello sometidas a ensayo (13/17) con una elevada expresión en cuatro de estas muestras, una expresión moderada en 6/17 y una expresión baja en 3/17. Se encontró que los niveles de expresión en tumores escamosos pulmonares eran de moderados a altos para 3/12 tejidos sometidos a ensayo, con una expresión negativa en dos muestras de pulmón normal y una baja expresión en otras dos muestras (n=4). Contig 22 mostró una baja expresión en la piel, la glándula salivar y el paladar blando. De manera similar, se encontró que Contig 24 (SEQ ID NO:132) se expresaba en la mayoría de los tumores de células escamosas de cabeza y cuello sometidos a ensayo (13/17) con una elevada expresión en tres de estas muestras, una expresión moderada en 6/17 y una baja expresión en 4/17. Se encontró que los niveles de expresión en tumores escamosos pulmonares eran de moderados a altos para 3/12 tejidos sometidos a ensayo con una expresión negativa para tres muestras de pulmón normal y una baja expresión en una muestra (n=4). Contig 24 mostró una baja expresión en la piel, glándula salivar y paladar blando. Contig 29 (SEQ ID NO:133) se expresó en casi todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello sometidos a ensayo (16/17): se expresaba altamente en 4/17, se expresaba moderadamente 11/17, con una baja expresión en una muestra. También, se expresaba moderadamente en 3/12 tumores escamosos pulmonares, siendo negativo para 2/4 muestras de tumores normales. Contig 29 mostró una expresión de baja a moderada en el intestino grueso, la piel, glándula salivar, páncreas, tonsila, corazón y paladar blando. Contig 47 (SEQ ID NO:142) se expresaba en la mayoría de los tumores de células escamosas de cabeza y cuello sometidos a ensayo (12/17): expresión moderada en 10/17 y expresión baja en dos muestras. En tumores escamosos pulmonares, se expresaba altamente una muestra y se expresaba moderadamente en otras dos (n=13). Contig 47 era negativo para 2/4 muestras de pulmón normal, teniendo las restantes dos muestras una expresión moderada. También Contig 47 mostró una expresión moderada en el intestino grueso y en el páncreas y una expresión baja en la piel, glándula salivar, paladar blando, estómago, vejiga, PBMC en reposo y tonsila.

Contig 48 (SEQ ID NO:143) se expresaba en todos los tumores de células escamosas de cabeza y cuello sometidos a ensayo (17/17): se expresaba altamente en 8/17 y se expresaba moderadamente en 7/17, con una baja expresión en dos muestras. Los niveles de expresión en tumores escamosos pulmonares eran de elevados a moderados en tres muestras (n=13). Contig 48 era negativo para una de cuatro muestras pulmonares normales, mostrando el resto una expresión baja o moderada. Contig 48 mostró una expresión moderada en el paladar blando, el intestino grueso, el páncreas y la vejiga y mostró una baja expresión en el esófago, glándula salivar, PBMC en reposo y corazón. Contig 49 (SEQ ID NO:144) se expresaba a niveles de bajos a moderados en 6/17 tumores de células escamosas de cabeza y cuello sometidos a ensayo. Los niveles de expresión en tumores escamosos pulmonares eran moderados en tres muestras (n= 13). Contig 49 era negativo para 2/4 muestras de pulmón normal, mostrando las restantes muestras una baja expresión. Se mostraron niveles de expresión moderados en la piel, glándula salivar, intestino grueso, páncreas, vejiga y PBMC en reposo, así como una baja expresión en el paladar blando, nódulos linfáticos y tonsila. Contig 56 (SEQ ID NO:148) se expresaba en niveles de bajos a moderados en 3/17 tumores de células escamosas de cabeza y cuello sometidos a ensayo y en tumores escamosos pulmonares, mostrando niveles de bajos a moderados en tres de las trece muestras. De manera notable, se detectaron bajos niveles de expresión en una muestra de tumor pulmonar de adenocarcinoma (n=2). Contig 56 era negativo para 3/4 muestras de pulmón normal y mostró niveles de expresión moderados en solamente el intestino grueso y una baja expresión en la glándula salivar, paladar blando, páncreas, vejiga y PBMC en reposo. Contig 58, también conocido como L769P, (SEQ ID NO:150) se expresaba a niveles moderados en 11/17 tumores de células escamosas de cabeza y cuello sometidos a ensayo y una baja expresión en una muestra adicional. La expresión en tumores escamosos pulmonares mostró niveles de bajos a moderados en tres de trece muestras. Contig 58 era negativo para 3/4 muestras de pulmón normal, teniendo una muestra una baja expresión. Se demostraron niveles de expresión moderada en la piel, el intestino grueso y en PBMC en reposo, así como una baja expresión en la glándula salivar, paladar blando, páncreas y vejiga. Contig 59 (SEQ ID NO: 157) se expresaba en algunos tumores escamosos de cabeza y cuello y pulmonares. También se detectó un bajo nivel de expresión de Contig 59 en la glándula salivar y el intestino grueso.

Adicionalmente, la secuencia de ADNc de longitud completa para Contig 22, al que se alude como L763P, se proporciona en SEQ ID NO:158, proporcionándose la correspondiente secuencia predicha de aminoácidos en SEQ ID NO:159. También, la secuencia de ADNc de longitud completa que incorpora Contig 17, 19 y 24, a la que se alude como L762P, se proporciona en SEQ ID NO:160, proporcionándose en SEQ ID NO:161 la correspondiente secuencia de aminoácidos predicha. El análisis adicional de L762P ha determinado que es una proteína de la membrana de tipo 1 y se han secuenciado dos variantes adicionales. La variante 1 (SEQ ID NO:167 y la correspondiente secuencia de aminoácidos en SEQ ID NO:169) es una forma alternativamente cortada y empalmada de SEQ ID NO:160, dando como resultado la delección de 503 nucleótidos, así como la delección de un segmento corto de la proteína expresada. La variante 2 (SEQ ID NO:168 y la correspondiente secuencia de aminoácidos en SEQ ID NO:170) tiene una delección de dos nucleótidos en la región codificante 3' en comparación con la SEQ ID NO:160, dando como resultado una forma segregada de la proteína expresada.

La secuencia de ADNc de longitud completa para Contig 56 (SEQ ID NO:148), a la que se alude como L773P, se proporciona en SEQ ID NO:171, con la secuencia de aminoácidos predicha en SEQ ID NO:172. El subsiguiente análisis de transferencia Northern de L773P demuestra que este transcrito está diferencialmente sobre-expresado en

ES 2 277 432 T3

tumores escamosos y se detecta a aproximadamente 1,6 Kb en tejido de tumor pulmonar primario y a aproximadamente 1,3 Kb en tejido tumoral de cabeza y cuello primario.

El subsiguiente análisis de microdisposición ha demostrado que Contig 58, a la que también se alude como L769S (SEQ ID NO:150), se sobre-expresa en tumores de mama además de tumores escamosos pulmonares.

Ejemplo 4

Síntesis de polipéptidos

Los polipéptidos se pueden sintetizar en un sintetizador de péptidos 430A de Perkin Elmer/Applied Biosystems División, utilizando la química FMOC con activación con HPTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio). Una secuencia Gly-Cys-Gly se puede fijar al extremo amino del péptido para proporcionar un método de conjugación, unión a una superficie inmovilizada o marcaje del péptido. La escisión de los péptidos procedentes del soporte sólido se puede llevar a cabo utilizando la siguiente muestra de mezcla de escisión: ácido trifluoroacético: etanoditiol: tioanisol: agua: fenol (40:1:2:2:3). Después de la escisión durante 2 horas, los péptidos se pueden precipitar en metil-t-butil-éter frío. Los nódulos de péptidos pueden entonces disolverse en agua que contiene ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1% y liofilizarse antes de la purificación por HPLC de fase inversa C18. Se puede utilizar un gradiente de 0%-60% de acetonitrilo (que contiene TFA al 0,1%) en agua (que contiene TFA al 0,1%) para eluir los péptidos. Después de la liofilización de las fracciones puras, los péptidos se pueden caracterizar utilizando electroproyección u otros tipos de espectrometría de masas y mediante el análisis de aminoácidos.

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de polinucleótido aislada, que comprende la secuencia de nucleótidos proporcionada en SEQ ID NO: 160 o el complemento de la misma.
2. Un polipéptido aislado que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por la molécula de polinucleótido de la reivindicación 1.
3. Un polipéptido aislado que comprende una secuencia de aminoácidos proporcionada en SEQ ID NO: 161.
4. Un vector de expresión que comprende la molécula de polinucleótido de la reivindicación 1.
5. Una célula hospedante transformada con el vector de expresión de la reivindicación 4.
6. La célula hospedante de la reivindicación 5, en donde la célula hospedante se selecciona del grupo consistente en líneas de células de *E. coli*, levaduras y mamíferos.
7. Una composición farmacéutica, que comprende el polipéptido de la reivindicación 2 o la reivindicación 3 y un soporte fisiológicamente aceptable.
8. Una vacuna, que comprende una molécula de polinucleótido aislada de la reivindicación 1 o el polipéptido de las reivindicaciones 2 ó 3 y un reforzador de la respuesta inmune no específico.
9. Una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer de pulmón, que comprende un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3 y un soporte fisiológicamente aceptable.
10. Una vacuna para el tratamiento del cáncer de pulmón, que comprende un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3 y un reforzador de la respuesta inmune no específico.
11. Una vacuna para el tratamiento del cáncer de pulmón, que comprende una molécula de polinucleótido aislada de acuerdo con la reivindicación 1 y un reforzador de la respuesta inmune no específico.
12. Una proteína de fusión, que comprende al menos un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 2, que preferiblemente comprende, además, un antígeno de tumor pulmonar conocido.
13. Una composición farmacéutica, que comprende una proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 12, y un soporte fisiológicamente aceptable.
14. Una vacuna, que comprende una proteína de fusión de acuerdo con la reivindicación 12 y un reforzador de la respuesta inmune no específico.
15. La vacuna de la reivindicación 8 ó 14, en donde el reforzador de la respuesta inmune no específico es un adyuvante.
16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 7, 9 ó 13, para uso en un método para inhibir el desarrollo de cáncer de pulmón en un paciente.
17. La vacuna de una cualquiera de las reivindicaciones 8, 10, 11, 14 ó 15, para uso en un método para inhibir el desarrollo de cáncer de pulmón en un paciente.
18. Un método para detectar cáncer de pulmón en un paciente, que comprende:
 - (a) poner en contacto una muestra biológica obtenida del paciente con un agente de unión que es capaz de unirse a un polipéptido, comprendiendo el polipéptido al menos una porción inmunogénica de una proteína pulmonar o una variante de la misma, en donde dicha proteína comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una molécula de polinucleótido que comprende el polinucleótido proporcionado en SEQ ID NO: 160; y
 - (b) detectar en la muestra una proteína o polipéptido que se una al agente de unión, detectando con ello el cáncer de pulmón en el paciente.
19. El método de la reivindicación 18, en el que el agente de unión es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal.
20. Un método para vigilar el progreso de cáncer de pulmón en un paciente, que comprende:

(a) poner en contacto una muestra biológica obtenida del paciente con un agente de unión que es capaz de unirse a un polipéptido, comprendiendo dicho polipéptido al menos una porción inmunogénica de una proteína pulmonar o una variante de la misma, en donde dicha proteína comprende una secuencia de aminoácidos codificada por el polinucleótido que proporcionado en SEQ ID NO: 160; y

(b) determinar en la muestra una cantidad de una proteína o polipéptido que se una al agente de unión;

(c) repetir las etapas (a) y (b); y

(d) comparar la cantidad de polipéptido detectado en las etapas (b) y (c) para vigilar el progreso del cáncer de pulmón en el paciente.

21. Un anticuerpo monoclonal, que es específico para el polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por el polinucleótido proporcionado en SEQ ID NO: 160.

22. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la reivindicación 21, para uso en un método para inhibir el desarrollo de cáncer de pulmón en un paciente.

23. El anticuerpo de la reivindicación 22, en donde el anticuerpo monoclonal está conjugado a un agente terapéutico.

24. Un método para detectar cáncer de pulmón en un paciente, que comprende:

(a) poner en contacto una muestra biológica obtenida del paciente con al menos dos cebadores de oligonucleótidos en una reacción en cadena de la polimerasa, en donde al menos uno de los oligonucleótidos es específico para el polinucleótido proporcionado en SEQ ID NO: 160 o el complemento del mismo; y

(b) detectar en la muestra una secuencia de polinucleótidos que se amplifica en presencia de los cebadores de oligonucleótidos, detectando con ello el cáncer de pulmón.

25. Un kit de diagnóstico, que comprende:

(a) uno o más anticuerpos monoclonales de la reivindicación 21; y

(b) un reactivo de detección.

26. El kit de la reivindicación 25, en donde los anticuerpos monoclonales están inmovilizados sobre un soporte sólido, que comprende preferiblemente nitrocelulosa, látex o un material plástico.

27. El kit de las reivindicaciones 25 ó 26, en donde el reactivo de detección comprende un grupo informador, preferiblemente seleccionado del grupo consistente en radioisótopos, grupos fluorescentes, grupos luminiscentes, enzimas, biotina y partículas de colorante, conjugado a un agente de unión, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en anti-inmunoglobulinas, proteína G, proteína A y lectinas.

28. Un kit de diagnóstico que comprende al menos dos cebadores de oligonucleótidos, siendo al menos uno de los cebadores de oligonucleótidos específico para la molécula de polinucleótido proporcionada en SEQ ID NO: 160 o el complemento de la misma.

29. Un método de acuerdo con la reivindicación 24 o un kit de diagnóstico de la reivindicación 28, en el que al menos uno de los cebadores de oligonucleótidos comprende al menos 10 nucleótidos contiguos de una molécula de polinucleótido que comprende la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 160.

30. Un método para detectar cáncer de pulmón en un paciente, que comprende:

(b) poner en contacto una muestra biológica obtenida del paciente con una sonda de oligonucleótidos específica para la molécula de polinucleótido proporcionada en SEQ ID NO: 160 o el complemento de la misma; y

(c) detectar en la muestra una secuencia de polinucleótidos que se hibrida a la sonda de oligonucleótidos, detectando con ello el cáncer de pulmón en el paciente.

31. Un kit de diagnóstico que comprende una sonda de oligonucleótidos específica para la molécula de polinucleótido proporcionada en SEQ ID NO: 160 o el complemento de la misma.

32. El método de la reivindicación 30 o el kit de diagnóstico de la reivindicación 31, en el que la sonda de oligonucleótidos comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de la molécula de polinucleótido proporcionada en SEQ ID NO: 160 o el complemento de la misma.

ES 2 277 432 T3

33. Un método para preparar un producto de sangre, que comprende la etapa de: incubar células de la sangre periférica, obtenidas de un paciente, en presencia de al menos un polipéptido de la reivindicación 2, o al menos de un polinucleótido de la reivindicación 1, de modo que proliferan células T.

5 34. El método de la reivindicación 33, en el que la etapa de incubar las células T se repite una o más veces.

35. El método de la reivindicación 33 ó 34, que comprende, además, la etapa de separar células T de las células de la sangre periférica, de modo que las células incubadas son las células T.

10 36. El método de la reivindicación 33 ó 34, que comprende, además, separar células CD4+ o células CD8+ de las células de la sangre periférica, de modo que las células proliferadas son células T CD4+ o CD8+.

37. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 36 que comprende, además, clonar una o más células T que proliferan en presencia del polipéptido o polinucleótido.

15 38. Un producto de sangre, preparado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37 para uso en un método para tratar cáncer de pulmón.

20 39. Una composición para el tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente, que comprende células T proliferadas en presencia de un polipéptido de la reivindicación 2, o de un polinucleótido de la reivindicación 1, en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

40. Antígeno que presenta células incubadas en presencia de al menos un polipéptido de la reivindicación 2, o de al menos un polinucleótido de la reivindicación 1, para uso en un método para tratar cáncer de pulmón en un paciente.

25 41. El antígeno presentador de células de la reivindicación 40, en donde las células presentadoras del antígeno se seleccionan del grupo que consiste en células dendríticas y células macrófagos.

30 42. Una composición para el tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente, que comprende células presentadoras de antígenos incubadas en presencia de un polipéptido de la reivindicación 2, o de un polinucleótido de la reivindicación 1, en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

35 43. El uso de un anticuerpo monoclonal que se une a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por el polinucleótido proporcionado en SEQ ID NO: 160 para la fabricación de un medicamento para inhibir el desarrollo de cáncer de pulmón en un paciente.

44. El uso de la reivindicación 43, en donde el anticuerpo monoclonal está conjugado a un agente terapéutico.

40

45

50

55

60

65

ES 2 277 432 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Wang, Tongtong

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

<130> 210121.455PC

10 <140> PCT

<141> 1999-03-16

15 <160> 172

<170> FastSEQ para Windows versión 3.0

<210> 1

20 <211> 315

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 1

35	gcagagacag actggtgggtt gaacctggag gtgccaaaaa agccagctgc gggcccagga	60
	cagctgccgt gagactcccg atgtcacagg cagctctgtgt ggttacagcg cccctcagtg	120
	ttcatctcca gcagagacaa cggaggaggc tcccaccagg acggttctca ttatttatac	180
	gttaaatatgt ttgtaaactc atgtacagtt ttttttgggg gggaagcaat gggaanggta	240
	naaattacaa atagaatcat ttgctgtaat ccttaaatgg caaacggtca ggccacgtga	300
40	aaaaaaaaaa aaaaaa	315

<210> 2

<211> 380

<212> ADN

45 <213> *Homo sapien*

<400> 2

50	atttaggctt aagattttgt ttacccttgt tactaaggag caaattagta tttaaagtata	60
	atatatatataa acaaatataa aaagttttga gtgggttcagc tttttttattt tttttaatgg	120
	cataactttt aacaacactg ctctgtaatg gggtgaactg tggtaactag actgagataa	180
	ctgaaatgag tggatgtata gtgttattgc ataattatcc cactatgaag caaagggaact	240
55	ggataaaattc ccagtctaga ttattagcct ttgttaacca tcaagcacct agaagaagaa	300
	ttattggaaa ttttgccttc tgtaactggc accttggggt gtgacttata ttttgccttc	360
	gtaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	380

<210> 3

60 <211> 346

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

65 <220>

<221> características misceláneas

ES 2 277 432 T3

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

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

5 <400> 3

	ttgtaagtat	acaatttttag	aaaggattaa	atgttattga	tcatttttact	gaatactgca	60
	catcctcacc	atacaccatc	cacttttccaa	taacatttaa	tccttttctaa	aattgtaagt	120
	atacaattgt	actttctttg	gatttttcata	acaaatatac	catagactgt	taatttttatt	180
10	gaagtctcct	taatggaatg	agtcattttt	gtcttggtgt	tttgagggtta	cctttgcttt	240
	gacttccaac	aatttgatca	tatagtgttg	agctgtggaa	atctttaagt	ttattctata	300
	gcaataattt	ctattnnnag	annccnggnn	naaaannann	annaaa		346

15 <210> 4

<211> 372

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

20

<220>

<221> características misceláneas

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

25

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

<400> 4

30	actagctctca	ttactccaga	attatgctct	tgtacctgtg	tggctgggtt	tcttagtctg	60
	tgggttgggt	tggttttttg	aactgggtatg	taggtgtgtt	cacagtctta	atgtaagcac	120
	tctcttctcc	aagtgtgtgt	ttgtggggac	aatcattctt	tgaacattag	agaggaaggc	180
	agttcaagct	gttgaaaaga	ctattgctta	ttcttgtttt	taaagacctt	cttgacgtca	240
35	tgtggacagt	gcacgtgctt	tacgtacat	cttggtttct	aggaagaagg	ggatgcnggg	300
	aaggantggg	tgctttgtga	tggataaaac	gnctaaataa	cacaccttta	cattttgaaa	360
	aaaacaaaac	aa					372

40 <210> 5

<211> 698

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

45

<220>

<221> características misceláneas

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

50

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

<400> 5

55	actagtanga	tagaaacact	gtgtcccag	agtaaggaga	gaagctacta	ttgattagag	60
	cctaaccag	gttaactgca	agaagaggcg	ggatactttc	agctttccat	gtaactgtat	120
	gcataaagcc	aatgtagtcc	agtttctaa	atcatgttcc	aagctaactg	aatccactt	180
	caatacacac	tcattgaactc	ctgatggaac	aataacaggc	ccaagcctgt	ggtagatgt	240
60	gcacacttgc	tagactcaga	aaaaatacta	ctctcataaa	tgggtgggag	tattttgggt	300
	gacaacctac	tttgcttggc	tgagtgaagg	aatgatattc	atatnttcat	ttattccatg	360
	gacatttagt	tagtgccttt	tatataccag	gcattgatgt	gagtgcacct	cttggtgata	420
	tntccaaatn	ttngtncngt	cgctgcacat	atctgaaatc	ctatattaag	antttcccaa	480
	natgangtcc	ctgggtttttc	cacgccactt	gatcngtcaa	ngatctcacc	tctgtntgtc	540
65	ctaaaaccnt	ctnctnnang	gttagacnng	acstctcttc	tcccttcccg	aanaatnaag	600
	tgtgngaaga	nancnncn	ccccctnnc	tnncnncstng	ccngctnnnc	cncntgtngg	660
	ggngnccgcc	cccgcggggg	gacccccccn	ttttcccc			698

ES 2 277 432 T3

<210> 6

<211> 740

<212> ADN

5 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

10 <222> (1)...(740)

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

<400> 6

```

15      actagtcaaa aatgctaaaa taatttggga gaaaatattt ttttaagtagt gttatagttt      60
      catgtttatc ttttattatg tnttgtgaag ttgtgtcttt tcaactaatta cctataactat      120
      gccaatattt ccttatatct atccataaca ttataactac atttgtaaga gaatatgcac      180
20      gtgaaactta acactttata aggtaaaaat gaggtttcca agatttaata atctgatcaa      240
      gtctctgtta tttccaaata gaatggactt ggtctgttaa ggggctaagg gagaagaaga      300
      agataagggtt aaaagtgttt aatgacccaa cattctaaaa gaaatgcaaa aaaaaattta      360
      ttttcaagcc ttcgaaactat ttaaggaaag caaaatcatt tcctanatgc atatcatctg      420
      tgagantttc ccantaatat cctgaatcat tcatttcagc tnaggcttca tgttgactcg      480
25      atatgtcatc tagggaaaagt ctatttcatt gtccaaacct gttgccatag ttggttaggc      540
      ttctctttta ntgtgaanta ttnacangaa atttctctt tnanagttct tnataggggt      600
      aggggtgtgg gaaaagcttc taacaatctg tagtgttncg tgttatctgt ncagaaccan      660
      aatnacggat cgnangaagg actgggtcta ttacangaa cgaatnatct ngtnnnntgt      720
30      gttnnncaact ccngggagcc

```

<210> 7

<211> 670

<212> ADN

35 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

40 <222> (1)...(670)

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

<400> 7

```

45      gctgggggagc tcggcatggc ggtccccgct gcagccatgg ggccctcggc gttggggccag      60
      agcggccccc gctcgatggc cccgtggtgc tcagtgaagc gcggcccgct gcgctacgtg      120
      cttgggatgc aggagctgtt ccggggccac agcaagaccg cgagttcctg gcgcacagcg      180
50      ccaaggtgca ctcggtggcc tggagttgcg acgggctgct cctacctcgg ggtcttcgac      240
      aagacgccac gtcttcttgc tgganaanga ccgttggtca aagaaaacaa ttatcgggga      300
      catggggata gtgtggacca ctctgttggc atccaagtaa tcctgacctt tttgttacgg      360
      cgtctggaga taaaaccatt cgcattctgg atgtgaggac tacaaaatgc attgccactg      420
55      tgaacactaa aggggagaac attaatatct gctggantcc tgatgggcan accattgctg      480
      tagcnacaag gatgatgtgg tgactttatt gatgccaaga aaccccgctc caaagcaaaa      540
      aaacanttcc aanttcgaag tcaccnaaat ctccctggaac aatgaacatn aatatntctt      600
      tcctgacaat ggncccttggg tgnntcacat cctcagctnc cccaaaactg aancctgnc      660
60      natccacccc

```

<210> 8

<211> 689

<212> ADN

65 <213> *Homo sapien*

ES 2 277 432 T3

<220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 8

10	actagtatct	aggaatgaac	agtaaaagag	gagcagttgg	ctacttgatt	acaacagagt	60
	aaatgaagta	ctggatttgg	gaaaacctgg	ttttattaga	acatatggaa	tgaaagccta	120
	cacctagcat	tgccacttta	gccccctgaa	ttaacagagc	ccaattgaga	caaacccttg	180
	gcaacaggaa	attcaaggga	gaaaaagtaa	gcaacttggg	ctaggatgag	ctgactccct	240
	tagagcaaag	ganagacagc	ccccattacc	aaataccatt	tttgccctggg	gcttgtgcag	300
15	ctggcagtgt	tcctgcccc	gcatggcacc	ttatngtttt	gatagcaact	tcgttgaatt	360
	ttcaccaact	tattacttga	aattataata	tagcctgtcc	gtttgctgtg	tccaggctgt	420
	gatatatntt	cctagtgggt	tgactttnaa	aataaatnag	gtttantttt	ctccccccnn	480
	cnntcctncc	nntcctcnn	cnntcccccc	cnctcngtcc	tcnnnnntcn	ggggggggccn	540
	ccccnccggn	ggacccccct	ttggctccctt	agtggagggt	natggccccct	ggnnttatcc	600
20	nggccttann	tttccccctg	nnaaatgntt	ccccctccca	ntcccnccac	ctcaanccgg	660
	aagcctaagt	ttntaccctg	ggggtccctc				689

<210> 9

25 <211> 674

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

30

<220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 9

40	gtccactctc	ctttgagtg	actgtcttac	tgtgcactct	gtttttcaac	tttctagata	60
	taaaaaatgc	ttgttctata	gtggagtaag	agctcacaca	cccaaggcag	caagataact	120
	gaaaaaagcg	aggctttttt	gccaccttgg	taaaaggccag	ttcactgcta	tagaactgct	180
	ataagcctga	aggggaagtag	ctatgagact	ttccattttt	cttagttctc	ccaataggct	240
	ccttcatgga	aaaaggcttc	ctgtaataat	tttcacctaa	tgaattagca	gtgtgattat	300
45	ttctgaaata	agagacaaat	tgggccgcag	agtcttccctg	tgatttaaaa	taaacaacct	360
	aaagttttgt	ttggtcttca	ccaaaggaca	tactctaggg	ggatgttgt	tgaagacatt	420
	caaaaacatt	agctgttctg	tctttcaatt	tcaagttatt	ttggagactg	cctccatgtg	480
	agttaattac	tttgctctgg	aactagcatt	attgtcatta	tcattcacatt	ctgtcatcat	540
50	catctgaata	atattgtgga	tttccccctc	tgcttgcac	ttcttttgac	tcctctggga	600
	anaaatgtca	aaaaaaaagg	tcgatctact	cngcaaggnc	catctaata	ctgcgctgga	660
	aggacccnct	gccc					674

<210> 10

55 <211> 346

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

60

<220>

<221> características misceláneas

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

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

ES 2 277 432 T3

<400> 10

actagtctgc	tgatagaaag	cactatacat	cctattgttt	ctttctttcc	aaaatcagcc	60
ttctgtctgt	aacaaaaatg	tactttatag	agatggagga	aaagggtctaa	tactacatag	120
ccttaagtgt	ttctgtcatt	gttcaagtgc	attttctgta	acagaaacat	atgtggaatg	180
tttttctttt	ccccctataa	attgtaattc	ctgaaatact	gctgctttta	aaagtccac	240
tgtcagatta	tattatctaa	caattgaata	ttgtaaatac	acttgtctta	cctctcaata	300
aaaggggtact	tttctattan	nnagnngnnn	gnnnnataaa	anaaaa		346

<210> 11

<211> 602

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

<400> 11

actagtaaaa	agcagcattg	ccaaataatc	cctaattttc	cactaaaaat	ataatgaaat	60
gatgttaagc	tttttgaaaa	gttttaggta	aacctactgt	tgtagatta	atgtatttgt	120
tgtctccctt	tatctggaat	gtggcattag	cttttttatt	ttaaccctct	tttaattctta	180
ttcaattcca	tgacttaagg	ttggagagct	aaacactggg	atttttggat	aacagactga	240
cagttttgca	taattataat	cggcatctga	catagaaagg	atatggctac	cttttggtta	300
atctgcactt	tttaaatatc	aaaaaaggga	aatgaagtta	taaatcaatt	tttgtataat	360
ctgtttgaaa	catgagtttt	atttgcttaa	tattagggct	ttgccccctt	tctgtaagtc	420
tcttgggata	ctgtgtagaa	ctgttctcat	ttaacaccaa	acagttaagt	ccattctctg	480
gtactagcta	caaattcggg	ttcatattct	acttaacaat	ttaaataaac	tgaaatattt	540
ctagatgggc	tacttctgtc	catataaaaa	caaaacttga	tttccaaaaa	aaaaaaaaaa	600
aa						602

<210> 12

<211> 685

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 12

actagtcctg	tgaaagtaca	actgaaggca	gaaagtgtta	ggattttgca	tctaagtctc	60
attatcatgg	tattgatgga	cctaagaaaa	taaaaattag	actaagcccc	caaataagct	120
gcattgcattt	gtaacatgat	tagtagattt	gaatatatag	atgtagtatn	ttgggtatct	180
aggtgtttta	tcattatgta	aaggaattaa	agtaaaggac	tttgtagttg	tttttattaa	240
atatgcatac	agtagagtgc	aaaaatatag	caaaaaatana	aactaaaggc	agaaaagcat	300
tttagatatg	ccttaatnta	nnaactgtgc	cagggtggccc	tcggaataga	tgccaggcag	360
agaccagtgc	ctgggtgggtg	cctccccctg	tctgcccccc	tgaagaactt	ccctcacgtg	420
angtagtgcc	ctcgtaggtg	tcacgtggan	tantgggan	aggccgnncn	gtanaaagaa	480
ancanngtga	nagtttcncc	gtngangcng	aactgtccct	gngccnnnac	gctccanana	540
cntntccaat	ngacaatcga	gtttccnnnc	tcnngnaacc	tngccgnnnn	cnngcccnnn	600
cantntgnta	accccgcgcc	cggatcgctc	tcnnntcggt	ctcncncnaa	ngggntttcn	660
cnnccgccgt	cncncccccg	cnncc				685

<210> 13

<211> 694

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

ES 2 277 432 T3

<220>

<221> características misceláneas

<222> (1)...(694)

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

<400> 13

10	cactagtcac	tcattagcgt	tttcaatag	gctcttaagt	ccagtagatt	acgggtagtc	60
	agttgacgaa	gatctgggtt	acaagaacta	attaaatggt	tcattgcatt	tttgtaagaa	120
	cagaataatt	ttataaaatg	tttgtagttt	ataattgccg	aaaataattt	aaagacactt	180
	tttctctgtg	tgtgcaaagt	tgtgtttgtg	atccattttt	tttttttttt	taggacacct	240
	gtttactagc	tagctttaca	atatgccaaa	aaaggatttc	tccctgaccc	catccgtggt	300
15	tcacctctt	ttcccccat	gctttttgcc	ctagtttata	acaaaggaat	gatgatgatt	360
	taaaaagtag	ttctgtatct	tcagtatctt	ggctctccag	aacctctctg	ttgggaaggg	420
	gatcattttt	tactggtcac	ttccctttgg	agtgtactac	tttaacagat	ggaaagaact	480
	cattggccat	ggaaacagcc	gangtggttg	gagccagcag	tgcattggac	cgtccggcat	540
20	ctggcctgat	tgggtctggc	gccgtcattg	tcagcacagt	gccatgggac	atggggaana	600
	ctgactgcac	ngccaatgg	tttcatgaag	aatacngcat	ncncngtgat	cacgtnancc	660
	angacgctat	gggggncana	gggccanttg	cttc			694

25 <210> 14

<211> 679

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

30

<220>

<221> características misceláneas

<222> (1)...(679)

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

<400> 14

40	cagcgcctg	catctgtatc	cagcgccang	ccccgccagt	cccagctgcg	cgcgcccccc	60
	agtcgcgnac	ccgttcggcc	cangctnagt	tagncctcac	catnccggtc	aaaggangca	120
	ccaagtgcac	caaatacctg	cngtnccgat	ntaaattcat	cttctggctt	gccgggattg	180
	ctgtccntgc	cattggacta	nggctccgat	ncgactctca	gaccanganc	atcttcganc	240
	naganactaa	tnatnatnt	tcagcttct	acacaggagt	ctatatctctg	atcggatccg	300
45	gcncctctnt	gatgctggg	ggcttctctga	gctgctgcgg	ggctgtgcaa	gagtccant	360
	gcatgctggg	actgttcttc	ggcttctntct	tggtgatatn	cgccattgaa	atacctgcgg	420
	ccatctgggg	atattccact	ncgatnatgt	gattaaggaa	ntccacggag	ttttacaagg	480
	acacgtacaa	cnacctgaaa	accnnggatg	anccccaccg	ggaancnctg	aangccatcc	540
50	actatgcgtc	gaactgcaat	ggtttggtctg	gggnccttga	acaatttaat	cncatacatc	600
	tggccccann	aaaggacntn	ctcganncc	tcnccgtgna	attcngttct	gatnccatca	660
	cagaagtctc	gaacaatcc					679

55 <210> 15

<211> 695

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

60

<220>

<221> características misceláneas

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

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

ES 2 277 432 T3

<400> 15

	actagtggat	aaaggccagg	gatgctgctc	aacctcctac	catgtacagg	gacgtctccc	60
	cattacaact	acccaatccg	aagtgtcaac	tgtgtcagga	ctaanaaacc	ctgggtttga	120
5	ttaaaaaagg	gcctgaaaaa	aggggagcca	caaattctgtc	tgttccctca	cnttantcnt	180
	tggcaaatna	gcattctgtc	tcnttggtcg	cngcctcanc	ncaaaaaanc	ngaactcnat	240
	cnggccagg	aatacatctc	ncaatnaacn	aaattganca	aggcnntggg	aaatgcnga	300
	tgggattatc	ntccgcttgt	tgancttcta	agtttctntc	ccttcattcn	accctgccag	360
10	ccnagttctg	ttagaaaaat	gccngaattc	naacnccgg	tttcttactc	ngaatttaga	420
	tcctncanaaa	cttcctggcc	acnattcnaa	ttnanggnca	cgnacanatn	ccttccatna	480
	ancncacccc	acntttgana	gccangacaa	tgactgcntn	aantgaaggc	ntgaaggaan	540
	aactttgaaa	ggaaaaaaa	ctttgtttcc	ggcccccttc	aacncttctg	tgttnancac	600
15	tgccttctng	naacctgga	agcccnngga	cagtgttaca	tgttgttcta	nnaaacngac	660
	ncctnaatnt	cnatcttccc	nanaacgatt	ncncc			695

<210> 16

20 <211> 669

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> características misceláneas

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

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

30

<400> 16

	cgcogaagca	gcagcgcagg	ttgtccccgt	ttccccctcc	ccttcccttc	tccgggtgce	60
35	ttccccgggc	ccttacactc	cacagtcccc	gtccccccat	gtcccagaaa	caagaagaag	120
	agaacctctg	ggaggagacc	ggcgaggaga	agcaggacac	gcaggagaaa	gaagggtattc	180
	tgcctgagag	agctgaagag	gcaaagctaa	aggccaaata	ccccagccta	ggacaaaagc	240
	ctggagggtc	cgacttcttc	atgaagagac	tccagaaaagg	gcaaaagtac	tttgactcng	300
	gagactacaa	catggccaaa	gccaacatga	agaataagca	gctgccaaat	gcangaccag	360
40	acaagaacct	ggtgactggt	gattcacatc	ccaccccaca	ggatctgccc	agagaaaagtc	420
	ctcgctcgtc	accagcaagc	ttgcgggtgg	ccaagtgtga	tgatgctgcn	ggggctctgc	480
	canatctgag	acgcttccct	ccctgcccc	cccgggtcct	gtgctggctc	ctgccccctc	540
	tgtctttgca	gccannggtc	aggaagtggc	ncnggtngtg	gctggaaaagc	aaaaaccttc	600
45	cctgttggtg	tcccacccat	ggagccccctg	gggcgagccc	angaacttga	ncctttctgt	660
	ttctctncc						669

<210> 17

50 <211> 697

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> características misceláneas

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

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

65

ES 2 277 432 T3

<400> 17

	gcaagatatg gacaactaag tgagaaggta atnctctact gctctagntn ctcngggcnn	60
	gacgcgctga ggagannnac gctggcccan ctgccggcca cacacgggga tcntggtnat	120
5	gcctgcccان gggancccca ncnctcggan cccatntcac acccgnnccn tncgcccacn	180
	ncctggctcn cncngcccng nccagctcnc gnceccctcc gccnnnctcn tttnctcttc	240
	cncnccctcc ncnacnacct cctaccncng gctccctccc cagccccccc ccgcaancct	300
	ccacnacncc ntcnnncga ancnccnctc gcnctcngcc cncgcccctt gcccccgcgc	360
10	cncnacnncg cgnccccccg cgcncgcngc ctccccctcc cccacnacag ncnacccgc	420
	agnacgcnc tcggcccnct gacgcccann ccggccgcgc tcaccttcac ggncnancng	480
	ccccgctcnc ncnctgcnc gcgcncnngg cgcgccgcgc cnnccngctn ccnncngng	540
	ccccngcngn angcngtgcg cnnccangnc gngccggnnc ncacccctccg ncnccgcgc	600
	cgcgcgctgg gggctccgcg cncgcgntc antcccncc cntncgcca ctntccgntc	660
15	cnnctcnc gctcngcgcn cgcncncnc cccccc	697

<210> 18

20 <211> 670

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> características misceláneas

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

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

30

<400> 18

	ctcgtgtgaa ggggtgcagta cctaagccgg agcggggtag aggcgggccc gcacccccct	60
	ctgacctcca gtgcgcgcgg cctcaagatc agacatggcc cagaacttga acgacctggc	120
35	gggacggctg cccgcgcggc cccggggcat gggcacggcc ctgaagctgt tgcctggggc	180
	cggcgccgtg gccacgggtg tgcgcgaatc tgtgttcacc gtggaaggcg ggncagagc	240
	cacctctctc aatcggatcg gtggagtga caggacacta tcctgggccc anggccttca	300
	cttcaggatc cttgggtcca gtaccuccanc atctatgaca ttcggggccag acctcgaaaa	360
40	aatctctctc ctacagggtc caaagacctc cagatgggtga atatctccct gcgagtgtg	420
	tctcgaccaa tgctcangaa cttcctaaca tgctccancg cctaagggct ggactacnaa	480
	gaacgantgt tgccgtccat tgtcacgaag tgctcaagaa ttnggtggc caagtccaat	540
	gncctcacnn ctgatcnccc agcggggcca agttanccct gggtgatccc cgggganctg	600
45	acnnaaaagg gccaaaggact tccctcctc ctggataatg tggccntcac aaagctcaac	660
	tttanccacc	670

<210> 19

50 <211> 606

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> características misceláneas

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

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

60

65

ES 2 277 432 T3

<400> 19

	actagtgcc	acctcagctc	ccaggccagt	tctctgaatg	tcgaggagtt	ccaggatctc	60
	tggcctcagt	tgtccttgg	tattgatggg	ggacaaattg	gggatggcca	gagccccgag	120
5	tgtcgccctg	gctcaactgt	ggttgatttg	tctgtgcccg	gaaagtttgg	catcattcgt	180
	ccaggctgtg	ccctggaaag	tactacagcc	atcctccaac	agaagtacgg	actgctcccc	240
	tcacatgctg	cctacctgtg	aaactctggg	aagcaggaag	gcccagacc	tggtgctgga	300
	tactatgtgt	ctgtccactg	acgactgtca	aggcctcatt	tcgagaggcc	accggagcta	360
10	gggcactagc	ctgactttta	aggcagtgtg	tctttctgag	cactgtagac	caagcccttg	420
	gagctgctgg	tttagccttg	cacctgggga	aaggatgtac	tcattttgcat	tttcatacat	480
	cagccaaaag	ctgaatggaa	aagctnagaa	cattcctagg	tggccttatt	ctaataagtt	540
	tctctgtctc	gtcttggttt	tcaattgaaa	agttattaaa	taacagattt	agaatctagt	600
15	gagacc						606

<210> 20

<211> 449

20 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<400> 20

25	actagtaaac	aacagcagca	gaaacatcag	tatcagcagc	gtcgccagca	ggagaatatg	60
	cagcgccaga	gccgaggaga	acccccgctc	cctgaggagg	acctgtccaa	actcttcaaa	120
	ccaccacagc	cgcctgccag	gatggactcg	ctgctcattg	caggccagat	aaacacttac	180
	tgccagaaca	tcaaggagtt	cactgcccc	aaacttaggc	agctcttcat	ggccagggt	240
30	cttcaagaat	acaacaacta	agaaaaggaa	gtttccagaa	aagaagttaa	catgaactct	300
	tgaagtcaca	ccagggcaac	tcttggaaga	aatatatttg	catattgaaa	agcacagagg	360
	atttcttttag	tgtcattgcc	gattttggct	ataacagtgt	ctttctagcc	ataataaaa	420
	aaaacaaaat	cttgactgct	tgctcaaaa				449

<210> 21

<211> 409

40 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<400> 21

45	tatcaatcaa	ctggtgaata	attaaacaat	gtgtggtgtg	atcatacaaa	gggtaccact	60
	caatgataaa	aggaacaagc	tgcttatatg	tggaacaaca	tggaatgcatt	tcagaaactt	120
	tatgttgagt	gaaagaacaa	acacggagaa	catactatgt	ggttctcttt	atgtaacatt	180
	acagaaataa	aaacagaggc	aaccaccttt	gaggcagtat	ggagtggagt	agactggaaa	240
50	aaggaaggaa	ggaaactcta	cgctgatgga	aatgtctgtg	tcttcattgg	gtggtagtta	300
	tgtggggata	tacatttctc	aaaatttatt	gaactatata	ctaaagaact	ctgcatttta	360
	ttgggatgta	aataatacct	caattaaaaa	gacaaaaaaa	aaaaaaaaa		409

55 <210> 22

<211> 649

<212> ADN

60 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

65 <222> (1)...(649)

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

ES 2 277 432 T3

<400> 22

	acaattttca	ttatcttaag	cacattgtac	atctctacag	aacctgtgat	tattctcgca	60
	tgataaggat	ggtacttgca	tatggtgaat	tactactggt	gacagtttcc	gcagaaatcc	120
5	tatttcagtg	gaccaacatt	gtggcatggc	agcaaagcc	aacattttgt	ggaatagcag	180
	caaacttaca	agagaccctg	gttggttttt	cgttttgttt	tctttgtttt	ttcccccttc	240
	tcctgaatca	gcagggatgg	aangagggta	gggaagttat	gaattactcc	ttccagtagt	300
	agctctgaag	tgtcacattt	aatatcagtt	ttttttaaac	atgattctag	ttnaatgtag	360
10	aagagagaag	aaagaggaag	tgttcacttt	tttaatacac	tgatttagaa	atctgatgtc	420
	ttatatcagt	agttctgagg	tattgatagc	ttgctttatt	tctgccttta	cgctgacagt	480
	gttgaagcag	ggtgaataac	taggggcata	tatatctttt	ttttttgtaa	gctgtttcat	540
	gatgttttct	ttggaatttc	cggataagtt	caggaaaaca	tctgcatgtt	gttatctagt	600
15	ctgaagtctn	tatccatctc	attacaacaa	aaacncccg	aacggnctg		660

<210> 23

<211> 669

<212> ADN

20 <213> *Homo sapien*

<220>

25 <221> características misceláneas

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

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

<400> 23

30	actagtgcg	tactggctga	aatccctgca	ggaccaggaa	gagaaccagt	tcagactttg	60
	tactctcagt	caccagctct	ggaattagat	aaattccctg	aagatgtcag	gaatgggatc	120
	tatcctctga	cagcctttgg	gctgcctcgg	ccccagcagc	cacagcagga	ggaggtgaca	180
35	tcacctgtcg	tgcccccttc	tgtcaagact	ccgacacctg	aaccagctga	ggtggagact	240
	cgcaaggtgg	tgctgatgca	gtgcaacatt	gagtcgggtg	aggagggagt	caaacaccac	300
	ctgacacttc	tgctgaagtt	ggaggacaaa	ctgaaccggc	acctgagctg	tgacctgatg	360
	ccaaatgaga	atatccccga	gttggcggtc	gagctgggtc	agctgggctt	cattagttag	420
	gctgaccaga	gccgggtgac	ttctctgcta	gaagagactt	gaacaagttc	aattttgcca	480
40	ggaacagtac	cctcaactca	gccgctgtca	ccgtctcttc	ttagagctca	ctcgggccag	540
	gcctctgatct	gcgctgtggc	tgtcctggac	gtgctgcacc	ctctgtctct	ccccccagtc	600
	agtatctact	gtgaagccct	tccctccttt	attattcagg	anggctgggg	gggtcctctg	660
	nttctaacc						669

45 <210> 24

<211> 442

<212> ADN

50 <213> *Homo sapien*

<400> 24

55	actagtacca	tcttgacaga	ggatacatgc	tccccaaaacg	tttgttacca	cacttaaaaa	60
	tcactgccat	cattaagcat	cagtttcaaa	attatagcca	ttcatgattt	actttttcca	120
	gatgactatc	attattctag	tcctttgaa	ttgtaagggg	aaaaaaaaca	aaaacaaaaa	180
	cttacgatgc	actttttctc	agcacatcag	atttcaaatc	gaaaattaaa	gacatgctat	240
	ggtaatgcac	ttgctagtac	tacacacttc	ggtacaacaa	aaaacagagg	caagaaacaa	300
60	cggaaagaga	aaagccttcc	tttgttggcc	cttaaaactga	gtcaagatcc	gaaatgtaga	360
	gatgatctct	gacgatacct	gtatgttctt	attgtgtaaa	taaaattgct	ggatgaaat	420
	gacctaaaaa	aaaaaaaaa	aa				442

<210> 25

65 <211> 656

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

ES 2 277 432 T3

<220>

<221> características misceláneas

<222> (1)...(656)

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

<400> 25

10	tgcaagtacc	acacactgtt	tgaatttttc	acaaaaagtg	actgtaggat	caggatgatag	60
	ccccggaatg	tacagtgtct	tggtgcacca	agatgccttc	taaaggctga	cataccttgg	120
	accctaattg	ggcagagagt	atagccctag	cccagtgggtg	acatgaccac	tccctttggg	180
	aggcctgagg	tagaggggag	tggtatgtgt	ttcttcagtg	gaagcagcac	atgagtgggt	240
	gacaggatgt	tagataaagg	ctctagttag	gggtgtcattg	tcatttgaga	gactgacaca	300
15	ctcttagcag	ctggtaaagg	gggtgctggan	gccatggagg	anctctagaa	acattagcat	360
	gggctgatct	gattacttcc	tggtcatccc	ctcactttta	tgggaagtct	tatttagangg	420
	atgggacagt	tttccatata	cttgcctgtg	agctctggaa	cactctctaa	atttccctct	480
	attaaaaatc	actgccctaa	ctacacttcc	tccttgaagg	aatagaaatg	gaactttctc	540
20	tgacatantt	cttggcatgg	ggagccagcc	acaaatgana	atctgaacgt	gtccagggtt	600
	ctctctganac	tcattctacat	agaatttgggt	aaacctctcc	ttggaataag	gaaaaa	656

<210> 26

25 <211> 434

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

30 <220>

<221> características misceláneas

<222> (1)...(434)

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

<400> 26

40	actagttcag	actgccacgc	caaccccaga	aaatacccca	catgccagaa	aagtgaagtc	60
	ctaggtgttt	ccatctatgt	ttcaatctgt	ccatctacca	ggcctcgcga	taaaaacaaa	120
	acaaaaaaac	gctgccaggt	tttagaagca	gtctcgtgtc	caaaaccatc	aggatcctgc	180
	caccaggggt	cttttgaaat	agtaccacat	gtaaaaggga	atttggcttt	cacttcatct	240
	aataactgaa	ttgtcaggct	ttgattgata	attgtagaaa	taagttagct	tctgttgtgg	300
45	gaataagtta	taatcagtat	tcattctctt	gttttttgtc	actcttttct	ctctaattgt	360
	gtcatctgta	ctgtctgaaa	aatatttctt	ctatnaaatt	aaactaacct	gccttaaaaa	420
	aaaaaaaaaa	aaaa					434

50 <210> 27

<211> 654

<212> ADN

55 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

60 <222> (1)...(654)

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

65

ES 2 277 432 T3

	<400> 27	
	actagtccaa cacagtcaga aacattgttt tgaatcctct gtaaaccaag gcattaatct 60	
	taataaacca ggatccattt aggtaccact tgatataaaa aggatatcca taatgaatat 120	
5	tttataactgc atcctttaca ttagccacta aatacgttat tgcttgatga agacctttca 180	
	cagaatccta tggattgcag catttcactt ggctacttca taccatgcc ttaaagaggg 240	
	gcagtttctc aaaaagcagaa acatgccgcc agttctcaag ttttcctcct aactccattt 300	
	gaatgtaagg gcagctggcc cccaatgtgg ggagggtcga acattttctg aattccattt 360	
10	ttcttgttcg cggctaaatg acagtttctg tcattactta gattccgatc tttcccaaag 420	
	gtgttgattt acaaagaggc cagctaatag cagaaatcat gacctgaaa gagagatgaa 480	
	attcaagctg tgagccaggc agganctcag tatggcaaaag gtcttgagaa tngccattt 540	
	ggtacaaaaa aaatttttaa gcntttatgt tataccatgg aaccatagaa anggcaaggg 600	
15	aattgttaag aanaatttta agtgtccaga cccanaanga aaaaaaaaaa aaaa 654	
	<210> 28	
	<211> 670	
20	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
	<220>	
25	<221> características misceláneas	
	<222> (1)...(670)	
	<223> n = A,T,C o G	
30	<400> 28	
	cgtgtgcaca tactgggagg atttccacag ctgcacggtc acagcccta cggattgcca 60	
	ggaagggggc aaagatatgt gggataaact gagaaaagaa nccaaaaacc tcaacatcca 120	
35	aggcagctta ttcgaactct gcggcagcgg caacggggcg gcgggggtccc tgctcccggc 180	
	gttcccgggtg ctcttggtgt ctctctcggc agctttagcg acctgncttt ccttctgagc 240	
	gtggggccag ctccccccgc ggcgcccacc cacnctcact ccattgctccc ggaaatcgag 300	
	aggaagatca ttagttcttt ggggacgttn gtgattctct gtgatgctga aaaacactca 360	
40	tatagggaat gtgggaaatc ctganctctt tnttatntcg tntgatctct tgtgttttat 420	
	ttgccaaaat gttaccaatc agtgaccaac cnagcacagc caaaaatcgg acntcngctt 480	
	tagtccgtct tcacacacag aataagaaaa cggcaaaacc accccacttt tnantttnat 540	
	tattactaan tttttctgtg tgggcaaaaag aatctcagga acngccctgg ggccnccgta 600	
45	ctanagttaa ccnagctagt tncatgaaaa atgatgggct ccnctcaat gggaaagcca 660	
	agaaaaagnc 670	
	<210> 29	
50	<211> 551	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapien</i>	
55	<220>	
	<221> características misceláneas	
	<222> (1)...(551)	
60	<223> n = A,T,C o G	
65		

ES 2 277 432 T3

<400> 29

5	actagtcctc	cacagcctgt	gaatccccct	agacctttca	agcatagtga	gctggagaaga	60
	agatcttcagc	gttttagccac	cttaccctatg	cctgatgatt	ctgtagazaa	ggtttctctct	120
	ccctctccag	ccactgatgg	gaaagtattc	tccatcagtt	ctcaaaatca	gcaagaatct	180
	tcagtaccag	aggcgcctga	tgttgcacac	ttgcccacttg	agaagctggg	accctgtctc	240
	ctctcttgact	taagtcgtgg	ttcagaagtt	acagcaccgg	tagcctcaga	ttcctcttac	300
10	cgtaatgaat	gtcccagggc	agaaaaagag	gatacncaga	tgcttccaaa	tccttcttcc	360
	aaagcaatag	ctgatgggaa	gaggagctcc	agcagcagca	ggaatctcga	aaacagaaaa	420
	aaaagtgaag	ttgggaagac	aaaagctcaa	cagcatttgg	taaggagaaa	aganaagatg	480
	aggaaggaag	agagaagaga	gacnaagatc	nctacggacc	gnnncggaag	aagaagaagn	540
	aaaaaanaaa	a					551

<210> 30

<211> 684

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 30

35	actagttctta	tctggaaaaa	gcccggggttg	gaagaagctg	tggagagtgc	gtgtgcaatg	60
	cgagactcat	ttcttggaag	catccctggc	aaaaatgcag	ctgagtacaa	ggttatcact	120
	gtgatagaac	ctggactgct	ttttgagata	atagagatgc	tgcagtctga	agagacttcc	180
	agcacctctc	agttgaatga	attaatgatg	gcttctgagt	caactttact	ggctcaggaa	240
	ccacgagaga	tgaactgcaga	tgtaatcgag	cttaaaggga	aattcctcat	caacttagaa	300
	ggtggtgata	ttcgtgaaga	gtcttccctat	aaagtaattg	tcattgccgac	tacgaaagaa	360
	aaatgcccc	gttgttgga	gtatacagcg	ggagtcttca	gatacactgt	gtctctgatg	420
40	tgcagaagtt	gtcagtggga	aaatagtatc	aacagctcac	tcgagcaaga	accctctga	480
	cagtactggg	ctagaagttc	ggatggatta	tttacaatat	aggaaagaaa	gccaaagaatc	540
	aggtnatgag	tggatgagta	aatggtggan	gatggggaat	tcaaatacaga	attatggaag	600
	aagtnttcc	tgttactata	gaaaggaatt	atgtttatct	acatgcagaa	aatatanatg	660
45	tgtggtgtgt	accgtggatg	gaan				684

<210> 31

<211> 654

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

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

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

60

65

ES 2 277 432 T3

<400> 31

	gcgcagaaaa	ggaaccaata	tttcagaaac	aagcctaata	ggaacagctg	cctgtacatc	60
	aacatcttct	cagaatgacc	cagaagtat	catcgtggga	gctggcgtgc	ttggctctgc	120
5	tttggcagct	gtgctttcca	gagatggaag	aaaggtgaca	gtcattgaga	gagacttaaa	180
	agagcctgac	agaatagttg	gagaatttct	gcagccgggt	ggttatcatg	ttctcaaaga	240
	ccttggctct	ggagatacag	tggaaggctt	tgatgccag	gttgtaaata	gttacatgat	300
	tcattgatcag	ggaaagcaaa	tcagangttc	agattcctta	ccctctgtca	gaaaacaatc	360
10	aagtgcagag	tggaagagct	ttccatcacg	gaagattcat	catgagtctc	cggaaagcag	420
	ctatggcaga	gcccgaatgca	aagtttattg	aaggtgttgt	gttacagtta	ttagaggaag	480
	atgatgttgt	gatgggagtt	cagtacaagg	ataaagagac	tgggagatat	caaggaaactc	540
	catgctccac	tgactgttgt	tgcatatggg	cttttctcca	anttcaggaa	aagcctgggc	600
15	tcaataaaagt	ttctgtatca	ctcatttggg	tggcttctta	tgaagaatgc	nccc	654

<210> 32

<211> 673

20 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

25 <221> características misceláneas

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

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

30 <400> 32

	actagtgaag	aaaaagaaat	tctgatacgg	gacaaaaatg	ctcttcaaaa	catcattctt	60
	tatcacctga	caccaggagt	tttcattgga	aaaggatttg	aacctgggtg	tactaacatt	120
35	ttaaagacca	cacaaggaag	caaaatcttt	ctgaaagaag	taaatgatac	acttctgggtg	180
	aatgaattga	aatcaaaaaga	atctgacatc	atgacaacaa	atgggtgtaat	tcattgttga	240
	gataaactcc	tctatccagc	agacacacct	gttggaatg	atcaactgct	ggaaataactt	300
	aataaattaa	tcaaatatcat	ccaaatttaag	tttggtctgtg	gtagcacctt	caaagaaatc	360
40	ccctgtgactg	tctatnagcc	aattatttaa	aaatacacca	aaatcattga	tgggagtgcc	420
	tgtgggaaat	aactgaaaaa	gagaccgaga	agaacgaatc	attacagggtc	ctgaaataaa	480
	atacctagga	tttctactgg	aggtggagaa	acagaagaa	tctgaagaaa	ttgttacaaag	540
	aagangtccc	aaggctacca	aattcattga	aggtgggtga	ggtctttatc	tgaagatgaa	600
	gaaattaaaa	gacgcttcag	ggagacnccc	catgaaggaa	ttgccagcca	caaaaaaatc	660
45	cagggattag	aaa					673

<210> 33

50 <211> 673

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> características misceláneas

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

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

60

65

ES 2 277 432 T3

<400> 33

	actagttatt	tactttcctc	cgtttcagaa	ggtttttcag	actgagagcc	taagcatact	60
	ggatctgttg	ttcttttttg	gtctcacctc	atcagtgtgc	atagtggcag	aaattataaa	120
5	gaaggttgaa	aggagcaggg	aaaagatcca	gaagcatgtt	agttcgacat	catcatcttt	180
	tcttgaagta	tgatgcatac	tgcattatct	tatttgcaaa	ctaggaattg	cagtctgagg	240
	atcatttaga	agggcaagtt	caagaggata	tgaagatttg	agaacttttt	aactattcat	300
	tgactaaaaa	tgaacattaa	tgttnaagac	ttaagacttt	aacctgctgg	cagtcccaaa	360
10	tgaattatg	caactctgat	atcatattcc	ttgattttaa	ttgggctttt	gtgattgant	420
	gaaactttat	aaagcatatg	gtcagttatt	tnattaaaaa	ggcaaaacct	gaaccacctt	480
	ctgcacttaa	agaagtctaa	cagtacaaat	acctatctat	cttagatgga	tnattctntt	540
	tnatttttta	aattttgtac	tattttatgg	nggtggggct	ttcttactaa	tacacaaatn	600
	aattttatcat	ttcaanggca	ttctatttgg	gtcttagaagt	tgattccaag	nantgcatat	660
15	ttcgctactg	tnct					673

<210> 34

20 <211> 684

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> características misceláneas

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

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

30

<400> 34

	actagtttat	tcaagaaaag	aacttactga	ttctctctgtt	cctaaagcaa	gagtggcagg	60
	tgatcagggc	tggtgtagca	tccggttcct	ctagtgcagc	taactgcatt	tgtcactgat	120
35	gaccaaggag	gaaatcacta	agacatttga	gaagcagtgg	tatgaacgtt	cttggacaag	180
	ccacagttct	gagccttaac	cctgtagtct	gcacacaaga	acgagctcca	cctccccctc	240
	ttcaggagga	atctgtgcgg	atagattggc	tggacttttc	aatgggtctg	ggttgcaagt	300
	gggcactggt	atggctgggt	atggagcggg	cagccccagg	aatcagagcc	tcagcccggc	360
40	tgcctgggtg	gaagggtacag	gtgttcagca	ccttcggaaa	aagggcataa	agtngtgggg	420
	gacaattctc	agtccaagaa	gaatgcattg	accattgctg	gctatttgct	tncttagtan	480
	gaattggatn	cattttttgac	cangatnntt	ctnctatgct	ttnttgcaat	gaaatcaaat	540
	cccgcattat	ctacaagtgg	tatgaagtcc	tgcnncccc	agagaggctg	ttcaggcnat	600
	gtctttccaag	ggcagggtgg	gttacaccat	tttacctccc	ctctcccccc	agattatgna	660
45	cncagaagga	atttntttcc	tccc				684

<210> 35

50 <211> 614

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> características misceláneas

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

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

60

65

ES 2 277 432 T3

<400> 35

5	actagtcctcaa	cgcgttngcn	aatattcccc	tggtagccta	cttccttacc	cccgaatatt	60
	ggtaagatcg	agcaatggct	tcaggacatg	ggttctcttc	tcctgtgatc	attcaagtgc	120
	tcactgcatg	aagactggct	tgtctcagtg	tntcaacctc	accagggctg	tctcttggtc	180
	cacacctcgc	tccctgttag	tgccgtatga	cagcccccac	canatgacct	tggccaagtc	240
	acggttttctc	tgtggccaat	gttggtnngc	tgattgggtg	aaagtanggt	ggaccaaagg	300
	aagncncgtg	agcagncanc	nccagttctg	caccagcagc	gcctccgtcc	tactnnggtg	360
10	tccnngtttc	tcctggccct	gngtgggcta	nggcctgatt	cgggaanatg	cctttgcang	420
	gaaggganga	taantgggat	ctaccaattg	attctggcaa	aacnatntct	aagattnttn	480
	tgctttatgt	ggganacana	tctanctctc	atttnttgc	gnanatnaca	ccctactcgt	540
	gntcgancnc	gtcttcgatt	ttcgganaca	cncantnaa	tactggcgct	ctgttggtta	600
15	aaaaaaaaaa	aaaa					614

<210> 36

<211> 686

20 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

25 <221> características misceláneas

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

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

30 <400> 36

35	gtggctgggc	cggttctccg	cttctcccca	tccctactct	tcctccctcc	ctccctttcc	60
	ctccctcgtc	gactgttgct	tgctggctgc	agactccctg	acccctccct	cagccctccc	120
	taacctcggt	gccaccggat	tgcccttctt	tcctgttgct	ccagcccagc	cctagtgctca	180
	gggcgggggc	ctggagcagc	ccgaggcact	gcagcagaag	ananaaaaga	cacgacnaac	240
	ctcagctcgc	cagtccggct	gctngcttcc	cgcgcgatgg	caatnagaca	gacgcggctc	300
	acctgctctg	ggcacacgcg	accctgtggt	gatttgggct	tcagtggcat	cacccttatg	360
40	ggtattttct	aatcagcgct	tgcaaagatg	gttaacctat	gctacggcag	ggagatacag	420
	gagactggat	tggaacattt	ttggggctct	aaggctctgt	tgggggtgaa	cactgaataa	480
	ggatgccacc	aaagcagcta	cagcagctgc	agatttcaca	gccccagtgt	gggatgctgt	540
	ctcagganat	naattgataa	cctggctcat	aacacattgt	caagaatgtg	gatttcccca	600
45	ggatattatt	atttgtttac	cggggganag	gataactgtt	tcnctatttt	taattgaaca	660
	aactnaaaca	aanctaagg	aaatcc				686

<210> 37

50 <211> 681

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> características misceláneas

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

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

65

ES 2 277 432 T3

<400> 37

	gagacanan	naacgtcang	agaanaaaag	angcatggaa	cacaanccag	gcncgatggc	60
	caccttccca	ccagcancca	gcgcccccca	gcngccccca	ngnccggang	accangactc	120
5	cancctgnat	caatctganc	tctattcctg	gcccattccc	acctcggagg	tggangccgn	180
	aaaggtcgca	cnnncagaga	agctgctgcc	ancaccancc	gccccnnccc	tgncggggctn	240
	nataggaaac	tggtgaccnn	gctgcanaat	tcatacagga	gcacgcgang	ggcacnnnct	300
	cacactgagt	tnnngatgan	gcctnaccan	ggacctnccc	cagcnnattg	annacnggac	360
10	tgccggaggaa	ggaagacccc	gnacnggato	ctggccggcn	tgccaccccc	ccacccctag	420
	gattatnccc	cttgactgag	tcctctgagg	gctacccgaa	cccgccctca	ttccctacca	480
	natnntgctc	natcgggact	gacangctgg	ggatnggagg	ggctatcccc	cancatcccc	540
	tnanaccaac	agcnacngan	natnggggct	ccccngggct	ggngcaacnc	tcctncaccc	600
	cggcgcnggc	cttcggtgnt	gtctctcctc	aacnaattcc	naaanggcgg	gccccccngt	660
15	ggactcctcn	ttgttccctc	c				681

<210> 38

20 <211> 687

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> características misceláneas

<222> (1)...(687)

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

<400> 38

	canaaaaaaa	aaaacatggc	cgaaaaccagn	aagctgcgcg	atggcgccac	ggccccctct	60
35	ctcccgccct	gtgtccggaa	ggtttccctc	cgaggcgccc	cggctccgc	aagcggagga	120
	gaggcgggga	cntgcccggg	ccggagctca	naggccctgg	ggcgcctctg	ctctcccgcc	180
	atcgcaagg	cggcgctaac	ctnaggcctc	cccgcaaagg	tcccnangc	ggngggggcg	240
	gggggctgtg	anaaccgcaa	aaanaacgct	gggcgcgcng	cgaaccgctc	caccccgcg	300
40	aaggananac	ttccacagan	gcagcgcttc	cacagcccan	agccacnttc	ctagggtgat	360
	gcaccccgat	aagtccctgn	cggggaagct	caccgctgtc	aaaaaanctc	ttcgctccac	420
	cggcgcacna	agggggangan	ggcangangc	tgccgcccgc	acaggctcat	tgatcacgtc	480
	gcccccccta	ntctgctttt	gtgaatcttc	actttgttca	accccacccg	ccgttctctc	540
45	ctccttgccg	cttccctctna	ccttaanaac	cagcttcttc	tacccnatng	tanttnctct	600
	gcncnngtng	aaattaattc	ggtcnccgg	aacctcttnc	ctgtggcaac	tgttnaaaga	660
	aactgctggt	ctgnttactg	cngtccc				687

50 <210> 39

<211> 695

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

55

<220>

<221> características misceláneas

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

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

65

ES 2 277 432 T3

<400> 39

	actagtcctgg	cctacaatag	tgtgattcat	gtaggacttc	tttcatcaat	tcaaaacccc	60
	tagaaaaacg	tatacagatt	atataagtag	ggataagatt	tctaacattt	ctgggctctc	120
5	tgaccctctg	gctagactgt	ggaaagggag	tattattata	gtatacaaca	ctgctgttgc	180
	cttattagtt	ataacatgat	aggctgctgaa	ttgtgattca	caatttataa	acactgtaat	240
	ccaaactttt	ttttttaact	gtagatcatg	catgtgaatg	ttaatgttaa	tttgttcaan	300
	gttgttatgg	gtagaaaaaa	ccacatgcct	taaaatttta	aaaagcaggg	cccaaactta	360
10	ttagtctaaa	attaggggta	tgtttccagt	ttgttattaa	ntgggttatag	ctctgttttag	420
	aanaaatcna	ngaacangat	ttngaaantc	aagntgacat	tatttnccag	tgacttggtta	480
	atttgaaatc	anacacggca	ccttccgttt	tggtnctatt	ggnttttgaa	tccaancngg	540
	ntccaaatct	tnttggaac	ngtccnttta	acttttttac	nanatcttat	ttttttatct	600
15	tggaatgggc	ctattttaang	ttaaaaagggg	ggggnnccac	naccattctt	gaataaaact	660
	naatatatat	ccttggtccc	ccaaaattta	aggng			695

<210> 40

20 <211> 674

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 40

	actagtagtc	agttgggagt	ggttgctata	ccttgacttc	atttatatga	atttccactt	60
35	tattaaataa	tagaaaagaa	aatcccgggtg	cttgagtag	agttatagga	cattctatgc	120
	ttacagaaaa	tatagccatg	attgaaatca	aatagtaaag	gctgttctgg	ctttttatct	180
	tcttagctca	tcttaataaa	gtagtacact	tgggatgcag	tgcgtctgaa	gtgctaataa	240
	gttgttaaca	tagcacaaat	cgaacttagg	atgtgtttct	tctcttctgt	gtttcgatct	300
40	tgatcaattc	tttaattttg	ggaacctata	atacagtttt	cctattcttg	gagataaaaa	360
	ttaaatggat	cactgatatt	taagtcattc	tgcctctcat	ctnaatattc	catattctgt	420
	attagganaa	antacctccc	agcacagccc	cctctcaaac	cccacccaaa	accaagcatt	480
	tggaatgagt	ctcccttatt	tccgaantgt	ggatgggtata	acccatatcn	ctccaatttc	540
	tgnctgggtt	gggtattaat	ttgaactgtg	catgaaaagn	ggnaatcttt	nccttgggtc	600
45	aaantcttnc	ggctaatttg	nctngncaaa	tccaattttc	tttaaggggtg	tctttataaa	660
	atttgctatt	cngg					674

<210> 41

50 <211> 657

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> características misceláneas

<222> (1)...(657)

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

65

ES 2 277 432 T3

<400> 41

	gaaacatgca	agtaccacac	actgtttgaa	ttttgcacaa	aaagtgactg	tagggatcag	60
	gtgatagccc	cggaatgtac	agtgtcttgg	tgcaccaaga	tgccttctaa	aggctgacat	120
5	accttgggac	cctaattggg	cagagagtat	agccctagcc	cagtggtagc	atgaccacac	180
	cctttgggag	gctgaagtta	aagggaatgg	tatgtgtttt	ctcatggaag	cagcacatga	240
	atnggtncac	ngatgttaaa	ntaaggntct	antttgggtg	tcttgtcatt	tgaaaaantg	300
	acacactcct	ancanctggg	aaaggggtgc	tggaagccat	ggaagaactc	taaaaacatt	360
10	agcatgggct	gatctgatta	cttcctggca	tcccgcctac	ttttatggga	agtcttatta	420
	naaggatggg	ananttttcc	atatccttgc	tgttggaact	ctggaacact	ctctaaattt	480
	ccctctatta	aaaatcactg	nccttactac	acttcctcct	tganggaata	gaaatggacc	540
	tttctctgac	ttagttcttg	gcattggganc	cagcccaaat	taaaatctga	cttntccggc	600
	ttctccngaa	ctcacctact	tgaattggta	aaacctcctt	tggaattagn	aaaaacc	657

<210> 42

<211> 389

<212> ADN

20 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

25 <222> (1)...(389)

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

<400> 42

30	actagtgtctg	aggaatgtaa	acaagtttgc	tgggccttgc	gagacttcac	cagggtgtttt	60
	cgatagctca	cactcctgca	ctgtgcctgt	cacccaggaa	tgtctttttt	aattagaaga	120
	caggaagaaa	acaaaaacca	gactgtgtcc	cacaatcaga	aacctccgtt	gtggcagang	180
35	ggccttcacc	gccaccaggg	tgtcccgcca	gacagggaga	gactccagcc	ttctgaggcc	240
	atcctgaaga	attcctgttt	gggggttgtg	aaggaaaatc	acccggattt	aaaaagatgc	300
	tgttgccctgc	ccgcgtngtn	gggaagggac	tggtttctctg	gtgaattttct	taaaagaaaa	360
	atattttaag	ttaagaaaaa	aaaaaaaaaa				389

40 <210> 43

<211> 279

<212> ADN

45 <213> *Homo sapien*

<400> 43

	actagtgaca	agctcctggc	cttgagatgt	cttctcggtta	aggagatggg	ccttttggag	60
	gtaaaggata	aaatgaatga	gttctgtcat	gattcactat	tctagaactt	gcattgacctt	120
50	tactgtgtta	gctctttgaa	tgttcttgaa	attttagact	ttctttgtaa	acaaataata	180
	tgtccttatt	attgtataaa	agctgttatg	tgaacacagt	tgagatcctt	tgtctgacctt	240
	aataaaatac	ttaaacactg	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa			279

<210> 44

55 <211> 449

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

60 <220>

<221> características misceláneas

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

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

ES 2 277 432 T3

<400> 44							
	actagtagca	tcttttctac	aacgttaaaa	ttgcagaagt	agcttatcat	taaaaaacaa	60
	caacaacaac	aataacaata	aatcctaagt	gtaaatcagt	tattctaccc	cctaccaagg	120
5	atatacagcct	gttttttccc	ttttttctcc	tgggaataat	cgtgggcttc	ttcccaaatt	180
	tctacagcct	ctttctctct	ctcatgcttg	agcttccctg	tttgcacgca	tgcgttgtgc	240
	aagantgggc	tgtttngctt	ggantncggt	ccnagtggaa	ncatgcttcc	ccttgttacc	300
	gttggaagaa	actcaaacct	tcnancctta	ggtgttncca	ttttgtcaag	tcatcactgc	360
	atttttgtac	tggcattaac	aaaaaaagaa	atnaaatatt	gttccattaa	actttaataa	420
10	aactttaaaa	gggaaaaaaa	aaaaaaaaa				449
<210> 45							
<211> 559							
<212> ADN							
15	<213> <i>Homo sapien</i>						
<220>							
20	<221> características misceláneas						
<222> (1)...(559)							
<223> n = A,T,C o G							
<400> 45							
25	actagtgtgg	gggaatcacg	gacacttaaa	gtcaatctgc	gaaataattc	ttttattaca	60
	cacttactga	agtttttgag	tcccagagag	ccattctatg	tcaaacattc	caagtactcc	120
	ttgagagccc	agcattacat	caacatgccc	gtgcagttca	aaccgaagtc	cgcaggcaaa	180
	tttgaagctt	tgcctgtcat	tcaaacagat	gaaggcaaga	gtattgctat	tgcactaatt	240
30	ggtgaagctc	ttggaaaaaa	ttactagaa	tactttttgt	gttaagttaa	ttacataagt	300
	tgtattttgt	taactttatc	ttctacact	acaatttatg	ttttgtatat	atattttgta	360
	tgatggatat	ctataattgt	agattttgtc	tttacaagct	aatactgaag	actcgactga	420
	aatattatgt	atctagccca	tagtattgta	cttaactttt	acagggtgaa	aaaaaaattc	480
35	tgtgtttgca	ttgattatga	tattctgaat	aaatatggga	atatatttta	atgtgggtaa	540
	aaaaaaaaaa	aaaaaggaa					559
<210> 46							
<211> 731							
40	<212> ADN						
<213> <i>Homo sapien</i>							
<220>							
45	<221> características misceláneas						
<222> (1)...(731)							
<223> n = A,T,C o G							
<400> 46							
	actagttctta	gtaccatggc	tgtcatagat	gcaaccatta	tattccattc	agttttctctc	60
	tcaggttccc	taacaattgt	ttgaaactga	atatatatgt	ttatgtatgt	gtgtgtgttc	120
55	actgtcatgt	atatgggtga	tatgggatgt	gtgcagtttc	cagttatata	tatatccata	180
	tatacatatg	catatatatg	tataatatat	atatatacat	gcatacactc	gtataaatata	240
	catatatata	cacatatatg	cacacatatn	atcactgagt	tccaaagtga	gtcttttattc	300
	ggggcaattg	tattctctcc	ctctgtctgc	tcactgggcc	tttgcaagac	atagcaattg	360
	cttgatttcc	tttgataaag	agtccttatc	tcggcactct	tgactctagc	cttaacttta	420
60	gatttctatt	ccagaatacc	tctcatatct	atcttaaaac	ctaaganggg	taaagangtc	480
	ataagattgt	agtatgaaa	antttgctta	gttaaatatt	atctcaggaa	actcattcat	540
	ctacaaaatta	aattgtaaaa	tgatggtttg	ttgtatctga	aaaaatgttc	agaacaagaa	600
	atgtaactgg	gtacctgtta	tatcaaagaa	cctcnattta	ttaagtctcc	tcatagccan	660
65	atccttatat	ngcctctctc	gacctgant	aatananact	tgaataatga	atagttaatt	720
	taggnctggg	c					731

ES 2 277 432 T3

<210> 47

<211> 640

<212> ADN

5 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

10 <222> (1)...(640)

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

<400> 47

15

20

25

30

```

tgcgngccgg tttggccctt ctttgtanga cactttcatc cgccctgaaa ttttcccgat      60
cgttaataaac tcctcaggtc cctgcctgca cagggttttt tcttantttg ttgcctaaca      120
gtacacccaaa tgtgacatcc tttcaccaat atngatttct tcataccaca tcntcnaatg      180
anacgactnc aacaattttt tgatnaccen aaanactggg ggctnnaana agtacantcc      240
ggagcagcat ggacctgtcn gcnactaang gaacaanagt nntgaacatc tacacaacct      300
ttggtatgtc ttactgaaag anagaaacat gcttctnncc ctagaccacg aggncaacct      360
caganattgc caatgccaaag tccgagcggg tagatcaggt aatacatccc atggatgcat      420
tacatacnnt gtccccgaaa nanaagatgc cctaanggct tcttcanaat ggtccngaaa      480
acanctacac ctgggtgcttg ganaacanac tctttggaag atcatctggc acaagtcccc      540
cccagtgggg tttnccttgg cacctanctt accanactna ttccggaancc attctttgcc      600
ntggccttnt nttgggacca ntctctctac aactgnacct      640

```

<210> 48

<211> 257

<212> ADN

35 <213> *Homo sapien*

<400> 48

40

45

```

actagtatat gaaaatgtaa atatcacttg tgtactcaaa caaaagttag tcttaagctt      60
ccaccttgag cagccttgga aacctaacct gcctctttta gcataatcac attttctaaa      120
tgattttctt tgttccctgaa aaagtgattt gtattagttt tacatttgtt ttttgggaaga      180
ttatatattgt atatgtatca tcataaaata tttaaataaa aagtatcttt agagtgaata      240
aaaaaaaaaa aaaaaaa      257

```

<210> 49

50 <211> 652

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

55 <220>

<221> características misceláneas

<222> (1)...(652)

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

60

65

ES 2 277 432 T3

<400> 49

5	actagttcag atgagtggtc gctgaagggg ccccccctgtc attttcatta taacccaatt	60
	tccacttatt tgaactccta agtcataaat gtataatgac ttatgaatta gcacagttaa	120
	gttgacacta gaaactgccc atttctgtat tacactatca aataggaaac attggaaaga	180
	tggggaaaaa aatctttttt taaaatggct tagaaagttc tcagattact ttgaaaattc	240
	taaaacttctt tctgtttcca aaacttgaaa atatgtagat ggactcatgc actaagactg	300
10	ttttcacaagc tttcctcaca ttttttaaagt gtgattttcc ttttaataata catatttatt	360
	ttcttttaaag cagctatatc ccaacccatg actttggaga tatacctatn aaaccaatat	420
	aacagcangg ttattgaagc agctttctca aatgttgctt cagatgtgca agttgcaaat	480
	tttattgcat ttgtanaata caatttttgt tttaaactgt atttcaatct atttctccaa	540
	gatgcttttc atatagagtg aaatatccca ngataactgc ttctgtgtcg tgcatttga	600
15	cgcataactg cacaaatgaa cagtgtatac ctcttggttg tgcattnacc cc	652

<210> 50

<211> 650

20 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

25 <221> características misceláneas

<222> (1)...(650)

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

30 <400> 50

35	ttgcgctctg attttttttag ggcttgtgcc ctgtttcact tatagggtct agaatgcttg	60
	tgttgagtaa aaaggagatg cccaatatc aaagctgcta aatgttctct ttgccataaa	120
	gactccgtgt aactgtgtga acacttggga tttttctctt ctgtcccgag gtcctcgtct	180
	gctttctttt ttgggttctt tctagaagat tgagaaatgc atatgacagg ctgagancac	240
	ctccccaaac acacaagctc tcagccacan gcagcttctc cacagcccca gcttcgcaca	300
	ggctcctgga nggctgcctg ggggaggcag acatgggagt gccaaaggtg ccagatggtt	360
40	ccaggactac aatgtcttta tttttaactg tttgccactg ctgcccctac cctgcccgg	420
	ctctggagta ccgtctgccc canacaagtg ggantgaaat ggggggtggg gggaacactg	480
	attcccantt aggggtgccc taactgaaca gtagggatan aagggtgtgaa cctgngaant	540
	gcttttataa attatnttcc ttgttanatt tatttttttaa tttaatctct gttnaactgc	600
45	ccngggaaaa ggggaaaaaa aaaaaaaaaat tctnttttaa cacatgaaca	650

<210> 51

<211> 545

50 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

<222> (1)...(545)

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

60

65

ES 2 277 432 T3

<400> 51

	tggcgtgcaa	ccagggtagc	tgaagtttgg	gtctgggact	ggagattggc	cattaggcct	60
5	cctganattc	cagctccctt	ccaccaagcc	cagtcttgct	acgtggcaca	gggcaaacct	120
	gactcccttt	gggcctcagt	ttccctctcc	cttcatgana	tgaaaagaat	actacttttt	180
	cttgttggtc	taacnttgct	ggacncaaag	tgtngtcatt	attgttgtat	tgggtgatgc	240
	gtncaaaact	gcagaagctc	actgcctatg	agaggaanta	agagagatag	tggatganag	300
	ggacanaagg	agtcattatt	tggatatagat	ccaccctctc	caacccttct	ctcctcagtc	360
10	cctgcncctc	atgtntctgg	tntgggtgagt	cctttgtgcc	accanccatc	atgctttgca	420
	ttgttgccat	cctgggaagg	gggtgnatcg	tctcacaact	tgttgtcata	gtttganatg	480
	catgctttct	tnatnaaaca	aanaaannaa	tgtttgacag	ngtttaaaat	aaaaaanaaa	540
	caaaa						545

15

<210> 52

<211> 678

20 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

25 <221> características misceláneas

<222> (1)...(678)

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

30 <400> 52

	actagtagaa	gaacttttgc	gctttttgtgc	ctctcacagg	cgccataaagt	cattggccatg	60
	ggaggaagac	gatttggggg	gggagggggg	gggggcangg	tccgtggggc	tttccctant	120
35	ntatctccat	ntccantggn	cnntgtcgcc	tcttccctcg	tencattnga	anttantecc	180
	tggnccecnr	ncectctecn	ncctnencec	ccccctccg	ncneccecn	ctttttntan	240
	netccccat	ctcctcccc	cctnanngtc	ccaacnccgn	cagcaatnnc	ncacttnctc	300
	netccnence	tcennccgtt	cttctnttct	cnaentntnc	nnnnntnecn	tgcenntnaa	360
40	annctctccc	cnetgcaanc	gattctctct	ctccnennan	ctntccactc	cntncttctc	420
	ncnecgtcct	nttctctnnc	ccacctctct	ccttcgnccc	cantacnctc	ncnecctctn	480
	cgnntctntn	nnntcctenn	acnccctcnc	tcccttctcc	cctcttctcc	ccggtnntct	540
	tctctccctc	nnnccnccct	cnccctctcc	nngcgnccnt	ttccgccccn	cnccnccntt	600
45	cctctctcnc	cantccatcn	cntntnccat	netnccctnc	netcaccncc	gctncccccn	660
	ntctctctca	caengtcc					678

<210> 53

50 <211> 502

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

55 <221> características misceláneas

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

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

60

65

ES 2 277 432 T3

<400> 53						
		tgaagatcct	ggtgtcgcca	tggggccgccc	ccccgcccgt	tgttaccggt attgtaagaa 60
		caagccgtac	ccaaagtctc	gcttctgcgc	aggtgtccct	gatgccaaaa ttgcatttt 120
5		tgacctgggg	cggaaaaang	caaaantgga	tgagtctccg	ctttgtggcc acatggtgtc 180
		agatcaatat	gaçcagctgt	cctctgaagc	cctgnangct	gcccgaattt gtgccaataa 240
		gtacatggta	aaaagtngtg	gcnaagatgc	ttccatatac	gggtgcggnr ccaccccttc 300
		cacgtcatcc	gcataacaa	gatgttgccc	tgtgtcgggg	ctgacaggct cccaacaggc 360
10		atgcgaagtg	cctttggaaa	acccanggca	ctgtggccag	ggttcacatt gggccaattn 420
		atcatgttca	tccgcaccaa	ctgcagaaca	angaacntgt	naattnaagc cctgcccagg 480
		gncaanttca	aatttcccgg	cc		502
<210> 54						
15		<211> 494				
		<212> ADN				
		<213> <i>Homo sapien</i>				
20		<220>				
		<221> características misceláneas				
		<222> (1)...(494)				
25		<223> n = A,T,C o G				
<400> 54						
		actagtccaa	gaaaaatatg	cttaaatgtat	attacaaagg	ctttgtatat gttaacctgt 60
30		tttaaatgcca	aaagttttgt	ttgtccacaa	ttcccttaag	acctcttcag aaagggattt 120
		gtttgcctta	atgaatactg	ttgggaaaaa	acacagtata	atgagtgaag agggcagaag 180
		caagaaattt	ctacatctta	gggactccaa	gaagaatgag	tatccacatt tagatggcac 240
		attatgagga	ctttaatctt	tccttaaaca	caataatgtt	ttcttttttc ttttatccac 300
35		atgattttcta	agtatatttt	tcatacgagga	cagtttttca	accttgatgt acagtgactg 360
		tgttaaatct	ttctttccag	ggcaacctct	ataatcttta	aaatatggtg agcatcttgt 420
		ctgttttgaa	ngggatatga	cnatnaatct	atcagatggg	aaatcctgtt tccaagttag 480
		aaaaaaaaaa	aaaa			494
40		<210> 55				
		<211> 606				
		<212> ADN				
		<213> <i>Homo sapien</i>				
45		<220>				
		<221> características misceláneas				
		<222> (1)...(606)				
50		<223> n = A,T,C o G				
<400> 55						
55		actagtaaaa	agcagcattg	ccaaataatc	cctaattttc	cactaaaaat ataatgaaat 60
		gatgttaagc	tttttgaaaa	gttttaggtta	aacctactgt	tgttagatta atgtatttgt 120
		tgcttccctt	tatctggaat	gtggcattag	ctttttttatt	ttaacctctt ttaattctta 180
		ttcaattcca	tgacttaagg	ttggagagct	aaacactggg	attttttggt aacagactga 240
		cagttttgca	taattataat	cggcatgtga	catagaaagg	atatggctac cttttgttaa 300
60		atctgcactc	tctaaatata	aaaaaaggga	aatgaagtat	aatcaattt ttgtataatc 360
		tgcttgaaac	atgantttta	tttgcctaat	attanggctt	tgcctttttc tgttagtctc 420
		ttgggatacc	gtgtaaaact	gtttctcatta	aacacccaaa	agttaagtc atctctgggt 480
		actagctaca	aattccggtt	catattctac	ntaacaattt	aaattaacrg aaatatttct 540
65		anatggtcta	cttctgtcnt	ataaaaaacna	aacttgantc	nccaaaaaaa aaaaaaaaaa 600
		aaaaaa				606

ES 2 277 432 T3

<210> 56
 <211> 183
 <212> ADN
 5 <213> *Homo sapien*

 <400> 56
 10 actagtatat ttaaacttac aggccttattt gtaatgtaaa ccaccatttt aatgtactgt 60
 aattaacatg gttataatac gtacaatcct tccctcates catcacacaa ctttttttgt 120
 gtgtgataaa ctgatttttg tttgcaataa aaccttgaaa aataaaaaaa aaaaaaaaaa 180
 aaa 183

 15 <210> 57
 <211> 622
 <212> ADN
 <213> *Homo sapien*
 20
 <220>
 <221> características misceláneas
 <222> (1)...(622)
 25 <223> n = A,T,C o G

 <400> 57
 30 actagtcact actgtcttct ccttgtagct aatcaatcaa tattcttccc ttgcctgtgg 60
 gcagtggaga gtgctgctgg gtgtacgctg cacctgccc a ctgagttggg gaaagaggat 120
 aatcagtggg cactgttctg ctcagagctc ctgatctacc ccaccccta ggatccagga 180
 ctgggtcaaa gctgcatgaa accaggccct ggcagcaacc tgggaatggc tggaggtggg 240
 35 agagaacctg acttctcttt cctctccct cctccaacat tactggaact ctatctgtt 300
 agggatcttc tgagcttggt tcctgctgg gtgggacaga agacaaagga gaagggangg 360
 tctacaanaa gcagcccttc tttgtctct ggggttaatg agcttgacct ananttcatt 420
 gaganaccan aagcctctga ttttaattt cctnnaaatg tttgaagnt atatntacat 480
 atatataatt ctttnaatnt ttgagctctt gatatgtctt aaaatccant cctctgccc 540
 40 gaaacctgaa ttaaaacat gaanaaaat gtttncctta aagatgttan taatttaattg 600
 aaacttgaaa aaaaaaaaaa aa 622

 <210> 58
 45 <211> 433
 <212> ADN
 <213> *Homo sapien*

 50 <400> 58
 gaacaaattc tgattgggta tgtaccgtca aaagacttga agaaatttca tgattttgca 60
 gtgtggaagc gttgaaaatt gaaagtact gcttttccac ttgctcatat agtaaaagga 120
 tcccttcagc tgccagtgtt gaataatgta tcatccagag tgatgttatc tgtgacagtc 180
 55 accagcttta agctgaacca ttttatgaat accaaataaa tagacctctt gtactgaaaa 240
 catatttggt actttaatcg tgcgtctgg atagaaatat ttttactggc tcttctgaat 300
 tgacagtaaa cctgtccatt atgaatggcc tactgtctta ttatttggtt tgacttgaat 360
 ttatccacca aagacttcat ttgtgtatca tcaataaagt tgtatgttcc aactgaaaaa 420
 60 aaaaaaaaaa aaa 433

 <210> 59
 <211> 649
 65 <212> ADN
 <213> *Homo sapien*

ES 2 277 432 T3

<220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 59

10	actagttatt atctgacttt cnggttataa tcattctaat gagtgtgaag tagcctctgg	60
	tgtcatttgg atttgcattt ctctgatgag tgatgotatc aagcaccttt gctgggtgctg	120
	ttggccatat gtgcatgttc cctggagaag tgtctgtgct gaggccttggc ccactttttta	180
	attagggcgtt tgcctttttta ttactgagtt gtaaganttc tttatatatt ctggattcta	240
	gacccttatac agatacatgg ttctgcaaata tttctctccca ttctgtgggt tctgttttca	300
15	ctttatcgat aatgtcctta gacatataat aaatttgtat tttaaaagtg acctgatttg	360
	ggctgtgcaa ggtggggtca cgcttgtaat ccagcactt tgggagactg aggtgggtgg	420
	atcatatgan gangctagga gtctgaggctc agcctggcca gcatagcgaa aacttgtctc	480
	tacnaaaaaat acaaaaatta gtcaggcatg gtgggtgcacg tctgtaatac cagcttctca	540
20	ggangctgan gcacaaggat cacttgaacc ccagaangaa gangttgcag tganctgaag	600
	atcatgccag ggcaacaaaa atgagaactt gtttaaaaaa aaaaaaaaaa	649

<210> 60

25 <211> 423

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

30

<220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 60

40	actagttcag gccttccagt tcactgacaa acatggggaa gtgtgcccag ctggctggaa	60
	acctggcagt gataccatca agcctgatgt ccaaaaagagc aaagaatatc tctccaagca	120
	gaagtgagcg ctgggctgtt ttagtgccag gctgcggtgg gcagccatga gaacaaaacc	180
	tcttctgtat tttttttttc cattagtana acacaagact cngattcagc cgaattgtgg	240
	tgtcttacaa ggcagggctt tcctacaggg ggtgganaaa acagcctttc ttcccttggc	300
45	aggaatggcc tgagttggcg ttgtgggcag gctactgggt tgtatgatgt attagtagag	360
	caaccattta atcttttcta gtttgtatna aacttganct gagaccttaa acaaaaaaaaa	420
	aaa	423

50 <210> 61

<211> 423

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

55

<220>

<221> características misceláneas

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

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

65

ES 2 277 432 T3

<400> 61

	cgggactgga	atgtaaagtg	aagttcggag	ctctgagcac	gggctcttcc	cgccgggccc	60
	cccccccca	gacccagag	ggagaggccc	accccgccc	gcccgcgcc	agccctgct	120
	caggctctgag	tatggctggg	agtggggggc	cacaggccct	tagctgtgct	gctcaagaa	180
5	actggatcag	ggtanctaca	agtggccggg	ccttgccctt	gggattctac	cctgttccta	240
	atctgggtgt	gggggtgcggg	gtccctggcc	cccttttcca	cactnccctc	ctccngacag	300
	caacctccct	tggggcaatt	gggcctggnt	ctccncccg	tgttgcnaac	ctttgttggt	360
	ttaaggncct	taaaaatgct	annttttccc	ntgccnggg	taaaaaagga	aaaaactnaa	420
10	aaa						423

<210> 62

<211> 683

<212> ADN

15 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

20 <222> (1)...(683)

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

<400> 62

25	gctggagagg	ggtacggact	ttcttgagg	tgtcccaggt	tggaaatgaga	ctgaactcaa	60
	gaagagaccc	taagagactg	gggaatgggt	cctgccttca	ggaaagtga	agacgcttag	120
	gctgtcaaca	cttaaaggaa	gtccctctga	agccagaggt	ggacagacta	gacccattga	180
	tggggccact	ygccatgggt	cgtggacaag	acattccngt	gggccatggc	acaccggggg	240
30	ggatcaaaat	gtgtacttgt	gggggtctgc	cccttgccaa	aaccaaacca	ntccactccc	300
	tgtcnttggg	ctttcttccc	attccctccc	ccccaaatgc	acttcccccc	ctccctctgc	360
	ccctcctgtg	tttttggaa	tctgtttccc	tcaaaattgt	taatttttta	nttttngacc	420
	atgaacttat	gtttgggggt	nangttccc	ttnccaatgc	atactaatat	atnaatgggt	480
35	atttattttt	gaaatatatt	ttaatgaact	tggaaaaaat	tnnttggaa	tccttntttc	540
	cntttntttt	gggggggggt	gggggntggg	ttaaaatttt	tttggaaanc	cnatnggaaa	600
	ttnttacttg	gggccccccc	naaaaaantn	anttccaatt	cttnnatngc	ccctnttccn	660
	ctaaaaaaa	anannannaa	aan				683

40 <210> 63

<211> 731

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

45

<220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 63

55	actagtcata	aagggtgtgc	gcgtcttcga	cgtggcggtc	ttggcgccac	tgttgcgaga	60
	cccgcccttg	gacctcaagg	tcatecaact	ggtgcgtgat	ccccgcgcgg	tggcgagttc	120
	acggatccgc	tccgcgccacg	gcctcatccg	tgagagccca	cagggtgtgc	gcagccgaga	180
	ccgcgagctc	accgcattgc	cttcttggag	gccgcggggc	acaagcttgg	cgcccanaaa	240
	gaaggcgtng	ggggcccgca	aantaccacg	ctctggggcg	tatggaangt	cctcttgcaa	300
60	taatattggg	tnaaaanctg	canaanagcc	cctgcanecc	cctgaactgg	gntgcagggc	360
	cncttacctn	gtttggntgc	ggttacaaag	aacctgtttn	ggaaaacccc	nccnaaaacc	420
	ttccgggaaa	attntncaaa	ttttntttgg	ggaattnttg	ggtaaaccoc	ccnaaaatgg	480
	gaaacntttt	tgccttnnaa	antaaaccat	tnggttccgg	gggccccccc	ncaaaacccc	540
	ttttnttttt	ttnttgcccc	cantnncccc	ccggggcccc	tttttttngg	ggaaaanccc	600
65	ccccctncc	nanantttta	aaaggngggg	anaatttttn	nttnccccc	gggncccccn	660
	ggngntaaaa	nggtttcncc	cccccgaggg	gnggggnnnc	ctcnnaaacc	cntntcnnaa	720
	ccnctttttn	n					731

ES 2 277 432 T3

<210> 64
 <211> 313
 <212> ADN
 5 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> características misceláneas
 10 <222> (1)...(313)
 <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
 20 gattagagat aagtatgaga agaaagctac tctaattaag tcttctgaag aatgaagatn 240
 aaatgttgat catgtatata tatccatagt gaataaaaatt gtctcagtaa agttgtaaaa 300
 aaaaaaaaaa aaa 313

 25 <210> 65
 <211> 420
 <212> ADN
 <213> *Homo sapien*
 30
 <220>
 <221> características misceláneas
 <222> (1)...(420)
 35 <223> n = A,T,C o G

 <400> 65
 40 actagttccc tggcaggcaa gggcttccaa ctgaggcagt gcatgtgtgg cagagagagg 60
 caggaagctg gcagtggcag ctctctgtgtc tagggagggg tgtggctccc tcttccctg 120
 tctgggaggt tggagggaag aatctaggcc ttagcttgcc ctccctgccac ccttccctt 180
 gtagatactg ccttaacact ccctcctctc tcagctgtgg ctgccacca agccagggtt 240
 ctccgtgcic actaatttat ttccaggaaa ggtgtgtgga agacatgagc cgtgtataat 300
 45 atttgtttta acattttcat tgcaagtatt gaccatcatc cttgggtctg tatcgttgta 360
 acacaaatta atgatattaa aaagcatcca aacaaagccn annnnnaana nnannngaaa 420

 50 <210> 66
 <211> 676
 <212> ADN
 <213> *Homo sapien*
 55
 <220>
 <221> características misceláneas
 <222> (1)...(676)
 60 <223> n = A,T,C o G

 65

ES 2 277 432 T3

<400> 66

	actagtttcc	tatgatcatt	aaactcattc	tcagggttaa	gaaaggaatg	taaattttctg	60
	cttcaatttg	tacttcacaa	ataagttttt	gaagagtgcg	gattttttagt	cagggtcttaa	120
5	aaataaaactc	acaaatctgg	atgcattttc	aaattctgca	aatgttttct	gggttgactt	180
	aacaaggaat	aatcccacaa	tataacctagc	tacctaatat	atggagctgg	ggctcaaccc	240
	actgttttta	aggattttgcg	cttactttgtg	gctgaggaaa	aataagtagt	tcgaggggaa	300
	gtagttttta	aactgtgagct	tatagatngg	aaacagaata	tcaacttaat	tatggaaatt	360
10	gttagaaaac	tgttctcttg	ttatctgaat	cttgattgca	attactattg	tactggatag	420
	actccagccc	attgcaaagt	ctcagatata	ttanctgtgt	agttgaattc	cttggaaatt	480
	ctttttaaga	aaaaattgga	gttttnaaaga	aataaacccc	tttggttaaat	gaagcttggc	540
	tttttgggga	aaaanaatca	tcccgcaggg	cttattgttt	aaaaanggaa	ttttaagcct	600
	ccctggaaaa	antgtttaat	taaatgggga	aaatgntggg	naaaaattat	ccgttagggg	660
15	ttaaagggaa	aactta					676

<210> 67

<211> 620

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 67

	caccattaaa	gctgcttacc	aagaacttcc	ccagcatttt	gaattcccttg	tttgatagct	60
	gaattgtgag	cagggtgatag	aagagccttt	ctagtgtaac	atacagataa	tttgctgaat	120
35	acattccatt	taatgaaggg	gttacatctg	ttacgaagct	actaagaagg	agcaagagca	180
	taggggaaaa	aaatctgac	agaacgcac	aaactcacat	gtgccccctc	tactacaaac	240
	agattgtagt	gctgtggtgg	tttattccgt	tgtgcagaac	ttgcaagctg	agtcactaaa	300
	cccaaagaga	ggaaattata	ggtttagttaa	acattgtaat	cccaggaact	aagtttaatt	360
40	cacttttgaa	gtgttttgtt	ttttattttt	ggcttgtctg	atttactttg	ggggaaaang	420
	ctaaaaaaa	agggatatca	atctctaatt	cagtgccac	taaaagttgt	ccctaaaaag	480
	tctttactgg	aanttatggg	actttttaag	ctccaggtnt	tttggtcttc	caaatttaac	540
	tggcatgggc	cccttaaaat	tgttgaangg	cattcctgcc	tctaagtttg	gggaaaattc	600
45	ccccnttttn	aaaatttgga					620

<210> 68

<211> 551

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

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

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

60

65

ES 2 277 432 T3

<400> 68						
	actagtagct	ggtacataat	cactgaggag	ctattttctta	acatgctttt	atagaccatg 60
	ctaattgctag	accagtatatt	aagggctaatt	ctcacacctc	cttagctgta	agagtctggc 120
5	ttagaacaga	cctctctgtg	caataacttg	tggccactgg	aaatccctgg	gccggcattt 180
	gtattggggg	tgcaatgact	cccaagggcc	aaaagagtta	aaggcacgac	tgggattttc 240
	tctgagactg	tggtgaaact	ccttccaagg	ctgagggggg	cagtangtgc	tctgggaggg 300
	actcggcacc	actttgatat	tcaacaagcc	acttgaagcc	caattataaa	attgttattt 360
10	tacagctgat	ggaactcaat	ttgaaccttc	aaaactttgt	tagtttatcc	tattatattg 420
	ttaaacctaa	ttacatttgt	ctagcattgg	atttggttcc	tgtngcatat	gttttttctn 480
	cctatgtgct	ccccccccc	nnatcttaat	ttaaaccnca	attttgcnat	tcnccnnnnn 540
	nannnnanna	a				551
15	<210> 69					
	<211> 396					
	<212> ADN					
	<213> <i>Homo sapien</i>					
20	<220>					
	<221> características misceláneas					
	<222> (1)...(396)					
25	<223> n = A,T,C o G					
	<400> 69					
30	cagaaatgga	aagcagagtt	ttcattttctg	tttataaacg	tctccaaaca	aaaatggaaa 60
	gcagagtttt	cattaaatcc	ttttaccttt	tttttttctt	ggtaatcccc	tcaaataaca 120
	gtatgtggga	tattgaatgt	taaagggata	tttttttcta	ttatttttat	aattgtacaa 180
	aattaagcaa	atgttaaaaag	ttttatatgc	tttattaatg	ttttcaaaaag	gtatnataca 240
35	tgtgatacat	tttttaagct	tcagttgctt	gtctttctgg	actttctgtt	atgggctttt 300
	ggggagccan	aaaccaatct	acnattctct	tttgtttgcc	aggacatgca	ataaaattta 360
	aaaaataaat	aaaaactatt	nagaaattga	aaaaaa		396
	<210> 70					
40	<211> 536					
	<212> ADN					
	<213> <i>Homo sapien</i>					
45	<220>					
	<221> características misceláneas					
	<222> (1)...(536)					
50	<223> n = A,T,C o G					
	<400> 70					
	actagtgcga	aagcaaatat	aaacatcgaa	aaggcgttcc	tcacgttagc	tgaagatatc 60
55	cttcgaaaga	ccccgttaaa	agagcccaac	agtgaaaatg	cagatatcag	cagtggagga 120
	ggcgtgacag	gctggaagag	caaattgctgc	tgagcattct	cctgttccat	cagttgccat 180
	ccactacccc	gtttttctct	cttgctgcaa	aataaaccac	tctgtccatt	tttaactcta 240
	aacagatat	tttgtttctc	atcttaacta	tccaagccac	ctattttatt	tgttctttca 300
60	tctgtgactg	cttgctgact	ttatcataat	tttcttcaaa	caaaaaaatg	tatagaaaaa 360
	tcattgtctgt	gacttcattt	ttaaatgnta	cttgctcagc	tcaactgcac	ttcagttggt 420
	ttatagtcca	gttcttatca	acattnaaac	ctatngcaat	catttcaaat	ctattctgca 480
	aattgtataa	gaataaaaagt	tagaatttaa	caatttaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaa 536
65	<210> 71					
	<211> 865					
	<212> ADN					

ES 2 277 432 T3

<213> *Homo sapien*

<220>

5 <221> características misceláneas

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

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

10 <400> 71

	gacaaagcgt	taggagaaga	anagaggcag	ggaanactnc	ccaggcacga	tggecncctt	60
	cccaccagca	accagcgccc	cccaccagcc	cccaggcccg	gacgacgaag	actccatcct	120
	ggattaatct	nacctctntc	gcctgnccca	ttctacctc	ggagggtggag	gccggaaagg	180
15	tcncaccaag	aganaanctg	ctgccaacac	caaccgcccc	agccctggcg	ggcacganag	240
	gaaactggtg	accaatctgc	agaattctna	gaggaanaag	cnaggggccc	cgcgctnaga	300
	cagagctgga	tatgangcca	gaccatggac	nctacnccn	ncaatncana	cgggactgcg	360
	gaagatggan	gacccnccgac	nngatcaggc	cngetnncca	nccccccacc	cctatgaatt	420
20	attcccgctg	aangaatctc	tgannggctt	ccannaaagc	gcctccccnc	cnaacgnaan	480
	tncaacatng	ggattanang	ctgggaactg	naaggggcaa	ancctnnaat	atccccagaa	540
	acaanctctc	ccnaanaaac	tggggcncct	catnggtggn	accaactatt	aactaaaccg	600
	cacgccaagn	aantataaaa	ggggggcccc	tcnccggnng	accccccttt	gtcccttaat	660
	ganggttatc	cnccttgctg	accatggtnc	ccnnttctgt	ntgnatgttt	ccnctcccc	720
25	ccnctatnt	cnagccgaac	tcnnatttnc	ccgggggtgc	nacnntng	tnncctctn	780
	ttngttgnc	cngcccttcc	cngcgggaacn	cgtttccccg	ttantaacgg	caccgggggn	840
	aagggtgntt	ggccccctcc	ctccc				865

30 <210> 72

<211> 560

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

35

<220>

<221> características misceláneas

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

40 <223> n = A,T,C o G

<400> 72

45	cctggacttg	tcttggttcc	agaacctgac	gacccggcga	cggcgacgtc	tcttttgact	60
	aaaagacagt	gtccagtgtc	ccngcctagg	agtctacggg	gaccgcctcc	cggcgcccca	120
	ccatgccccaa	cttctctggc	aactggaaaa	tcacccgac	ggaaaacttc	gangaattgc	180
	tcnaantgct	gggggtgaat	gtgatgctna	ngaanattgc	tgtggctgca	ggttccaagc	240
	cagcagtggga	gatcnaacag	gagggagaca	ctttctacat	caaaaactcc	accaccgtgc	300
50	gcaccacaaa	gatcaacttc	nnngttgggg	aggantttga	ggancaaact	gtggatngga	360
	ngcctgtnaa	aacctggtga	aatgggagaa	tganaataaa	atggctctgtg	anpanaaact	420
	cctgaaagga	gaaggcccc	anaactcctg	gaccngaaaa	actgaccenc	cnatngggga	480
	actgatnctt	gaacctgaa	cgggcgggat	ganccttttt	tnttgccncc	naangggctc	540
55	tttccntttc	ccccaaaaaa					560

<210> 73

<211> 379

60 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

65 <221> características misceláneas

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

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

ES 2 277 432 T3

<400> 73

	ctggggancc	ggcggtnngc	nccatntcnn	gnccggaagg	tggcaataaa	aanccnctga	60
	aaccgcncaa	naaacatgcc	naagatatgg	acgaggaaga	tnngcctttc	nngnacaanc	120
5	gnanngagga	acanaacaaa	ctcnangagc	tctcaagcta	atgccgcggg	gaagggggccc	180
	ttggccacnn	gtggaattaa	gaaatctggc	aaanngtann	tgttccttgt	gcctnangag	240
	ataagngacc	ctttatttca	tctgtattta	aacctctctn	ttccctgnca	taacttcttt	300
	tnccacgtan	agntggaant	anttggtgtc	ttggactggt	gtncatttta	gannaaactt	360
10	ttgttcaaaa	aaaaaataa					379

<210> 74

<211> 437

15 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

20 <221> características misceláneas

<222> (1)...(437)

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

25 <400> 74

	actagttcag	actgccacgc	caaccccaga	aaatacccca	catgccagaa	aagtgaagtc	60
	ctaggtgttt	ccatctatgt	ttcaatctgt	ccatctacca	ggcctcgcga	taaaaacaaa	120
30	acaaaaaaac	gctgccagggt	tttanaagca	gttctggtct	caaaaccatc	aggatcctgc	180
	caccagggtt	cttttgaaat	agtaccacat	gtaaaaggga	atttggcttt	cacttcatct	240
	aatcactgaa	ttgtcaggct	ttgattgata	attgtagaaa	taagtagcct	tctgttgtgg	300
	gaataagtta	taatcagtat	tcatctcttt	gttttttgte	actcttttct	ctctnattgt	360
35	gtcattttgt	ctgtttgaaa	aatatttctt	ctataaaaatt	aaactaacct	gccttaaaaa	420
	aaaaaaaaaa	aaaaaaa					437

<210> 75

40 <211> 579

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

45 <220>

<221> características misceláneas

<222> (1)...(579)

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

<400> 75

	ctccgtcgcc	gccaaagatga	tgtgcggggc	gccctccgcc	acgcagccgg	ccaccgccga	60
55	gaccagcac	atcgcgcacc	aggtgaggtc	ccagcttgaa	gagaaagaaa	acaagaagtc	120
	ccctgtgttt	aaggccgtgt	cattcaagag	ccaggtggtc	gcggggacaa	actacttcat	180
	caaggtgcac	gtcggcgacg	aggacttcgt	acacctgcga	gtgttccaat	ctctccctca	240
	tgaaaacaag	cccttgacct	tatctaacta	ccagaccaac	aaagccaagc	atgatgagct	300
60	gacctatttc	tgatcctgac	tttggaacaag	gcccttcagc	cagaagactg	acaaagtcac	360
	cctccgtcta	ccagagcgtg	cacttgtgat	cctaaaataa	gcttcatctc	cgggctgtgc	420
	ccttgggggtg	gaagggggcan	gatctgcact	gcttttgcac	ttctcttctc	aaatttcatt	480
	gtgttgattc	tttctttcca	ataggtgatc	ctnattactt	tcagaatatt	ttccaaatna	540
65	gatataattt	naaaatcctt	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa			579

ES 2 277 432 T3

<210> 76

<211> 666

<212> ADN

5 <213> *Homo sapien*

 $\langle 220 \rangle$

<221> características misceláneas

 $^{10} \quad \langle 222 \rangle \quad (1) \dots (666)$

$\langle 223 \rangle$ n = A,T,C o G

<400> 76

15	gtttatccta	tctctccaac	cagattgtca	gctccttgag	ggcaagagcc	acagtatatt	60
	ccccgtttc	tccacagtg	cctaataata	ctgtggaact	aggttttaac	aattttttaa	120
	ttgatgttgt	tatgggcagg	atggcaacca	gaccattgtc	tcagagcagg	tgctggctct	180
	ttcctggcta	ctccatgttg	gctagcctct	ggtaacctct	tacttattat	cttcaggaca	240
20	ctcactacag	ggaccagggg	tgatgcaaca	tccttgtctt	tttatgcag	gatgtttgct	300
	cagcttctcc	aacaataaaa	agcacgtggg	aaaacacttg	cggatattct	ggactgtttt	360
	taaaaaatat	acagtttacc	gaaaatcata	ttatcttaca	atgaaaagga	ntttatagat	420
	cagccagtga	acaacstttt	cccaccatac	aaaaattcct	tttcccgaa	gaaaanggct	480
25	ttctcaataa	noctcacttt	cttaanatct	tacaagatag	ccccganatc	ttatcgaaac	540
	tcatttttagg	caaatatgan	ttttattgtg	cgttacttgt	ttcaaaattt	ggtattgtga	600
	atatcaatta	ccaccccat	ctcccatgaa	anaaanggga	aanggtgaan	ttcntaancg	660
	cttaaa						666

30 <210> 77

<211> 396

<212> ADN

25 <213> *Homo sapien*

 $\langle 220 \rangle$

<221> características misceláneas

40 <222> (1)...(396)

$\langle 223 \rangle$ n = A,T,C o G

<400> 77

45	ctgcagcccg	ggggatccac	taatctacca	nggttatttg	gcagctaatt	ctanatattgg	60
	atcattgccc	aaagttgcac	ttgctggtct	cttgggattt	ggccttggaa	aggtaacata	120
	catanganta	tgccanaata	aattccattt	ttttgaaaat	cancctcctg	gggctgggtt	180
	tgggtccacag	cataaacangc	actgcctcct	tacctgtgag	gaatgcaaaa	taaagcatgg	240
50	attaaagtgag	aagggagact	ctcagccttc	agcttcctaa	attctgtgtc	tgtgactttc	300
	gaagtgtttt	aaacctctga	atttgtacac	atttaaaatt	tcaagtgtac	tttaaaacaa	360
	aatactttcta	atgggaacaa	aaaaaaaaaa	aaaaaa			396

<210> 78

55 $\langle 211 \rangle$ 793

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

60 $\langle 220 \rangle$

<221> características misceláneas

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

65 $\langle 223 \rangle$ n = A,T,C o G

ES 2 277 432 T3

<400> 78		
	gcacccctagc cgcgcgactca cacaaggcag gtgggtgagg aaatccagag ttgccatgga	60
	gaaaattcca gtgtcagcat tcttgctcct tgtggccctc tcctacactc tggccagaga	120
5	taccacagtc aaacctggag ccaaaaagga cacaaggac tctcgaccca aactgcccc	180
	gacccctctcc agaggttggg gtgaccaact catctggact cagacatatg aagaagctct	240
	atataaatcc aagacaagca acaaacctct gatgattatt catcacttgg atgagtggcc	300
	acacagtcna gcttttaaaga aagtgtttgc tgaaaataaa gaaatccaga aattggcaga	360
10	gcagtttgtc ctccctcaatc tggtttatga aacaactgac aaacaccttt ctccctgatgg	420
	ccagtatgtc ccaggattat gtttgttgac ccactctctga cagttgaagc cgatatcctg	480
	ggaagatatc cnaaccgtct ctatgcttac aaactgcaga tacgctctgt tgcttgacac	540
	atgaaaaagc tctcaagttg ctnaaaatga attgtaagaa aaaaaatctc cagccttctg	600
	tctgtcggct tgaaaaattga aaccagaaaa atgtgaaaaa tggctattgt ggaacanatn	660
15	gacacctgat taggttttgg ttatgttcac cactattttt aanaaaanan nttttaaaat	720
	ttggttcaat tntctttttn aaacaatntg tttctacntt gngancctgat ttctaaaaaa	780
	aataatnttt ggc	793
<210> 79		
<211> 456		
<212> ADN		
25	<213> <i>Homo sapien</i>	
<220>		
<221> características misceláneas		
30	<222> (1)...(456)	
<223> n = A,T,C o G		
<400> 79		
35	actagtatgg ggtgggaggc cccacccttc tcccctaggc gctgttcttg ctccaaaggg	60
	ctccgtggag agggactggc agagctgang ccacctgggg ctggggatcc cactcttctt	120
	gcagctgttg agcgcaccta accactgggc atgccccac cctgtctctc cgcacccgct	180
	tcctcccgac cccangacca ggctacttct cccctcctct tgcctccctc ctgccccctg	240
40	tgctctgat cgtangaatt gangantgtc ccgccttgtg gc-ganaatg gacagtggca	300
	ggggctggaa atgggtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gcnccccccc	360
	tgcaagaccg agattgaggg aaancatgtc tgctgggtgt gacctgtttt cctctccata	420
	aantrcccc gtgacnctca naaaaaaaaa aaaaaa	456
<210> 80		
<211> 284		
<212> ADN		
50	<213> <i>Homo sapien</i>	
<220>		
<221> características misceláneas		
<222> (1)...(284)		
<223> n = A,T,C o G		
<400> 80		
	ctttgtacct ctagaaaaga taggtattgt gtcattgaaac ttgagcttta attttatata	60
	taaaactaaa agtaatgtct acttttagcaa cacatactaa aattggaacc atactgagaa	120
	gaatagcatg acctccgtgc aaacaggaca agcaaatatt tgatgtgttg attaaaaaga	180
65	aataaataaaa tgtgtatatg tgtaacttgt atgttttatgt ggaatacaga ttgggaaata	240
	aaatgtattt cttactgtga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aana	284

ES 2 277 432 T3

<210> 81

<211> 671

<212> ADN

5 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

10 <222> (1)...(671)

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

<400> 81

```

15      gccaccaaca ttccaagcta ccctgggtac ctttgtgcag tagaagctag tgagcatgtg      60
      agcaagcggg gtgcacacgg agactcatcg ttataattta ctatctgcc aagagtagaaa      120
      gaaaggctgg ggatatttgg gttggccttg ttttgatctt ttgcttggtt gtttgttttg      180
20      tactaaaaa gtattatctt ttgaatatcg tagggacata agtatataca tgttatccaa      240
      tcaagatggc tagaatgggt cctttctgag tgtctaaaac ttgacacccc tggtaaatct      300
      ttcaacacac ttccactgcc tgcgtaatga agtcttgatt catctttaac cactggaatt      360
      tttcaatgcc gtcattttca gttagatnat tttgcacttt gagattaaaa tggcatgtct      420
      atttgattag tcttattttt ttattttttac aggccttatca gtctcactgt tggctgtcat      480
25      tgtgacaaa tcaaatataac ccccnaggac aacacacagt atgggatcac atattgtttg      540
      acattaaagt ttggccaaaa aatgttgcat gtgttttacc tcgacttgct aaatcaatan      600
      canaaaaggc ggctnataat gttggtggtg aaataattca tnantaacca aaaaaaaaaa      660
      aaaaaaaaaa a                                     671

```

<210> 82

<211> 217

<212> ADN

35 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

40 <222> (1)...(217)

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

<400> 82

```

45      ctgcagatgt ttcttgaatg ctttgtcaaa ttaanaaagt taaagtgcaa taatgtttga      60
      agacaataag tgggtggtgta tcttgtttct aataagataa acttttttgt ctttgcctta      120
      tcttattagg gagttgtatg tcagtgtata aaacatactg tgtggtataa caggcttaat      180
50      aaattcttta aaaggaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa      217

```

<210> 83

<211> 460

<212> ADN

55 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

60 <222> (1)...(460)

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

65

ES 2 277 432 T3

<400> 83

	cgcgagtggg	agcaccagga	tctcggggctc	ggaacgagac	tgcacggatt	gttttaagaa	60
	aatggcagac	aaaccagaca	tgggggaaat	cgccagcttc	gatnaggcca	agctgaanaa	120
5	aacggagacg	caggagaaga	acaccctgcc	gaccaaagag	accattgagc	angagaagcg	180
	gagtgaatt	tctaagatc	ctggaggatt	tctaccccc	gtctctctcg	agacccagc	240
	cgtgatgtcg	aggaagagcc	acctgcaaga	tggacacgag	ccacaagctg	cactgtgaac	300
	ctgggcactc	cgcgccgatg	ccaccggcct	gtgggtctct	gaagggaccc	cccccaatcg	360
10	gactgccaaa	ttctccggtt	tgccccggga	tattatataa	nattatttgt	atgaataatg	420
	annataaaa	acacctcgtg	gcancaana	aaaaaaaaa			460

<210> 84

15 <211> 323

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

20 <220>

<221> características misceláneas

<222> (1)...(323)

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

25

<400> 84

	tgggtggatct	tggctctgtg	gagctgctgg	gacgggatct	aaaagactat	tctggaagct	60
	gtgggtccaan	gcattttgtc	ggcttaacgg	gtcccgggac	aaaggacacc	agctctctaa	120
30	aattgaagtt	taccgcanat	aacaatcttt	tgggcagaga	tgcctatttt	aacaaacncc	180
	gtccctgccc	aacaacnaac	aatctctggg	aaataccggc	catgaacntg	ctgtctcaat	240
	cnancatctc	tctagctgac	cgatcatatc	gtcccagatt	actacanatc	ataataattg	300
	atttctctgta	naaaaaaaaa	aaa				323

35

<210> 85

<211> 771

40 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

45 <221> características misceláneas

<222> (1)...(771)

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

50

<400> 85

	aaactgggta	ctcaacactg	agcagatctg	ttctttgagc	taaaaaccat	gtgctgtacc	60
	aanagtcttc	tcttggtctg	tttgatgtca	gtgctgtctc	tccacctctg	cggcgaatca	120
55	gaagcaagca	actttgactg	ctgtcttgga	tacacagacc	gtattcttca	tcctaaattt	180
	attgtgggct	tcacacggca	gctggccaat	gaaggctgtg	acatcaatgc	tatcatcttt	240
	cacacaaaaga	aaaagtgtgc	tgtgtgcgca	aatccaaaac	agacttgggt	gaaatatatt	300
	gtgcgtctcc	tcagtaaaaa	agtcaagaac	atgtaaaaac	tgtggctttt	ctggaatgga	360
	attggacata	gcccagaagc	agaaagaact	tggctggggc	ggaggcttca	cttgacatcc	420
60	atgganggct	tagtctctat	cttatttctg	cttctgggac	ttgtccaatt	natgaagtta	480
	atcatattgc	atcatanttt	gctttgttta	acatcacatt	naaattaaac	tgtattttat	540
	gttattttata	gctntaggct	ttctgtgttt	aactttttat	acnaantttc	ctaaactatt	600
	ttggnttant	gcaanttaaa	aatttatatt	ggggggggaa	taaatatagg	antttctgca	660
65	gccacaagct	tttttttaaa	aaccantaca	nccnngttaa	atggtnnggt	ccnaatgggt	720
	tttgccttttn	antagaaaa	ttnttagaac	natttgaaaa	aaaaaaaaaa	a	771

ES 2 277 432 T3

<210> 86

<211> 628

<212> ADN

5 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

10 <222> (1)...(628)

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

<400> 86

15 actagtttgc ttacatttt tgaaaagtat tttttttgtc caagtgccta tcaactaaac 60
 cttgtgtag gtaagaatgg aatttattaa gtgaatcagt gtgacccttc ttgtcataag 120
 attatcttaa agctgaagcc aaaatatgct tcaaaagaaa angactttat tgttcattgt 180
 20 agttcatata ttcaaagcat ctgaaactgta gtttctatag caagccaatt acatccataa 240
 gtggagaang aaatagatta atgtcnaagt atgattgggtg gagggagcaa ggttgaagat 300
 aatctggggt tgaaattttc tagttttcat tctgtacatt tttagttnga catcagattt 360
 gaaatattaa tgtttacctt tcaatgtgtg gtatcagctg gactcantaa cacccttttc 420
 ttccctnngg gatggggaat ggattattgg aaaatggaaa gaaaaaagta cttaaagcct 480
 25 tcccttcnca gtttctggct cctaccctac tgattttancc agaataagaa aacattttat 540
 catcntctgc tttattccca ttaatnaant tttgatgaat aaatctgctt ttatgcnnac 600
 ccaaggaatt nagtggnttc ntcnttgt 628

30 <210> 87

<211> 518

<212> ADN

35 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

40 <222> (1)...(518)

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

<400> 87

45 tttttttattt ttttttagaga gtagttcagc ttttatttat aaatttattg cctgttttat 60
 tataacaaca ttactctgtt tatggtttaa tacatatggt tcaaaatgta taatacatca 120
 agtagtacag ttttaaaatt ttatgcctaa aacaagtttt gtgtaaaaaa tgcagatata 180
 ttttacatgg caaatcaatt tttaagtcac cctaaaaatt gatttttttt tgaaatttaa 240
 50 aaacacattt aatttcaatt tctctcttat ataaccttta ttactatagc atggttttcca 300
 ctacagttta acaatgcagc aaaattccca tttcacggta aattgggttt taagcggcaa 360
 ggttaaaatg ctttgaggat cctnaatacc ctttgaactt caaatgaagg ttatggttgt 420
 naatttaacc ctcatgccat aagcagaagc acaagttag ctgcattttg ctctaaactg 480
 55 taaaancgag ccccccgttg aaaaagcaaa agggaccc 518

<210> 88

<211> 1844

60 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

65

ES 2 277 432 T3

<400> 88

	gagacagtga	atcttagtat	caaaggatttc	tcggccctcag	aaaaagttgt	tgattatcttc	60
	tatttttattt	tatttttcga	gactccgtct	caaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	agaatcacaa	120
5	ggtattttgct	aaagcatttt	gagctgcttg	gaaaaaggga	agtagttgca	gtagagtttc	180
	ttccatcttc	ttggtgctgg	gaagccatat	atgtgtcttt	tactcaagct	aaggggtata	240
	agcttatgtg	tcgaatttgc	tacatctata	tttcacatat	tctcacaata	agagaatttt	300
	gaaatagaaa	tattcatagaa	catttaagaa	agtttagtat	aaataaatat	ttgtgtgttt	360
10	taatcccttt	gaagggatct	atccaaagaa	aatattttac	actgagcttc	ttcctacacg	420
	tctcagtaac	agatcctgtg	ttagtctttg	aaaatagctc	atctttttaa	tgtcagtgag	480
	tagatgtagc	atacatatga	tgtataatga	cgtgtattat	gttaacaatg	tctgcagatt	540
	ttgtaggaat	acaaaacatg	gcctttttta	taagcaaaaac	gggccaatga	ctagaataac	600
	acatagggca	atctgtgaat	atgtattata	agcagcattc	cagaaaagta	gttgggtgaaa	660
15	taattttcaa	gtcaaaaagg	gatatggaaa	gggaattatg	agtaacctct	attttttaag	720
	ccttgctttt	aaattaaaacg	ctacagccat	tttaagccttg	aggataataa	agcttgagag	780
	taataatgtt	aggctagcaa	aggtttagat	gtatcacttc	atgcatgcta	ccatgatagt	840
	aatgcagctc	ttcgagtcac	ttctggtcac	tcaagatatt	cacctttttg	cccatagaaa	900
20	gcacctacc	tcacctgctt	actgacattg	tcttagctga	tcacaagatc	attatcagcc	960
	tccattattc	cttactgtat	ataaaataca	gagttttata	ttttcctttc	ttcgtttttc	1020
	accatattca	aaacctaata	ttgtttttgc	agatggaatg	caaagtaatc	aagtgttcgt	1080
	gctttcacct	agaaggggtg	ggctcctgaag	gaaagaggct	cctaaatatc	ccccaccttg	1140
25	gggtgctcct	cttcctggtg	acctgacta	ccagaagtca	gggtgctagag	cagctggaga	1200
	agtgcagcag	cctgtgcttc	cacagatggg	gggtgctgctg	caacaaggct	ttcaatgtgc	1260
	ccatcttagg	gggagaagct	agatcctgtg	cagcagcctg	gtaagtcctg	aggagggtcc	1320
	attgctcttc	ctgctgctgt	cctttgcttc	tcaacggggc	tcgctctaca	gtctagagca	1380
	catgcagcta	actgtgcct	ctgcttatgc	atgaggggtta	aattaacaac	cataaccttc	1440
30	atttgaagtt	caaagggtga	ttcaggatcc	tcaaagcatt	ttaaccttgc	cgcttaaaaac	1500
	ccaatttacc	gtgaaatggg	aattttgctg	cattgtttaa	ctgtagtgga	aaccatgcta	1560
	tagtaataaa	ggttatataa	gagagaaatt	gaaattaaat	gtgtttttta	atttcaaaaa	1620
	aaaatcaatc	tttaggatga	cttaaaaaat	gatttgccat	gtaaaatgta	tctgcatctt	1680
35	ttacacaaaa	cttgttttta	gcataaaaat	ttaaaactgt	actacttgat	gtattatata	1740
	ttttgaacca	tatgtattaa	accataaaca	gtataatgtt	gttataataa	aacaggcaat	1800
	aaatttataa	ataaaaagctg	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaa		1844

40 <210> 89

<211> 523

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

45

<220>

<221> características misceláneas

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

50

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

<400> 89

55	tttttttttt	tttttttagt	caatccacat	ttattgatca	cttattatgt	accaggcact	60
	gggataaaga	tgactgttag	tcactcacag	taaggaagaa	aactagcaaa	taagacgatt	120
	acaatatgat	gtagaaaatg	ctaagccaga	gatatagaaa	ggctcctattg	ggctcctctg	180
	tcacctgttc	tttccacatc	cctacccttc	acaggccttc	cctccagctt	cctgcccccg	240
60	ctccccactg	cagatccccct	gggatttttcg	ctagagctaa	acgagganat	gggccccctg	300
	gccctggcat	gacttgaacc	caaccacaga	ctgggaaagg	gagccttttcg	anagtggatc	360
	actttgatna	gaaaacacat	aggggaattga	agagaaantc	cccaaattggc	cacctgtgct	420
	gggtgctcaag	aaaagttttgc	agaatggata	aatgaaggat	caagggaatt	aatanatgaa	480
65	taattgaatg	gtggctcaat	aagaatgact	ncnttgaatg	acc		523

ES 2 277 432 T3

<210> 90

<211> 604

<212> ADN

5 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

10 <222> (1)...(604)

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

<400> 90

```

15      ccagtgtggt  ggaatgcaaa  gattacccccg  gaagcttttcg  agaagctggg  attccctgca      60
      gcaaaggaaa  tagccaatat  gtgtcgttttc  tatgaaatga  agccagaccg  agatgtcaat      120
      ctcacccacc  aactaaatcc  caaagtcaaa  agcttcagcc  agtttatctc  agagaaccag      180
      gggagccttc  aagggcatgt  agaaaatcag  ctgttcagat  aggcctctgc  accacacagc      240
20      ctctttcctc  tctgatcctt  ttctctcttta  cggcacaaca  ttcattgtttg  acagaacatg      300
      ctggaatgca  attgtttgca  acaccgaagg  atttctctgcg  gtcgcctctt  cagtaggaag      360
      cactgcattg  gtgataggac  acggtaattt  gattcacatt  taacttgcta  gttagtata      420
      aggggtggta  cacctgtttg  gtaaaatgag  aagcctcgga  aacttgggag  cttctctcct      480
25      accactaatg  gggagggcag  attattactg  ggatttctcc  tggggtgaat  taatttcaag      540
      ccctaattgc  tgaaattccc  ctnggcaggc  tccagttttc  tcaactgcat  tgcaaaattc      600
      cccc                                     604

```

<210> 91

30 <211> 858

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

35 <220>

<221> características misceláneas

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

40 <223> n = A,T,C o G

<400> 91

```

45      tttttttttt  ttttttttta  tgattattat  tttttttatt  gatctttaca  tcttcagtgt      60
      tggcagagtc  tctgatgctt  aataaacatt  tgttctgata  agataagtgg  aaaaaattgt      120
      catttcttta  ttcaagccat  gcttttctgt  gatattctga  tcttagttga  acatacagaa      180
      ataaatgtct  aaaacagcac  ctcgattctc  gtctataaca  ggactaagtt  cactgtgata      240
      ttataataagc  ttggctaaaa  tgggacatga  gtggaggtag  tcacacttca  gcgaagaaag      300
50      agaactctct  gtataatctc  accaggagat  tcaacgaatt  ccaccacact  ggactagtgg      360
      atcccccggg  ctgcaggaat  tcgatataca  gcttatcgat  accgtcgacc  tcgagggggg      420
      gcccggtacc  caattcgccc  tatagttagt  cgtattacgc  gcgtcactg  gccgtcgttt      480
      tacaacgtcg  tgactgggaa  aacctggcg  ttacccaact  taatcgctt  gcagcacatc      540
55      cccctttctc  cagctggcgt  aatagcgaan  agcccgacc  gatcgccctt  ncaacagttg      600
      cgcagcctga  atggcgaaat  ggacgcgcgc  tgtagcggcg  cattaaagcg  cggcnggggtg      660
      tggnggntcc  cccacgtgac  cgntacactt  ggcagcgcct  tacgcgggtc  nttegttttc      720
      ttcccttctt  ttctcgacac  gtctgcgggg  tttccccggn  agctnttaat  cggggggnctc      780
      cctttanggg  tncnaattaa  nggnttaacn  gaccttngan  cccaaaaact  ttgattaggg      840
60      ggaagggtccc  cgaagggg                                     858

```

<210> 92

<211> 585

65 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

ES 2 277 432 T3

<220>

<221> características misceláneas

<222> (1)...(585)

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

<400> 92

	gttgaatctc	ctgggtgagat	tatacaggag	attctctttc	ttcgctgaag	tgtgactacc	60
10	cccactcatg	tcccatTTtTa	gccaaGctta	tTcaagatca	cagtgaactt	agtccctgTta	120
	tagacgagaa	tcgagggtgct	gttttagaca	tttatttctg	tatgttcaac	taggatcaga	180
	atatcacaga	aaagcatggc	ttgaataagg	aaatgacaat	tttttccact	tatctgatca	240
	gaacaaatgt	ttattaagca	tcagaaaactc	tgccaacact	gaggatgtaa	agatcaataa	300
15	aaaaaataat	aatcatnann	naaanannan	nngaagggcg	gccgccaccg	cgggtggagct	360
	ccagcttttg	ttcccttttag	tgagggttaa	ttgcgcgctt	ggcgTtaatt	atggtcatag	420
	ctgtttcctg	tgtgaaattg	ttatccggct	cacaattccn	crcaacatac	gagccgggaa	480
	gcntnangtg	taaaagcctg	gggggtgccta	attgagtgag	ctnactcaca	ttaattgnngt	540
20	tcgcctccac	ttgcccgcctt	ttccantccg	ggaaacctgt	tcgnc		585

<210> 93

<211> 567

25 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

30 <221> características misceláneas

<222> (1)...(567)

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

35 <400> 93

	cggcagtggt	gctgtctgcg	tgtccacctt	ggaatctggc	tgaactggct	gggaggacca	60
	agactgcggc	tgggggtgggc	anggaaggga	accgggggct	gctgtgaagg	atcttgggaac	120
40	ttccctgtac	ccaccttccc	cttgcttcat	gtctgtanag	gaaccttggt	ccggccaagc	180
	ccagtttcc	tgtgtgatac	actaatgtat	ttgctttttt	tgggaaatan	anaaaaatca	240
	attaaattgc	tantgtttct	ttgaannnnn	nnnnnnnnnn	nrnnnnnnggg	ggggncgccc	300
	ccncggngga	aacnccccct	tttgttccct	ttaattgaaa	ggttaattng	cncnontggc	360
	gttaanccnt	gggccaaaanc	tngttncctg	tgntgaaatt	gttnatcccc	tcccaaattc	420
45	ccccccnncc	ttccaaaaccc	ggaaaancctn	annntgttna	arcccggggg	gttgccctaan	480
	ngnaattnaa	ccnaaccccc	ntttaaatng	nnnttgcncn	ccacnrgccc	cnccttccca	540
	nttcggggaa	aacctntccc	gtgccc				567

50 <210> 94

<211> 620

<212> ADN

55 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

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

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

65

ES 2 277 432 T3

<400> 94

	actagtcaaa aatgctaaaa taatttggga gaaaatattt ttttaagtagt gttatagttt	60
5	catgtttatc ttttattatg ttttgtgaag ttgtgtcttt tcactaatta cctatactat	120
	gccaatattt ccttatatct atccataaca tttatactac atttgtaana naatatgcac	180
	gtgaaactta acactttata aggtaaaaat gaggtttcca anatttaata atctgatcaa	240
	gttcttgtaa tttccaaata gaatggactt ggtctgttaa gggctaagga gaagaggaag	300
	ataagggttaa aagttgttaa tgaccaaaca ttctaaaaga aatgcacaaa aaaagtctat	360
10	tttcaagcct tcgaactatt taaggaaagc aaaatcattt cctaaatgca tatcatttgc	420
	gagaatttct cattaatatc ctgaatcatt catttcacta aggtctcatgt tnactccgat	480
	atgtctctaa gaaagtacta ttccatgggc caaacctggg tgccatantt gggtaaaaggc	540
	tttcccttaa gtgtgaaant atttaaaatg aaattttcct ctttttaaaa attctttana	600
15	aggggttaagg gtgttgggga	620

<210> 95

<211> 470

<212> ADN

20 <213> *Homo sapien*

<220>

25 <221> características misceláneas

<222> (1)...(470)

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

<400> 95

30	ctcgaccttc tctgcacagc ggatgaaccc tgagcagctg aagaccagaa aagccactat	60
	nactttntgc ttaattcang agcttacang attcttcaaa gagtgngtcc agcatccttc	120
	gaaacatgag ttcttaccag cagaagcaga cctttacccc accacctcag ctccaacagc	180
	agcaggtgaa acaacccatc cagcctccac cttnaggaaat atttgttccc acaaccaagg	240
35	agccatgcca ctcaaagggt ccacaacctg naaacacaaa nattccagag ccaggctgta	300
	ccaagggtccc tgagccaggg ctgtaccaan gtccctgagc caggttgtac caangtcctt	360
	gagccaggat gtaccaagggt ccctgancca ggttgtccaa ggtccctgag ccaggctaca	420
	ccaagggcct gngccaggca gcatcaangt ccctgaccaa ggcttatcaa	470

40 <210> 96

<211> 660

<212> ADN

45 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

50 <222> (1)...(660)

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

<400> 96

55	tttttttttt tttttttttt ggaattaaaa gcaatttaat gagggcagag caggaaacat	60
	gcatttccttt tcattcgaat ctccagatga accctgagca gccgaagacc agaaaagcca	120
	tgaagacttt ctgcttaatt caggggctta caggattctt cagagtgtgt gtgaacaaaa	180
	gcttttatagt acgtattttt aggatacaaa taagagagag actatggctt ggggtgagaa	240
60	tgtactgatt acaaggctta cagacaatta agacacagaa acagatggga agagggctgnc	300
	cagcatctgg nggttggctt ctcaagggtt tgtctgtgca ccaaattact tctgcttggg	360
	cttctgctga gctgggcctg gagtgacctg tgaaggacat ggctctggta cctttgtgta	420
	gcctgncaca ggaacttttg tgtatccttg cttaggaact ttgatggcac ctggctcagg	480
	aaacttgatg aagccttggg caagggaact tgatgcttgc tggctcaggg accttggngn	540
65	ancctgggct canggacctt tgnncnaacc ttggcttcaa gggacccttg gnacatcctg	600
	gcnnagggac ccttgggncc aaccctgggc tttagggacc ctttggntnc nanccttggc	660

ES 2 277 432 T3

<210> 97
 <211> 441
 <212> ADN
 5 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> características misceláneas
 10 <222> (1)...(441)
 <223> n = A,T,C o G

 <400> 97
 15 gggaccatac anagtattcc tctcttcaca ccaggaccag ccactgttgc agcatgagtt 60
 cccagcagca gaagcagccc tgcaccccac cccctcagct tcagcagcag cagggtgaaac 120
 agccttgcga gcctccacct caggaacctat gcatcccca aaccaaggag ccctgccacc 180
 ccaagggtgcc tgagccctgc cacccccagg tgcttgagcc ctgccagccc aagggtccag 240
 20 agccatgcca cccaagggtg cctgagccct gcccttcaat agtcactcca gcaccagccc 300
 agcagaanac caagcagaag taatgtggtc cacagccatg cccttgagga gccggccacc 360
 agatgctgaa tccccatatc cattctgtgt atgagtccca ttctgccttc aattagcatt 420
 ctgtctcccc caaaaaaaaa a 441

 25 <210> 98
 <211> 600
 <212> ADN
 30 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> características misceláneas
 35 <222> (1)...(600)
 <223> n = A,T,C o G

 <400> 98
 40 gtattcctct cttcacacca ggaccagcca ctggtgcagc atgagttccc agcagcagaa 60
 gcagccctgc atcccacccc ctccagcttca gcagcagcag gtgaaacagc cttgccagcc 120
 tccacctcag gaacctatgca tccccaaaaa caaggagccc tgccacccca aggtgcctga 180
 gccctgccac cccaaagtgc ctgagccctg ccagcccagg gttccagagc catgccaccc 240
 45 caagggtgct gagccctgcc cttcaatagt cactccagca ccagcccagc agaanaccaa 300
 gcagaagtaa tgtggtccac agccatgccc ttgaggagcc ggccaccana tgctgaatcc 360
 cctatcccat tctgtgtatg agtcccattt gccttgcaat tagcattctg tctcccccaa 420
 aaaagaatgt gctatgaagc tttctttcct acacactctg agtctctgaa tgaagctgaa 480
 50 ggtcttaant acaganctag ttttcagctg ctccagaattc tctgaagaaa agatttaaga 540
 tgaaaggcaa atgattcagc tccttattac ccatttaaat tcnctttcaa tcccaaaaaa 600

 <210> 99
 55 <211> 667
 <212> ADN
 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> características misceláneas
 <222> (1)...(667)
 <223> n = A,T,C o G
 65

ES 2 277 432 T3

<400> 99

	actagtgact	gagttcctgg	caaagaaatt	tgacctggac	cagttgataa	ctcatgtttt	60
	accattttaa	aaaatcagtg	aaggatttga	gctgctcaat	tcaggacaaa	gcattcgaac	120
5	ggtcctgacg	ttttgagatc	caaagtggca	ggaggtctgt	gttgtcatgg	tgaactggag	180
	tttctcttgt	gagagttccc	tcattctgaa	tcattgtatct	gtctcacaaa	tacaagcata	240
	agtagaagat	ttgttgaaga	catagaaccc	ttataaagaa	ttattaacct	ttataaacat	300
	ttaaagtctt	gtgagcacct	gggaattagt	ataataacaa	tgttnatatt	tttgatttac	360
10	atthttgtaag	gctataattg	tatcttttaa	gaaaacatac	cttggatttc	tatgttgaaa	420
	tggagatttt	caagagtttt	aaccagctgc	tgcatagata	ttactcaaaa	cagatatagc	480
	gtataaaagat	atagtaaatg	catctcctag	agtaatatct	acttaacaca	ttggaaacta	540
	ttatttttta	gatttgaata	tnaatgttat	tttttaacaa	cttggtatga	gttacttggg	600
	attacatttt	gaaatcagtt	cattccatga	tgcanattac	tgggattaga	ttaaagaaaga	660
15	cggaaaa						667

<210> 100

20 <211> 583

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

25 <220>

<221> características misceláneas

<222> (1)...(583)

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

30

<400> 100

	gttttgtttg	taagatgata	acagtcattgt	tacactgata	taaaggacat	atatataacc	60
35	ctttaaaaaa	aaaatcactg	cctcattctt	atttcaagat	gaattttctat	acagactaga	120
	tgtttttctg	aagatcaatt	agacattttg	aaaatgattt	aaagtgtttt	ccttaattgtt	180
	ctctgaaaac	aagttttctt	tgtagtttta	accaaaaaag	tgcccttttt	gtcactggat	240
	tctcctagca	ttcatgattt	ttttttcata	caatgaaatt	aaaattgcta	aaatcatgga	300
	ctggctttct	ggttggattt	caggtaagat	gtgtttaagg	ccagagcttt	tctcagtatt	360
40	tgattttttt	ccccaatatt	tgatttttta	aaaatatata	catnggtgct	gcattttatat	420
	ctgctggttt	aaaattctgt	catattttac	ttctagcctt	ttagtatatg	caaatcatac	480
	tttactttta	cttaaaagcat	ttggtnattt	ggantatctg	gttctannct	aaaaaaaanta	540
	attctatnaa	ttgaantttt	ggtactcnnc	catatttgga	tcc		583

45

<210> 101

<211> 592

50 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

55 <221> características misceláneas

<222> (1)...(592)

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

60

65

ES 2 277 432 T3

<400> 101

5	gtggagacgt	acaaagagca	gccgctcaag	acacctggga	agaaaaagaa	aggcaagccc	60
	gggaaacgca	aggagcagga	aaagaaaaaa	cggcgaaactc	gctctgcctg	gttagactct	120
	ggagtgactg	ggagtgggct	agaaggggac	cacctgtctg	acacctccac	aacgtcgctg	180
	gagctcgatt	cacggaggca	ttgaaatctt	cagcaganac	cttccaagga	catattgcag	240
	gattctgtaa	tagtgaacat	atggaaagta	ttagaaatat	ttattgtctg	taaatactgt	300
	aaatgcattg	gaataaaaact	gtctccccc	ttgctctatg	aaactgcaca	ttggtcattg	360
10	tgaatatctt	tttttttgcc	aaggctaata	caattattat	tatcacattt	accataattt	420
	attttgtcca	ttgatgtatt	tattttgtaa	atgtatcttg	gtgctgctga	atttctatat	480
	tttttgtaca	taatgcnttt	anatatacct	atcaagtttg	ttgataaatg	acncaatgaa	540
	gtgnncnncn	ttgngnggtg	aatttaata	atgcctaatt	ttattatccc	aa	592

15 <210> 102

<211> 587

<212> ADN

20 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

25 <222> (1)...(587)

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

<400> 102

30	cgctctaagc	acttagacta	catcagggaa	gaacacagac	cacatccctg	tccatcatgcg	60
	gcttatgttt	tctggaagaa	agtggagacc	nagtccttgg	ctttagggct	ccccggctgg	120
	gggctgtgca	ntccggctcag	ggcgggaagg	gaaatgcacc	gctgcatgtg	aacttacagc	180
	ccaggcggat	gccccctccc	ttagcactac	ctggcctcct	gcacccccct	gcctcatgtt	240
35	cctccacact	tcaanaaatg	aanaacccca	tgggcccagc	cccttgccct	ggggaaccaa	300
	ggcagccttc	caaaactcag	gggctgaagc	anactattag	ggcaggggct	gactttgggt	360
	gacactgccc	attccctctc	agggcagctc	angtcacccn	ggncctctga	accagcctg	420
	ttcctttgaa	aaagggcaaa	actgaaaagg	gcttttccta	naaaaagaaa	aaccagggaa	480
	ctttgccagg	gcttcnntnt	taccaaaacn	ncttctcnng	gatttttaac	tccccattng	540
40	gcctccactt	accnggggcn	atgccccaaa	attaanaaatt	tcccatc		587

<210> 103

<211> 496

45 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

50 <221> características misceláneas

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

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

55 <400> 103

	anaggactgg	ccctacntgc	tctctctcgt	cctacctatc	aatgcccac	atggcagaac	60
	ctgcancctt	tggnactgc	anatggaaac	ctctcagtgt	cttgacatca	ccctaccnt	120
60	gcggctgggtc	tccaccacaa	ccactttgac	tctgtgggtc	ctgnanggtg	gnttctcctg	180
	actggcagga	tggaccttan	ccnacatata	cctctgttcc	ctctgctnag	anaaagaatt	240
	cccttaacat	gatataatcc	acccatgcaa	ntngctactg	gccagctac	catttaccat	300
	ttgcctacag	aatttcattc	agtctacact	ttggcattct	ctctggcgat	agagtgtggc	360
	tgggctgacc	gcaaaagggt	ccttacacac	tggcccccac	cctcaaccgt	tgaacatca	420
65	gangcttgcc	tctctctctt	gattnncccc	catgttggat	atcaggggtg	tcnagggatt	480
	ggaaaagaaa	caaaac					496

ES 2 277 432 T3

<210> 104

<211> 575

<212> ADN

5 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

10 <222> (1)...(575)

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

<400> 104

15	gcacctgctc	tcaatccnnc	tctcaccatg	atcctccgcc	tgcanaaact	cctctgccaa	60
	ctatggangt	ggtttcnggg	gtggctcttg	ccaactggga	agaagccgtg	gtgtctctac	120
	ctgttcaact	cngtttggtg	ctggggggtc	aactnggggc	tatggaagcg	gctnaactgt	180
	tgttttggtg	gaagggtggt	taattggctt	tgggaagtng	cttatngaag	ttggcctngg	240
20	gaagttgcta	ttgaaagtng	ccntggaagt	ngntttgggtg	gggggttttg	ctggtggcct	300
	ttgtttnaatt	tgggtgcttt	gtnaatggcg	gccccctcnc	ctgggcaatg	aaaaaaatca	360
	ccnatgcngn	aaacctcnac	nnaacagcct	gggcttccct	cacctcgaaa	aaagtgtgctc	420
	cccccccaaa	aaaggncaan	ccccctcaann	tgggaangttg	aaaaaatcct	cgaatgggga	480
25	nccnnaaaac	aaaaancccc	ccntttcccn	gnaanggggg	aaataccncc	ccccccactta	540
	cnaaaaccct	tntaaaaaac	cccccgggaa	aaaaa			575

<210> 105

30 <211> 619

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

35 <220>

<221> características misceláneas

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

40 <223> n = A,T,C o G

<400> 105

45	cactagtagg	atagaaacac	tgtgtcccg	cagtaaggag	agaagctact	attgattaga	60
	gcctaaccga	ggttaactgc	aagaagaggc	gggatacttt	cagctttcca	tgtaactgta	120
	tgcataaagc	caatgtagtc	cagtttctaa	gatcatgttc	caagctaact	gaatcccact	180
	tcaatacaca	ctcatgaact	cctgatggaa	caataacagg	cccaagcctg	tgggatgatg	240
	tgcacacttg	ctagactcan	aaaaaatact	actctcataa	atgggtggga	gtattttggt	300
	gacaacctac	tttgcttggc	tgagtgaagg	aatgatattc	atatattcat	ttattccatg	360
50	gacatttagt	tagtgctttt	tatataccag	gcattgatgt	gagtgcactc	cttgtgtata	420
	tttccaaatt	tttgtacagt	cgctgcacat	atttgaaatc	atatattaag	acttccaaaa	480
	aatgaagtcc	ctggtttttc	atggcaactt	gatcagtaaa	ggattcncc	ctgtttggta	540
	cttaaaacat	ctactatatn	gttnanatga	aattcccttt	ccccncctcc	cgaaaaaana	600
55	aagtgggtggg	gaaaaaaaa					619

<210> 106

<211> 506

60 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<220>

65 <221> características misceláneas

<222> (1)...(506)

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

ES 2 277 432 T3

<400> 106

	cattggtnct	ttcatttgc	ntggaagtgt	nnatctctaa	cagtggacaa	agttcccngt	60
	gccttaaaact	ctgtacact	tttgggaant	gaaaanttng	tantatgata	ggttattctg	120
5	angtanagat	gttctggata	ccattanatn	tgccccngt	gtcagagggt	catattgtgt	180
	tatgtaaagt	gtatntcatt	cgctactatn	antcaattng	aaatanggtc	tttgggttat	240
	gaatantnng	cagcncanct	nanangctgt	ctgtngtatt	cattgtggtc	atagcacctc	300
	acancattgt	aacctcnatc	nagttagaca	nactagnaan	ttcctagtga	tggctcanga	360
10	ttccaaatgg	ntcatntcn	aatgttttaa	agttanttaa	gtgtaagaaa	tacagactgg	420
	atgttccacc	aactagtacc	tgtaatgacn	ggcctgtccc	aacacatctc	ccttttccat	480
	gactgtggta	ncccgcatcg	gaaaaa				506

<210> 107

15 <211> 452

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

20 <220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 107

	gttgagtctg	tactaaacag	taagatatct	caatgaacca	taaattcaac	tttgtaaaaa	60
30	tcttttgaag	catagataat	attgttttgg	aaatgtttct	tttgtttgg	aaatgtttct	120
	tttaaaagacc	ctcctattct	ataaaaactct	gcattgtagag	gcttgcttac	cttctctctc	180
	ctaagggtta	caataggagt	ggtgatttga	aaaatataaa	attatgagat	tggttttctc	240
	gtggcataaaa	ttgcatcact	gtatcatctt	cttttttaac	cggttaagant	ttcagtttgt	300
35	tggaaagttaa	ctgtganaac	ccagtttccc	gtccatctcc	cttagggact	acccatagaa	360
	catgaaaagg	tcccccacnga	agcaagaaga	taagtctttc	atggctgctg	gttgcttaaa	420
	ccacttttaa	acccaaaaaat	tccccttgga	aa			452

<210> 108

40 <211> 502

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

45 <220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 108

	atcttcttcc	cttaattagt	tnttatttat	ntatttaaatt	ttattgcatg	tcctggcaaa	60
55	caaaaagaga	ttgtagattg	gcttctggct	ccccaaaagc	ccataacaga	aagtagcaca	120
	agaccncaac	tgaagcttaa	aaaatctatc	acatgtataa	taccttnga	agaacattaa	180
	tanagcatat	aaaactttta	acatntgctt	aatgttgtnc	aattataaaa	ntaatngaaa	240
	aaaatgtccc	tttaacatnc	aatatcccac	atagtgttat	ttnaggggat	taccnngnaa	300
	naaaaaaagg	gtagaaggga	tttaatgaaa	actctgcttn	ccatttctgt	ttanaaacgt	360
60	ctccagaaca	aaaacttntc	aantctttca	gctaaccgca	tttgagctna	ggccactcaa	420
	aaactccatt	agnccactt	tctaanggtc	tctanagctt	actaancctt	ttgacccctt	480
	accctggnta	ctcctgcoct	ca				502

65 <210> 109

<211> 1308

<212> ADN

ES 2 277 432 T3

<213> *Homo sapien*

<400> 109

```

5      acccgaggtc tcgctaaaat catcatggat tcacttggcg ccgtcagcac tcgacttggg      60
      tttgatcttt tcaaagagct gaagaaaaca aatgatggca acatcttctt tccccctgtg      120
      ggcattctga ctgcaattgg catggtcctc ctggggaccc gaggagccac cgcttcccag      180
      ttggaggagg tgtttcactc tgaaaaagag acgaagagct caagaataaa ggctgaagaa      240
10     aaagaggtga ttgagaacac agaagcagta catcaacaat tccaaaagtc tttgactgaa      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 ggagttaaag      600
      aaagaaaata ctaaggaaga gaaattttgg atgaataaga gcacaagtaa atctgtacag      660
      atgatgacac agagccattc ctttagcttc actttcctgg aggacttgca ggccaaaatt      720
      ctagggattc catataaaaa caacgacctc agcatgtttg tgcttctgcc caacgacatc      780
20     gatggcctgg agaagataat agataaaaata agtcctgaga aattggtaga gtggactagt      840
      ccagggcata tggagaagaa aaaggtgaat ctgcacttgc cccgggttga ggtggaggac      900
      agttacgata tagaggcggg cctggctgcc atggggatgg gcgatgcctt cagtgaacac      960
      aaagccgact actcgggaat gtcgtcaggg tccgggttgt acgcccagaa gttcctgcac      1020
25     agttcctttg tggcagtaac tgaggaaggc accgaggctg cagctgccac tggcataggg      1080
      tttactgtca catccgcccc aggtcatgaa aatgttcaat gcaatcattc ttctctgttc      1140
      ttcattcaggc acaatgaatc caacagcatt ctcttcttcg gcagattttc ttctctttaa      1200
      gatgatcgtt gccatggcat tgctgctttt agcaaaaaac aactaccagt gttactcata      1260
      tgattatgaa aatcgtccat tcttttaaat ggtggctcac ttgcattt      1308
30

```

<210> 110

<211> 391

<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
      Ser Ser Arg Ile Lys Ala Glu Glu Lys Glu Val Ile Glu Asn Thr Glu
50     65          70          75          80
      Ala Val His Gln Gln Phe Gln Lys Phe Leu Thr Glu Ile Ser Lys Leu
      85          90          95
      Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Asn Ile Thr Asn Arg Leu Phe Gly Glu Lys
55     100          105          110
      Thr Tyr Leu Phe Leu Gln Lys Tyr Leu Asp Tyr Val Glu Lys Tyr Tyr
      115          120          125
      His Ala Ser Leu Glu Pro Val Asp Phe Val Asn Ala Ala Asp Glu Ser
60     130          135          140
      Arg Lys Lys Ile Asn Ser Trp Val Glu Ser Lys Thr Asn Glu Lys Ile
      145          150          155          160
      Lys Asp Leu Phe Pro Asp Gly Ser Ile Ser Ser Ser Thr Lys Leu Val
      165          170          175
65

```

ES 2 277 432 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

<210> 111
 <211> 1419
 <212> ADN
 <213> *Homo sapien*

<400> 111

ggagaactat aaattaagga tcccagctac ttaattgact tatgcttcct agttcgttgc 60
 ccagccacca cgcctctctcc aaaaacccga ggtctcgcta aaatcatcat ggattcactt 120
 45 ggccgctca gcaactcgact tgggtttgat cttttcaaa agctgaagaa aacaaatgat 180
 ggcaacatct tcttttcccc tgtgggcac ttgactgcaa ttggcatggt cctcctgggg 240
 acccgaggag ccaccgcttc ccagttggag gaggtgtttc actctgaaaa agagacgaag 300
 agctcaagaa taaaggctga agaaaaagag gtggttaagaa taaaggctga aggaaaagag 360
 50 attgagaaca cagaagcagt acatcaacaa ttccaaaagt ttttgactga aataagcaaa 420
 ctactaatg attatgaact gaacataacc aacaggctgt ttggagaaaa aacatacctc 480
 ttccttcaaa aataacttaga ttatgttgaa aaatattatc atgcatctct ggaacctgtt 540
 gattttgtaa atgcagccga tgaaagtcga aagaagatta attcctgggt tgaaagcaaa 600
 acaaatgaaa aaatcaagga ctgttccca gatggctcta ttagtagctc taccaagctg 660
 55 gtgctggtga acatggttta ttttaaaggg caatgggaca gggagttaa gaaagaaaat 720
 actaaggaag agaaattttg gatgaataag agcacaagta aatctgtaca gatgatgaca 780
 cagagccatt cctttagctt cactttcctg gaggacttgc aggccaaaat tctagggatt 840
 ccatataaaa caaacgacct aagcatgttt gtgcttctgc ccaacgacat cgatggcctg 900
 60 gagaagataa tagataaaaat aagtcctgag aaattggtag agtggactag tccagggcat 960
 atggaagaaa gaaagggtgaa tctgcacttg ccccggtttg aggtggagga cagttacgat 1020
 cttagggcgg tcttggtctgc catggggatg ggcgatgctc tcagtgaagca caaagccgac 1080
 tactcgggaa tctcgtcagg ctccgggttg tacgcccaga agtccttgc cagttccttt 1140
 65 gtggcagtaa ctgaggaagg caccgaggct gcagctgcca ctggcatagg ctttactgtc 1200

ES 2 277 432 T3

```

acatccgccc caggtcatga aaatgttcac tgcaatcacc ccttcctgtt cttcatcagg 1260
cacaatgaat ccaacagcat cctctctcttc gccagatttt cttctcctta agatgatcgt 1320
tgccatggca ttgctgcttt tagcaaaaaa caactaccag tgttactcat atgattatga 1380
5 aaatcgctca ttcttttaaa tgggtggctca 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
Lys Phe Leu Thr Glu Ile Ser Lys Leu Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Asn
    100          105          110
30 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
    130          135          140
35 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
    165          170          175
40 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
Ile Leu Gly Ile Pro Tyr Lys Asn Asn Asp Leu Ser Met Phe Val Leu
    245          250          255
50 Leu Pro Asn Asp Ile Asp Gly Leu Glu Lys Ile Ile Asp Lys Ile Ser
    260          265          270
Pro Glu Lys Leu Val Glu Trp Thr Ser Pro Gly His Met Glu Glu Arg
    275          280          285
55 Lys Val Asn Leu His Leu Pro Arg Phe Glu Val Glu Asp Ser Tyr Asp
    290          295          300
Leu Glu Ala Val Leu Ala Ala Met Gly Met Gly Asp Ala Phe Ser Glu
    305          310          315          320
60 His Lys Ala Asp Tyr Ser Gly Met Ser Ser Gly Ser Gly Leu Tyr Ala
    325          330          335
Gln Lys Phe Leu His Ser Ser Phe Val Ala Val Thr Glu Glu Gly Thr
    340          345          350
65

```

ES 2 277 432 T3

Glu 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
 5 370 375 380
 His Asn Glu Ser Asn Ser Ile Leu Phe Phe Gly Arg Phe Ser Ser Pro
 385 390 395 400

<210> 113
 10 <211> 957
 <212> ADN
 <213> *Homo sapien*

15 <400> 113
 ctgcaccttc tctgcacagc ggatgaaccc tgagcagctg aagaccagaa aagccactat 60
 gactttctgc ttaattcagg agcttacagg attcttcaaa gagtgtgtcc agcatctctt 120
 20 gaaacatgag ttcttaccag cagaagcaga cctttacccc accacctcag cttcaacagc 180
 agcaggtgaa acaacccagc cagcctccac ctacaggaaat atttgttccc acaacaaagg 240
 agccatgcca ctcaaagggt ccacaacctg gaaacacaaa gattccagag ccaggctgta 300
 ccaaggtccc tgagccaggc tgtaccaagg tccctgagcc aggttgtacc aaggttccctg 360
 25 agccaggatg taccaaggtc cctgagccag gttgtaccaa ggtccctgag ccaggctaca 420
 ccaaggtccc tgagccaggc agcatcaagg tccctgacca aggtcttcac aagtttccctg 480
 agccaggtgc catcaaagtt cctgagcaag gatacaccaa agttcctgtg ccaggctaca 540
 caaaggtacc agagccatgt ccttcaacgg tcactccagg cccagctcag cagaagacca 600
 agcagaagta atttgggtgca cagacaagcc ctgagaagc caaccaccag atgctggaca 660
 30 cctcttctcc atctgtttct gtgtcttaat tgtctgtaga ccttgttaac agtacattct 720
 caccctaaagc catagtctct ctcttattctg tatcttataaa atacgggtact ataaagcttt 780
 tgttcacaca cactctgaag aatcctgtaa gcccttgaat taagcagaaa gtcttcatgg 840
 cttttctggg cttcggtctg tcagggttca tctgaagatt cgaatgaaaa gaaatgcctg 900
 35 tttcctgctc tgccttcatt aaattgcttt taattccaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 957

<210> 114
 <211> 161
 40 <212> PRT
 <213> *Homo sapien*

<400> 114
 45 Met Ser Ser Tyr Gln Gln Lys Gln Thr Phe Thr Pro Pro Pro Gln Leu
 1 5 10 15
 Gln Gln Gln Gln Val Lys Gln Pro Ser Gln Pro Pro Pro Gln Glu Ile
 20 25 30
 50 Phe Val Pro Thr Thr Lys Glu Pro Cys His Ser Lys Val Pro Gln Pro
 35 40 45
 Gly Asn Thr Lys Ile Pro Glu Pro Gly Cys Thr Lys Val Pro Glu Pro
 50 55 60
 55 Gly Cys Thr Lys Val Pro Glu Pro Gly Cys Thr Lys Val Pro Glu Pro
 65 70 75 80
 Gly Cys Thr Lys Val Pro Glu Pro Gly Cys Thr Lys Val Pro Glu Pro
 85 90 95
 60 Gly Tyr Thr Lys Val Pro Glu Pro Gly Ser Ile Lys Val Pro Asp Gln
 100 105 110
 Gly Phe Ile Lys Phe Pro Glu Pro Gly Ala Ile Lys Val Pro Glu Gln
 115 120 125
 Gly Tyr Thr Lys Val Pro Val Pro Gly Tyr Thr Lys Val Pro Glu Pro
 130 135 140
 65 Cys Pro Ser Thr Val Thr Pro Gly Pro Ala Gln Gln Lys Thr Lys Gln
 145 150 155 160
 Lys

ES 2 277 432 T3

<210> 115

<211> 506

<212> ADN

5 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

10 <222> (1)...(506)

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

<400> 115

15

cattggtnct	ttcatttgct	ntggaagtgt	nnatctctaa	cagtggacaa	agttcccnct	60
gccttaaaact	ctgtnacact	tttgggaant	gaaaanttng	tantatgata	ggttattctg	120
angtanagat	gttctggata	ccattanatn	tgccccnct	gtcagaggct	catattgtgt	180
20 tatgtaaatg	gtatntcatt	cgctactatn	antcaattng	aaatanggtc	tttgggttac	240
gaatantnng	cagcncanct	nanangctgt	ctgtngtatt	cattgtgggc	atagcacctc	300
acancattgt	aacctcnatc	nagtggagaca	nactagnaan	ttcctagtga	tggctcanga	360
ttccaaatgg	ntcatntcn	aatgtttaaa	agtcanttaa	gtgtaagaaa	tacagactgg	420
25 atgttccacc	aactagtacc	tgtaatgacn	ggcctgtccc	aacacatctc	ccttttccat	480
gactgtggta	ncccgcatcg	gaaaaa				506

<210> 116

30 <211> 3079

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

35 <400> 116

ggatccccgg	gtttcttaaa	ccccccacag	agtcctgccc	aggccaaaga	gcaaggaaaa	60
ggtcaaaggg	cagaaaaaat	gctgagttag	gaggagctat	ggaaggataa	acctggcctc	120
40 aaagaggtca	aaagtgttta	tagggggcgc	tgagggtctc	ccacattctc	tggcctaaac	180
cttgcaaggca	gatctgccc	gtgggctctg	ggatagctgt	gccttcccta	acaaaaaaat	240
tgtgcacaaa	aggatgaaac	tctattttcc	ctctagcaca	taaccaagaa	tataaggcta	300
cagattgcct	ttcccagagg	gaaaaccctg	cagcaacctg	ctgcctggaa	aagtgtaga	360
gcagatcaact	ggggaatcgt	ttgccccccg	ctgatggaca	gcttcccca	gctccaaggg	420
45 caggtgctca	gcatgtaccg	tactgggatg	gttgtcaata	ctcctggctc	tgtaaagagt	480
ccaggacact	gccatgccaa	tgccccctca	gttcttggca	tccttttttg	gctgctcaca	540
gccccagcct	ctatggtgaa	gacataactg	ctagcagcgt	caccaacttg	ttgccaagag	600
atcagtgcct	gaaggcaagg	ttatttctaa	ctgagcagag	cctgccagga	agaaagcgt	660
50 tgcacccac	accactgtgc	aggtgtgacc	ggtgagctca	cagctgccc	ccaggcatgc	720
ccagcccact	taatcatcac	agctcgacag	ctctctcgcc	cagcccagtt	ctggaaggga	780
taaaaagggg	catcacctgt	cctgggtaac	agagccacct	tctgcgtcct	gctgagctct	840
gttcttccca	gcacctccca	acccactagt	gcctggttct	cttgctccac	caggaacaag	900
ccaccatgtc	tgcccagtc	agtgtgtct	ccggagcggg	gggcagtcgt	agcttcagca	960
55 ccgctctctg	catcaccccg	tctgtctccc	gcaccagctt	cacctccgtg	tcccggctcc	1020
gggggtggcg	tgggtggggc	ttcggcaggg	tcagccttgc	gggtgcttgt	ggagtgggtg	1080
gctatggcag	ccggagcctc	tacaacctgg	ggggctccaa	gaggatatcc	atcagcacta	1140
gtgggtggcag	cttcagggaac	cggtttgggtg	ctgggtgctgg	aggcggctat	ggctttggag	1200
60 gtgggtggcg	tagtggattc	ggtttcggcg	gtggagctgg	tgggtggctt	gggctcggcg	1260
gcccagctgg	ctttggaggt	ggcttcgggtg	ggcctggctc	tcctgtctgc	cctcctggag	1320
gtatccaaga	ggctactgtc	aaccagagtc	tcctgactcc	cctcaacctg	caaatcgacc	1380
ccagcatcca	gagggtgagg	accgaggagc	gcgagcagat	caagacctcc	aacaataagt	1440

65

ES 2 277 432 T3

	ttgcctccctt	catcgacaag	gtgcgggtcc	tggagcagca	gaacaagggt	ctggaaacaa	1500
	agtggaccct	gctgcaggag	cagggcacca	agactgtgag	gcagaacctg	gagccgttgt	1560
	tcgagcagta	catcaacaac	ctcaggaggc	agctggacag	catcgtgggg	gaacggggcc	1620
5	gcctggactc	agagctgaga	aacatgcagg	acctgggtgga	agacttcaag	aacaagtatg	1680
	aggatgaaat	caacaagcgt	accactgctg	agaatgagtt	tgtgatgctg	aagaaggatg	1740
	tagatgctgc	ctacatgaac	aagggtggagc	tggaggccaa	ggttgatgca	ctgatggatg	1800
	agattaaactt	catgaagatg	ttctttgatg	gggagctgtc	ccagatgcag	acgatgtctt	1860
10	ctgacacctc	agtggctcctc	tccatggaca	acaaccgcaa	cctggacctg	gatagcatca	1920
	tcgctgaggt	caaggcccag	tatgaggaga	tggccaaccg	cagccggaca	gaagccgagt	1980
	cctgggtatca	gaccaagtat	gaggagctgc	agcagacagc	tggccggcat	ggcgtatgac	2040
	tccgcaacac	caagcatgag	atctctgaga	tgaaccggat	gatccagagg	ctgagagccg	2100
	agattgacaa	tgtcaagaaa	cagtgcgcca	atctgcagaa	cgccattgcg	gatgccgagc	2160
15	agcgtgggga	gctggccctc	aaggatgcca	ggaacaagct	ggccgagctg	gaggaggccc	2220
	tgcagaaggc	caagcaggac	atggcccggc	tgtgcgtga	gtaccaggag	ctcatgaaca	2280
	ccaagctggc	cctggacgtg	gagatcgcca	cttaccgcaa	gctgctggag	ggcgaaggat	2340
	gcagactcag	tggagaagga	gttggaccag	tcaacatctc	tgttgtcaca	agcagtgttc	2400
20	cctctgggata	tggcagtggc	agtggctatg	gcggtggcct	cgggtggagg	cttggcgggc	2460
	gcccgggtgg	aggtcttgcc	ggaggtagca	gtggaagcta	ctactccagc	agcagtgggg	2520
	gtgtcggcct	aggtgggtgg	ctcagtgtgg	ggggctctgg	cttcagtgtca	agcagtggcc	2580
	gagggtcggg	ggtgggcttt	ggcagtggcg	ggggtagcag	ctccagcgtc	aaatttgttc	2640
25	ccaccacctc	ctctctcccg	aagagcttca	agagctaaga	acctgtgtca	agtcactgcc	2700
	ttccaagtgc	agcaaccag	cccatggaga	tggcctcttc	taggcagttg	ctcaagccat	2760
	gtttttatcct	ttctctggaga	gtagtctaga	ccaagccaat	tgcagaacca	cattctctgg	2820
	ttcccaggag	agcccatttc	ccagcccttg	gtctcccggtg	ccgcagttct	ataatctgtc	2880
	tcaaatcagc	cttcagggttt	cccacagcat	gyccctctgt	gacacgagaa	cccaaagtct	2940
30	tcccaaattct	aaatcatcaa	aacagaatcc	ccaccctcaat	cccaaatttt	gttcttgggtc	3000
	taactacctc	cagaatgtgt	tcaataaaaat	gtttctataat	ataagctggg	gtgcagaact	3060
	gttttttttt	tctacccaa					3079

35 <210> 117
 <211> 6921
 <212> ADN
 <213> *Homo sapien*

40 <400> 117

	gaattctgac	tgtccantca	aaactttctat	tccgatcaaa	gctatctgtg	actacagaca	60
	aattgagata	accatcttaca	aagacgatga	atgtgttttg	gcgaataact	ctcatcgtgc	120
45	taaatggaag	gtcattagtc	ctactgggaa	tgaggctatg	gtcccatctg	tgtgcttcaa	180
	cgttccctcca	ccaaacaaaag	aagcgggtgga	ccttgccaac	agaattgagc	aacagtatca	240
	gaatgtcctg	actcttttggc	atgagtctca	cataaacatg	aagagtgtag	tatcctggca	300
	ttatctcatc	aatgaaattg	atagaattcg	agctagcaat	gtggcttcaa	taaagacaat	360
50	gctacctggg	gaacatcagc	aagtctctaag	taatctacaa	tctcgttttg	aagattttct	420
	ggaagatagc	caggaatccc	aagtcttttc	aggctcagat	ataacacaa	tggaaaagga	480
	ggttaatgta	tgtaaagcag	attatcaaga	acttcttaaa	tctgcagaaa	gagaggagca	540
	agagggaatca	gtttataatc	tctacatctc	tgaagtctga	aacattagac	ttcgggttaga	600
55	gaactgtgaa	gacgggtgga	ttagacagat	tgaactccc	ctggaaagag	atgatcttga	660
	tgaagagtgtg	ttcagaatca	cagaacagga	gaaactaaag	aaagagctgg	aacgacttaa	720
	agatgatttg	ggaacaatca	caataaagtg	tgaggagtgt	ttcagtcag	cagcagcctc	780
	ttcatcagtc	cctaccttac	gatcagagct	taatgtgggt	cttcagaaca	tgaaccaagt	840
	ctattctatg	tcttccactt	acatagataa	gttgaaaaact	gttaacttgg	tgttaaaaaa	900
60	cactcaagct	gcagaagccc	tcgtaaaaact	ctatgaaact	aaactgtgtg	aagaagaagc	960
	agttatagct	gacaagaata	atattgagaa	tctaataagt	acttttaaagc	aatggagatc	1020
	tgaagtagat	gaaaagagac	aggtattcca	tgccttagag	gatgagttgc	agaaagctaa	1080
	agccatcagt	gatgaaatgt	ttaaaacgta	taaagaacgg	gaccttgatc	ttgactggca	1140
65	caaagaaaaa	gcagatcaat	tagttgaaag	gtggcaaaaat	gttcatgtgc	agattgacaa	1200

ES 2 277 432 T3

	cagggttacgg	gacttagagg	gcattggcaa	atcactgaag	tactacagag	acacttacca	1260
	tccttttagat	gattggatcc	agcagggtga	aactactcag	agaaagattc	aggaaaatca	1320
	gcctgaaaat	agtaaaaccc	tagccacaca	gttgaatcaa	cagaagatgc	tgggtgtccga	1380
5	aatagaaatg	aaacagagca	aaatggacga	gtgtcaaaaa	tatgcagaac	agtactcagc	1440
	tacagtgaag	gactatgaat	tacaaacaat	gacctaccgg	gccatggtag	attcacaaca	1500
	aaaatctcca	gtgaaacgcc	gaagaatgca	gagttcagca	gatctcatta	ttcaagagtt	1560
	catggaccta	aggactcgat	atactgcccc	ggctactctc	atgacacaat	atattaaatt	1620
10	tgctgggtgat	tcattgaaga	ggctggaaga	ggaggagatt	aaaagggtga	aggagacttc	1680
	tgaacatggg	gcatattcag	atctgcttca	gcgtcagaag	gcaacagtgc	ttgagaatag	1740
	caaacttaca	ggaaagataa	gtgagttgga	aagaatggta	gctgaaacta	agaaacaaaa	1800
	gtcccagagta	gaggaagaac	ttccgaaggt	cagggagggt	gcagaaaatg	aattgagaaa	1860
	gcagcagaga	aatgtagaag	atatctctct	gcagaagata	agggctgaaa	gtgaagccaa	1920
15	gcagtaccgc	agggaacttg	aaaccattgt	gagagagaag	gaagccgctg	aaagagaact	1980
	ggagcgggtg	aggcagctca	ccatagaggc	cgaggctaaa	agagctgccg	tggagagaa	2040
	ctctctgaat	tttcgcaatc	agttggagga	aaacaccttc	accagacgaa	cactggaaga	2100
	tcactctaaa	agaaaagatt	taagtctcaa	tgatttgagg	caacaaaaaa	ataaattaat	2160
20	ggaagaatta	agaagaaaga	gagacaatga	ggaagaactc	ttgaagctga	taaagcagat	2220
	ggaaaaagac	cttgcatttc	agaaacaggt	agcagagaaa	cagttgaaag	aaaagcagaa	2280
	aattgaattg	gaagcaagaa	gaaaaataac	tgaatttcag	tatacatgta	gagaaaatgc	2340
	attgccagtg	tgtccgatca	cacaggctac	atcatgcagg	gcagtaacgg	gtctccagca	2400
	agaacatgac	aagcagaaa	cagaagaact	caaacagcag	gtagatgaac	taacagctgc	2460
25	caatagaaa	gctgaacaag	acatgagaga	gctgacatat	gaacttaatg	ccctccagct	2520
	tgaaaaaacg	tcactctgag	aaaaggctcg	tttgctaaaa	gataaactag	atgaaacaaa	2580
	taatacactc	agatgcctta	agttggagct	ggaaagggaag	gatcaggcgg	agaaagggtg	2640
	ttctcaacaa	ctcagagagc	ttggtaggca	attgaatcaa	accacaggta	aagctgaaga	2700
30	agccatgcaa	gaagctagt	atctcaagaa	aataaagctc	aattatcagt	tagaaataga	2760
	atctcttaat	catgaaaaag	ggaaactaca	aagagaagta	gacagaatca	caaggycata	2820
	tgcctgtagc	gagaagaata	ttcagcattc	aaattcacaa	attcattctc	ttcgagatga	2880
	gaaagaatta	gaaagactac	aaatctgcc	gagaaaatca	gatcatctaa	aagaacattc	2940
35	tgagaaaagc	catgagcagt	tgcctcaaaa	tatcaaaagt	gaaaaagaaa	ataatgataa	3000
	aatccaaagg	ctcaatgaag	aattggagaa	aagtaatgag	tgtgcagaga	tgctaaaaca	3060
	aaaagrtagag	gagcttacta	ggcagaataa	tgaaaaccaa	ttaatgatgc	agagaattca	3120
	ggcagaatca	gagaatatag	ttttagagaa	acaaactatc	cagcaaagat	gtgaagcact	3180
	gaaaattcag	gcagatgggt	ttaaagatca	gctacgcagc	acaaatgaac	acttgcataa	3240
40	acagacaaaa	acagagcagg	attttcaaa	aaaaattaaa	tgcctagaag	aagacctggc	3300
	gaaaagctca	aatttggtaa	gtgaatttaa	gcaaaagtgt	gaccaacaga	acattatcat	3360
	ccagaatacc	aagaagaag	ttagaaatct	gaatgcggaa	ctgaatgctc	ccaaagaaga	3420
	gaagcgcagc	ggggagcaga	aagttcagct	acaacaagct	cagggtgcaag	agttaaataa	3480
45	cagggtcgaaa	aaagtacaag	acgaattaca	cttaaaagacc	atagaggagc	agatgacca	3540
	cagaaaagatg	gttctgtttc	aggaagaatc	tggtaaattc	aaacaatcag	cagaggagtt	3600
	tcggaagaag	atggaaaaat	taatggagtc	caaagtcctc	actgaaaatg	atatttcagg	3660
	cattaggtct	gactttgtgt	ctcttcaaca	agaaaactct	agagcccaag	aaaatgctaa	3720
	gctttgtgaa	acaaacatta	aagaacttga	aagacagctt	caacagtatc	gtgaacaaat	3780
50	gcagcaaggg	cagcacatgg	aagcaaatca	ttaccaaaaa	tgtcagaaac	ttgaggatga	3840
	gctgatagcc	cagaagcgtg	aggttgaaaa	cctgaagcaa	aaaatggacc	aacagatcaa	3900
	agagcatgaa	catcaattag	ttttgctcca	gtgtgaaatt	caaaaaaaga	gcacagccaa	3960
	agactgtacc	ttcaaaccag	attttgagat	gacagtgaag	gagtgccagc	actctggaga	4020
55	gctgtctctc	agaaacactg	gacaccttca	cccaacacct	agatccccct	tgttgagatg	4080
	gactcaagaa	ccacagccat	tgggaagagaa	gtggcagcat	cgggttgttg	aacagatacc	4140
	caaagaagtc	caatttcagc	caccaggggc	tccactcgag	aaagagaaaa	gccagcagtg	4200
	ttactctgag	tacttttctc	agacaagcac	cgagttacag	ataacttttg	atgagacaaa	4260
	ccccattaca	agactgtctg	aaattgagaa	gataagagac	caagccctga	acaattctag	4320
60	accacctgtc	aggtatcaag	ataacgcag	tgaatggaa	ctgggtgaag	ttttgacacc	4380
	cttagagata	gctaagaaca	agcagtatga	tatgcataca	gaagtacaaa	cattaaaaaa	4440
	agaaaagaac	ccagttccca	gtgctgaaga	atggatgctc	gaagggtgca	gagcatctgg	4500

65

ES 2 277 432 T3

	tggactcaag	aaaggggat	tcccttaagaa	gggcttagaa	ccagagacct	tccagaacct	4560
	tgatgggtgat	catgcatggt	cagtcaggga	tgatgaattt	aaattccaag	ggcttaggca	4620
	cactgtgact	gccaggcagt	tgggtggaagc	taagcttctg	gacatgagaa	caattgagca	4680
5	gctgcgactc	ggctttaaga	ctgttgaaga	agttagaaa	actcttaaca	agttcttgac	4740
	gaaagccacc	tcaattgcag	ggctttacct	agaatctaca	aaagaaaaga	tttcatctgc	4800
	ctcagcggcc	gagagaatca	taatagacaa	aatgggtggct	ttggcatttt	tagaagctca	4860
	ggctgcaaca	ggttttataa	ttgatcccat	ttcagggtcag	acatattctg	ttgaagatgc	4920
10	agttctttaa	ggagttgttg	accccgaatt	cagaattagg	cttcttgagg	cagagaaggc	4980
	agctgtggga	tattcttatt	cttctaagac	attgtcagtg	tttcaagcta	tggaaaatag	5040
	aatgcttgac	agacaaaaag	gtaaacatat	cttggaagcc	cagattgccca	gtgggggtgt	5100
	cattgaccct	gtgagaggca	ttcgtgttcc	tccagaaatt	gctctgcagc	aggggttctt	5160
	gaataatgcc	atcttacagt	ttttacatga	gccatccagc	aacacaagag	tttctccctaa	5220
15	tcccaataac	aagcaagctc	tgtattactc	agaattactg	cgaatgtgtg	tatttgatgt	5280
	agagtcccaa	tgctttctgt	ttccatttgg	ggagaggaac	atttccaatc	tcaatgtcaa	5340
	gaaaacacat	agaatttctg	tagtagatat	taaaacagga	tcagaattga	ccgtgtatga	5400
	ggctttccag	agaaacctga	ttgagaaaaag	tatatattct	gaactttcag	ggcagcaata	5460
20	tcagtgggaag	gaagctatgt	tttttgaatc	ctatgggcat	tcttctcata	tgctgactga	5520
	tactaaaaca	ggattacact	tcaatatata	tgaggctata	gagcagggaa	caattgacaa	5580
	agccttggtc	aaaaagtatc	aggaaggcc	catcacact	acagaacctg	ctgattcttt	5640
	gctgagccgg	ttagtcccca	agaaagattt	gcacagtctt	gttgccagggt	attggctgac	5700
	tgctagtggg	gaaaggatct	ctgtactaaa	agcctcccg	agaaatttgg	ttgatccgat	5760
25	tactgccctc	cgatgccctg	aagcccaagt	cagtacaggc	ggcataattg	attctcttac	5820
	tggcaaaaag	taccgggtgg	ccgaagcttt	gcatagaggc	ctgggtgatg	aggggtttgc	5880
	ccagcagctg	cgacagtgtg	aattagtaat	cacagggtat	ggccatccca	tcaataacaa	5940
	aatgatgtca	gtgggtggaag	ctgtgaatgc	aaatattata	aataaggaaa	tggggaatccg	6000
30	atgtttggaa	tttcagtact	tgacaggagg	gttgatagag	ccacagggtc	actctcggtt	6060
	atcaatagaa	gaggctctcc	aagttaggtat	tatagatgtc	ctcattgccca	caaaactcaa	6120
	agatcaaaaag	tcatatgtca	gaaatataat	atgccctcag	acaaaagaaa	agttgacata	6180
	taaagaagcc	tcagaaaaag	ctgattttga	tttcacaca	ggacttaaac	tgttagaagt	6240
35	atctgagccc	ctgatgacag	gaattttctag	cctctactat	tcttccctaat	gggacatgtt	6300
	taaataactg	tgcaaggggt	gatgcaggct	ggttcatgcc	actttttcag	agratgatga	6360
	tatcggctac	atatgcagtc	tgtgaattat	gtaacatact	ctatttcttg	agggctgcaa	6420
	attgctaagt	gtccaaaata	gagtaagttt	taaattgaaa	attacataag	atttaatgcc	6480
	cttcaaatgg	tttcatttag	ccttgagaat	ggttttttga	aacttggtca	cactaaaatg	6540
40	tttttttttt	tttacgtaga	atgtgggata	aacttgatga	actccaagtt	cacagtgtca	6600
	tttcttcaga	actcccttcc	attgaattat	gatcatttat	taaatgataa	attgcactcg	6660
	ctgaaagagc	acgtcatgaa	gcaccatgga	atcaaaagaa	aagatataaa	ttcgttccca	6720
	cagccttcaa	cctgcagtgt	tttagattgc	ttcaaaaaat	gaaaaagttt	tgcccttttc	6780
45	gatatagtga	ccttctttgc	atattaaaaat	gtttaccaca	atgtcccat	tctagttaag	6840
	tcttcgcact	tgaaagctaa	cattatgaat	attatgtgtt	ggaggagggg	aaggattttc	6900
	ttcattctgt	gtattttccg	g				6921

50 <210> 118
 <211> 946
 <212> ADN
 <213> *Homo sapien*

55	<400> 118						
	cttctgactg	ggctcaggct	gacaggtaga	gctcaccatg	gcttcttctg	tcttctgtccc	60
	ctccccatca	cagctgtggc	gcagtccacc	gtctccagtg	gctatggcgg	tgccagtggc	120
60	gtcggcagtg	gcttaggcct	gggtggagga	agcagctact	cctatggcag	tggctctggc	180
	gttggagggtg	gcttcagttc	cagcagtggc	agagccattg	gggtggcctt	cagctctgtc	240
	ggaggcggca	gttccaccat	caagtcaccc	accacctctt	cctccagcag	gaagagctat	300
	aagcactaaa	gtgcgtctgc	tagctctcgg	tcccacagtc	cctaggcccc	tctctggctg	360
65	cagagccctc	tcttcagggt	gcctgtcttc	tcttggcctc	cagctctctt	tgtcttccca	420

ES 2 277 432 T3

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

<210> 119

<211> 8948

15 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<400> 119

20	tcaacagccc	ctgctccttg	ggcccccctc	tgccatgccg	taactctctc	cacccgacca	60
	acaccaaac	ccagctccga	cgcagctcct	ctgcgccctc	gcccgcctcc	gagccacagc	120
	tttctctccg	ctcctgcccc	cggcccgctc	ccgtctccgc	gctcgcagcg	gcctcgggag	180
	ggcccaggta	gcgagcagcg	acctcgcgag	ccctccgcac	tcctcgcctg	ttcccccggc	240
25	gtccgcctat	cttgggcccc	ctccgctctc	tcgcgcctcg	cccgcctcgc	ttatgctctg	300
	gcgctgagcc	gctctcccga	ttgcccgcgc	acatgagctg	caacggaggc	tcctaccctg	360
	ggatcaaac	tctgggcccc	atgatccgcg	ccgagctctg	cccgcacctg	cgctacgagg	420
	tgaccagcgg	cggcgggggc	accagcagga	tgtactatct	tcggcgccgg	gtgatnaccg	480
30	accagaactc	ggacggctac	tgtcaaaccc	gcacgatgtr	caggcaccag	aaccagaaca	540
	ccatccagga	gctgctgcag	aactgctccg	autgcttgat	gcgagcagag	ctcatcgtgc	600
	agcctgaatt	gaagtatgga	gatggaatac	aaatgactcg	gagtcgagaa	ttggatgagt	660
	gttttcgcca	ggccaatgac	caaatggaaa	tcctcgacag	cttgatcaga	gagatgcggc	720
	agatgggcca	gcccctgtgat	gcttaccaga	aaaggctctc	tcagctccaa	gagcaaatgc	780
35	gagcccttta	taaaagccatc	agtgctccctc	gagtcgcgag	ggccagctcc	aagggtggcg	840
	gaggctacac	ttgtcagagt	ggctctggct	gggatgagtt	caccaaaccat	gtcaccagtg	900
	aatgtttggg	gtggatgagg	cagcaaaagg	cggagatgga	catggtggcc	tggggtgtcg	960
	acctggcctc	agtggagcag	cacattaaac	gccaccgggg	catccacaac	tcctcggcgc	1020
40	actatcgctg	gcagctggac	aaaatcaaa	cgcacctgct	cgagaaatct	gcgatctacc	1080
	agtgggagga	ggagtatgaa	aacctgctga	aagcgtcctt	tgagaggatg	gatcacctgc	1140
	gacagctgca	gaacatcatt	caggccacgt	ccaggggagat	catgtggatc	aargactgcg	1200
	aggaggagga	gctgctgtac	gactggagcg	acaagaacac	caacatcgct	cagaaacagg	1260
45	aggccttctc	catagcctat	agtcaactgg	aagttaaaga	aaaagagctc	aataagctga	1320
	aacaagaaa	tgaccaactt	gtcctcaatc	agcatccagc	ttcagacaaa	attgaggcct	1380
	atatggacac	tctgcagacg	cagtggagtt	ggattcttca	gatcaccaag	tgcatgtgat	1440
	ttcatctgaa	agaaaatgct	gcctactttc	agttttttga	agaggcgcag	tctactgaag	1500
	catacctgaa	ggggctccag	gactccatca	ggaagaagta	cccctgcgac	aagaacatgc	1560
50	ccctgcagca	cctgctggaa	cagatcaagg	agctggagaa	agaacgagag	aaaatccttg	1620
	aatacaagcg	tcaggtgcag	aacttggtta	acaagtctaa	gaagattgta	cagctgaagc	1680
	ctcgtaaccc	agactacaga	agcaataaac	ccattattct	cagagctctc	tgtgactaca	1740
	aacaagatca	gaaaatcgtg	cataaggggg	atgagtgtat	cctgaaggac	aacaacgagc	1800
55	gcagcaagtg	gtacgtgacg	ggcccgggag	gcgttgacat	gcttgttccc	tctgtggggc	1860
	tgatcatccc	tcctccgaac	ccactggccg	tggacctctc	ttgcaagatc	gagcagtacc	1920
	acgaagccat	cttggctctg	tggaaaccagc	tctacatcaa	catgaagagc	ctggtgtcct	1980
	ggcactactg	catgattgac	atagagaaga	tcaggggccat	gacaatcgcc	aagctgaaaa	2040
60	caatgcggca	ggaagattac	atgaagacga	tagccgacct	tgagttacat	taccaagagt	2100
	tcacagaaa	tagccaaggc	tcagagatgt	ttggagatga	tgacaagcgg	aaaatcacagt	2160
	ctcagttcac	cgatgcccag	aagcatcacc	agaccctggc	cattcagctc	cttggcttatc	2220
	cccagcacca	gacagtgacc	acaactgaaa	tcactcatca	tggaaacctgc	caagatgtca	2280
65	accataataa	agtaattgaa	accaacagag	aaaatgacaa	gcaagaaaca	tggatgctga	2340

ES 2 277 432 T3

	tggagctgca	gaagattcgc	aggcagatag	agcactgcga	gggcaggatg	actctcaaaa	2400
	acctccctct	agcagaccag	gggtcttctc	accacatcac	agtgaaaatt	aacgagctta	2460
	agagtgtgca	gaatgattca	caagcaattg	ctgagggtct	caaccagctt	aaagatatgc	2520
5	ttgccaactt	cagaggttct	gaaaagtact	gctatttaca	gaatgaagta	tttggactat	2580
	ttcagaaact	ggaaaatata	aatgggtgta	cagatggcta	cttaaatagc	ttatgcacag	2640
	taagggcact	gctccaggct	attctccaaa	cagaagacat	gttaaagggt	tatgaagcca	2700
	ggctcactga	ggaggaaact	gtctgcctgg	acctggataa	agtggaaagct	taccgctgtg	2760
10	gactgaagaa	aataaaaaat	gacttgaact	tgaagaagtc	gttggtggcc	actatgaaga	2820
	cagaactaca	gaaagcccag	cagatccact	ctcagacttc	acagcagtat	ccactttatg	2880
	atctggactt	gggcaagttc	ggtgaaaaag	tcacacagct	gacagaccgc	tggcaaaagga	2940
	tagataaaca	gatcgacttt	agattatggg	acctggagaa	acaaatcaag	caattgagga	3000
15	attatcgtga	taactatcag	gctttctgca	agtggctcta	tgatcgtaaa	cgccgccagg	3060
	attccttaga	atccatgaaa	tttggagatt	ccaacacagt	catgcggttt	ttgaatgagc	3120
	agaagaactt	gcacagtgaa	atatctggca	aacgagacaa	atcagaggaa	gtacaaaaaa	3180
	ttgctgaact	ttgcgccaat	tcaattaagg	attatgagct	ccagctggcc	tcatacacct	3240
	caggactgga	aactctgctg	aacataccta	tcaagaggac	catgattcag	tcccttcttg	3300
20	gggtgattct	gcaagaggct	gcagatgttc	atgctcggta	cattgaacta	cttacaagat	3360
	ctgggactta	ttacagggtc	ttaagtgaga	tgctgaagag	tttggaaagt	ctgaagctga	3420
	aaaataccaa	gatcgaagtt	ttggaagagg	agctcagact	ggcccagagt	gccaactcgg	3480
	aaaactgtaa	taagaacaaa	ttcctggatc	agaacctgca	gaaataccag	gcagagtgtt	3540
25	cccagttcaa	agcgaagctt	gcgagcctgg	aggagctgaa	gagacaggct	gagctggatg	3600
	ggaagtccgg	taagcaaaaat	ctagacaagt	gctacggcca	aataaaaagaa	ctcaatgaga	3660
	agatcacccg	actgacttat	gagattgaag	atgaaaagag	aagaagaaaa	tctgtggaag	3720
	acagatttga	ccaacagaag	aatgactatg	accaactgca	gaaagcaagg	caatgtgaaa	3780
	aggagaacct	tgyttggcag	aaattagagt	ctgagaaagc	catcaaggag	aaggagtacg	3840
30	agattgaaag	gttgagggtt	ctactgcagg	aagaaggcac	ctggaagaga	gaatatgaaa	3900
	atgagctggc	aaaggtaaga	aaccactata	atgaggagat	gagtaattta	aggaacaaat	3960
	atgaaacaga	gattaaacat	acgaagacca	ccatcaaggga	gatataccat	caaaaagagg	4020
	atgattccaa	aaatcttaga	aaccagcttg	atagactttc	aagggaataat	cgagatctga	4080
35	aggatgaaat	tgtcaggctc	aatgacagca	tcttgcaggc	cactgagrag	cgaaggcgag	4140
	ctgaagaaaa	cgcccttcag	caaaaggcct	gtggctctga	gataatgcag	aagaagcagc	4200
	atctggagat	agaactgaag	caggtcatgc	agcagcgctc	tgaggacaat	gcccggcaca	4260
	agcagtcctt	ggaggaggct	gccaagacca	ttcaggacaa	aaataaggag	atcgagagac	4320
	tcaaagctga	gtttcaggag	gaggccaagc	gccgtcggga	atatgaaaaat	gaactgagta	4380
40	aggtaagaaa	caattatgat	gaggagatca	ttagcttaaa	aaatcagttt	gagaccgaga	4440
	tcaacatcac	caagaccacc	atccaccagc	tcaccatgca	gaaggaagag	gataccagtg	4500
	gctaccgggc	tcagatagac	aatctcacc	gagaaaacag	gagcttatct	gaagaaataa	4560
	agaggctgaa	gcagactcta	accagacca	cagagaatct	caggagggtg	gaagaaagaca	4620
45	tccaacagca	aaaggccact	ggctctgagg	tgtctcagag	gaaacagcag	ctggagggtg	4680
	agctgagaca	agtcactcag	atgcgaacag	aggagagcgt	aagatataag	caatctcttg	4740
	atgatgctgc	caaaaccatc	caggataaaa	acaaggagat	agaaagggtta	aaacaactga	4800
	tcgacaaaaga	aacaaatgac	cggaaatgcc	tggaaagatga	aaacgcgaga	ttacaaaagg	4860
	tccagtatga	cctgcagaaa	gcaaacagta	gtgcgacgga	gacaataaac	aaactgaagg	4920
50	ttcaggagca	agaactgaca	cgcttgagga	tcgactatga	aagggtttcc	caggagagga	4980
	ctgtgaagga	ccaggatatc	acgcggttcc	agaactctct	gaaagagctg	cagctgcaga	5040
	agcagaaggt	ggaagaggag	ctgaatcggc	tgaagaggac	cgctcagaa	gactcctgca	5100
	agaggaagaa	gctggaggaa	gagctggaag	gcattgaggag	gtcgctgaag	gagcaagcca	5160
55	tcaaaatcac	caacctgacc	cagcagctgg	agcaggcatc	cattgttaag	aagaggagtg	5220
	aggatgacct	ccggcagcag	agggacgtgc	tggatggcca	cctcagggaa	aagcagagga	5280
	cccaggaaga	gctgaggagg	ctctcttctg	aggtcgaggc	cctgaggcgg	cagtactctc	5340
	aggaacagga	aagtgtcaaa	caagctcact	tgaggaaatga	gcatttccag	aaggcgatag	5400
60	aagataaaaag	cagaagctta	aatgaaagca	aaatagaaat	tgagaggctg	cagctctctca	5460
	cagagaacct	gaccaaggag	cacttgatgt	tagaagaaga	actgcggaac	ctgaggctgg	5520
	agtacgatga	cctgaggaga	ggacgaagcg	aagcggacag	tgataaaaaat	gcaaccatct	5580
	tggaaactaag	gagccagctg	cagatcagca	acaaaccggac	cctggaaactg	caggggctga	5640

65

ES 2 277 432 T3

	ttaatgattt	acagagagag	agggaaaatt	tgagacagga	aattgagaaa	ttccaaaagc	5700
	aggctttaga	ggcatctaat	aggattcagg	aatcaaagaa	tcagtgtact	caggtggtac	5760
	aggaaagaga	gagccttctg	gtgaaaatca	aagtcctgga	gcaagacaag	gcaaggctgc	5820
5	agaggctgga	ggatgagctg	aatcgtgcaa	aatcaactct	agaggcagaa	accagggtga	5880
	aacacgcctc	ggagtgtgag	aaacagcaaa	ttcagaatga	cctgaatcag	tggaaagactc	5940
	aatatccccg	caaggaggag	gctatttaga	agatagaatc	ggaaagagaa	aagagtggaga	6000
	gagagaagaa	cagtcttagg	agtggagatc	aaagactcca	agcagagatc	aagagaattg	6060
10	aagagaggtg	caggcgtaag	ctggaggatt	ctaccaggga	gacacagtca	cagttagaaa	6120
	cagaacgctc	ccgatatcag	agggagattg	ataaactcag	acagcgccca	tatgggtccc	6180
	atcgagagac	ccagactgag	tgtgagtgga	ccgttgacac	ctccaagctg	gtgtttgatg	6240
	ggctgaggaa	gaaggtgaca	gcaatgcagc	tctatgagtg	tcagctgata	gacaaaacaa	6300
15	ccttggacaa	actattgaag	gggaagaagt	cagtggaaag	agttgcttct	gaaatccagc	6360
	cattcccttcg	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
20	aaaaagctat	cactggtttt	gatgatccat	tttcaggcaa	gacagtatct	gtttcagaag	6660
	ccatcaagaa	aaatttgatt	gatagagaaa	ccggaatgcg	ccctgctggaa	gccagatttg	6720
	cttcaggggg	tgtatagac	ctgtggaaca	gtgtcttttt	gccaaaagat	gtcgccttgg	6780
	cccgggggct	gattgataga	gatttgcata	gatccctgaa	tgatccccga	gatagtcaga	6840
25	aaaactctct	ggatccagtc	acaaaaaaga	aggtcagtta	cgtgcagctg	aaggaaacgt	6900
	gcagaatcga	accacatact	ggtctgctct	tgctttcagt	acagaagaga	agcatgtctt	6960
	tccaaggaat	cagacaacct	gtgacccgta	ctgagctagt	agattctggg	atattgagac	7020
	cgtccactgt	caatgaactg	gaatctgggt	agatttctta	tgaggagggt	ggtgagagaa	7080
	ttaaggactt	cctccagggt	tcaagctgca	tagcaggcat	atacaatgag	accacaaaac	7140
30	agaagcttgg	catttatgag	gccatgaaaa	ttggcttagt	ccgacctggg	actgctctgg	7200
	agrtgctgga	agcccaagca	gctactggct	ttatagtgga	tccctgttagc	aacttgagggt	7260
	taccagtggg	ggaagcctac	aagagagctc	tggtgggcat	tgagtccaaa	gagaagctcc	7320
	tgtctgcaga	acgagctgtc	actgggtata	atgatcctga	aacaggaaaac	atcatctctt	7380
35	tgttccaagc	catgaataag	gaactcatcg	aaaagggcca	cgggtattcgc	ttattagaag	7440
	cacagatcgc	aaccgggggg	atcattgaac	caaagygag	ccatcgttta	ccagttgaca	7500
	tagcatataa	gaggggctat	ttcaatgagg	aactcagtg	gattctctca	gatccaagtg	7560
	atgatacca	aggatttttt	gaccccaaca	ctgaagaaaa	tcttacctat	ctgcaactaa	7620
40	aagaaagatg	cattaaggat	gaggaaaacg	ggctctgtct	tctgctctcg	aaagaaaaga	7680
	agaaacaggt	gcagacatca	caaaagaata	ccctcaggaa	gcgtagagtg	gtcatagctg	7740
	accagaaaac	caataaagaa	atgtctgttc	aggaggccta	caagaagggc	ctaattgatt	7800
	atgaaacctt	caaagaactg	tgtgagcagg	aatgtgaatg	ggaagaaata	accatcacgg	7860
	gatcagatgg	ctccaccagg	gtggctcttg	tagatagaaa	gacaggcagt	cagtatgata	7920
45	ttcaagatgc	tattgacaag	ggccttgttg	acaggaagtt	ctttgatcag	taccgatccg	7980
	gcagcctcag	cctcactcaa	tttgctgaca	tgatctcctt	gaaaaatggt	gtcggcacca	8040
	gcagcagcat	gggcagtggt	gtcagcgatg	atgttttttag	cagctcccga	catgaatcag	8100
	taagtaagat	ttccaccata	tccagcgtca	ggaatttaac	cataaggagc	agctcttttt	8160
50	cagacaccc	ggaagaatcg	agccccattg	cagccatctt	tgacacagaa	aacctggaga	8220
	aaatctccat	tacagaaggt	atagagcggg	gcacgttgga	cagcatcacg	ggtcagaggc	8280
	ttctggaggc	tcaggcctgc	acaggtggca	tcacccaccc	aaccacgggc	cagaagctgt	8340
	cacttcagga	cgcagtctcc	cagggtgtga	ttgaccaaga	catggccacc	agcgtgaagc	8400
	ctgctcagaa	agccttcata	ggcttcgagg	gtgtgaaggg	aaagaagaag	atgtcagcag	8460
55	cagaggcagt	gaaagaaaaa	tggctcccgt	atgaggctgg	ccagcgcttc	ctggagtccc	8520
	agtacctcac	gggaggtctt	gttgacctgg	aagtgcctgg	gaggataagc	accgaagaag	8580
	ccatccggaa	gggggttcata	gatggccggc	ccgcacagag	gctgcaagac	accagcagct	8640
	atgccaaaat	cctgacctgc	cccaaaaacca	aattaaaaat	atcctataag	gatgccataa	8700
60	atcgctccat	ggtagaagat	atcactgggc	tgcgctctct	ggaagccggc	tccgtgtcgt	8760
	ccaagggtct	acccagccct	tacaacatgt	cttcgggtcc	gggtcccgcg	tccgggtccc	8820
	gctcggggtc	tgcctccggg	tctcgtctcg	ggtcccgcag	tgggtcccgg	agaggaaagc	8880
	ttgacgccac	agggaaattct	tcctactctt	attccctact	atttagcagt	agttctattg	8940
65	ggcactag						8948

ES 2 277 432 T3

<210> 120
 <211> 587
 <212> ADN
 5 <213> *Homo sapien*

 <220>
 <221> características misceláneas
 10 <222> (1)...(587)
 <223> n = A,T,C o G

 <400> 120
 15 cgtcctaagc acttagacta catcagggaa gaacacagac cacatccctg tccatcatgcg 60
 gcttatgttt tctggaagaa agtggagacc nagtccttgg ctttagggct ccccggtgg 120
 gggctgtgca ntccggtcag ggcgggaagg gaaatgcacc gctgcatgtg aacttacagc 180
 ccaggcggat gcccttccc tttagcactac ctggcctcct gcacccctc gccatcatgtt 240
 20 cctcccacct tcaanaaatg aanaacccca tgggcccagc cccttgccct ggggaaccaa 300
 ggcagccttc caaaactcag gggctgaagc anactattag ggcaggggct gactttgggt 360
 gacactgccc attcctcttc agggcagctc angtcaccn ggncctctga acccagcctg 420
 ttcccttgaa aaagggcaaa actgaaaagg gcttttccta naaaaagaaa aaccagggaa 480
 ctttgccagg gcttcnntnt taccaaaacn ncttctcnng gatctttaat tccccattng 540
 25 gcctccactt accnggggcn atgccccaaa attaanaatt tcccatc 587

 <210> 121
 <211> 619
 <212> ADN
 30 <213> *Homo sapien*

 <220>
 35 <221> características misceláneas
 <222> (1)...(619)
 <223> n = A,T,C o G

 40 <400> 121

 cactagtagg atagaaacac tgtgtcccgga gagtaaggag agaagctact attgattaga 60
 gcctaaccga ggtaactgc aagaagaggc gggatacttt cagccttcca tgtaactgta 120
 45 tgcataaagc caatgtagtc cagtttctaa gatcatgttc caagctaact gaatccact 180
 tcaatacaca ctcatgaact cctgatggaa caataacagg cccaagcctg tggtagatg 240
 tgcacacttg cttagactcan aaaaaatact actctcataa atgggtggga gtattttggc 300
 gacaacctac tttgtctggc tgagtgaagg aatgatattc atatattcat ttattccatg 360
 gacatttagt tagtgctttt tatataccag gcatgatgct gagtgacact cttgtgtata 420
 50 tttccaaatt tttgtacagt cgtgcacat atttgaaatc atatattaag acttccaaaa 480
 aatgaagtcc ctgggttttc atggcaactt gatcagtaaa ggattcnctt ctgtttggta 540
 cttaaaacat ctactatatn gttnanatga aattcctttt ccccnctctc cgaaaaana 600
 aagtgggtggg gaaaaaaaaa 619

 55 <210> 122
 <211> 1475
 <212> ADN
 60 <213> *Homo sapien*

 <400> 122

 tccacctgtc cccgcagcgc cggctcgcgc cctcctgcgc cagccaccca gccgcggtct 60
 65 agcgcctccga cctcgccacc atgagagccc tgcctggcgc cctgcttctc tgcgtcctgg 120

ES 2 277 432 T3

	tcgtgagcga	ctccaaaggc	agcaatgaac	ttcatcaagt	tccatcgaac	tgtgactgtc	180
	taaatggagg	aacatgtgtg	tccaacaagt	acttctccaa	cattcactgg	tgcaactgcc	240
	caaagaaatt	cggagggcag	cactgtgaaa	agataaagtc	aaaaacctgc	tatgagggga	300
5	atggtcactt	ttaccgagga	aaggccagca	ctgacaccat	gggccggccc	tgccctgcctt	360
	ggaactctgc	cactgtcctt	cagcaaacgt	accatgccca	cagatctgat	gctcttcagc	420
	tgggcctggg	gaaacataat	tactgcagga	accagacaa	ccggaggcga	ccctggtgct	480
	atgtgcagg	gggcctaaag	ccgcttgctc	aagagtgcac	ggtgcatgac	tgcgagatg	540
10	gaaaaaagcc	ctcctctcct	ccagaagaat	taaaatttca	gtgtggccaa	aagactctga	600
	ggccccgctt	taagattatt	gggggagaat	tcaccaccat	cgagaaccag	ccctggtttg	660
	cggccatcta	caggaggcaa	cgggggggct	ctgtcaccta	cgtgtgtgga	ggcagcctca	720
	tcagcccttg	ctgggtgatc	agcgccacac	actgcttcat	tgattacca	aagaaggagg	780
15	actacatcgt	ctacctgggt	cgctcaaggc	ttaactccaa	cacgcaaggg	gagatgaagt	840
	ttgaggtgga	aaacctcatc	ctacacaagg	actacagcgc	tgacacgctt	gctcaccaca	900
	acgacattgc	cttgcctgaag	atccgttcca	aggagggcag	gtgtgcgag	ccatcccgga	960
	ctatacagac	catctgcctg	ccctcgatgt	ataacgatcc	ccagtttggt	acaagctgtg	1020
	agatcactgg	ctttggaaaa	gagaattcta	ccgactatct	ctatccggag	cagctgaaga	1080
20	tgactgttgt	gaagctgatt	tcccaccggg	agtgtcagca	gccccactac	tacggctctg	1140
	aagtaccac	caaaatgctg	tgtgtgtgtg	accacagctg	gaaaacagat	tcctgcccagg	1200
	gagactcagg	gggacccctc	gtctgttccc	tccaaggccg	catgactttg	actggaattg	1260
	tgagctgggg	ccgtggatgt	gcccagaagg	acaagccagg	cgtctacacg	agagtctcac	1320
25	acttcttacc	ctggatccgc	gtcacacca	aggaagagaa	tggcctggcc	ctctgaggggt	1380
	ccccagggag	gaaacgggca	ccaccgcctt	tcttgctgggt	tgtcattttt	gcagtagagt	1440
	catctccatc	agctgtaaga	agagactggg	aagat			1475

<210> 123

30 <211> 2294

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

35 <400> 123

	cagcgccggc	tgcgcgcctc	ctgccgcagc	caccgagccg	ccgtctagcg	ccccgacctc	60
	gccaccatga	gagccctgct	ggcgcgccctg	cttctctgcg	tcctggtcgt	gagcgactcc	120
40	aaaggcagca	atgaacttca	tcaagttcca	tcgaactgtg	actgtctaaa	tggaggaaca	180
	tgtgtgtcca	acaagtactt	ctccaacatt	cactgggtgca	actgccccaa	gaaattcgga	240
	gggcagcact	gtgaaataga	taagtcaaaa	acctgctatg	aggggaatgg	tcactttttac	300
	cgaggaaagg	ccagcactga	caccatgggc	cggccctgcc	tgccctggaa	ctctgccact	360
	gtccttcagc	aaacgtacca	tgcccacaga	tctgatgctc	ttcagctggg	cctggggaaa	420
45	cataattact	gcaggaaccc	agacaaccgg	aggcgaccct	gggtgctatgt	gcaggtgggc	480
	ctaaagccgc	ttgtccaaga	gtgcatgggtg	catgactgcg	cagatggaaa	aaagccctcc	540
	tctcctccag	aagaattaaa	atttcagtgt	ggccaaaaga	ctctgaggcc	ccgctttaag	600
	attattgggg	gagaattcac	caccatcgag	aaccagccct	ggtttgccgg	catctacagg	660
50	aggcaccggg	ggggctctgt	cacctacgtg	tgtggaggca	gcctcatcag	cccttgctgg	720
	gtgatcagcg	ccacacactg	cttcattgat	tacccaaaaga	aggaggacta	catcgtctac	780
	ctgggtcgct	caaggcttaa	ctccaacacg	caaggggaga	tgaagtttga	ggtggaaaac	840
	ctaatacctac	acaaggacta	cagcgctgac	acgcttgctc	accacaacga	cattgccttg	900
55	ctgaagatcc	gttccaagga	gggcagggtg	gcgagccat	cccggactat	acagaccatc	960
	tgcttgcctt	cgatgtataa	cgatccccag	tttggcacaa	gctgtgagat	cactggcttt	1020
	ggaaaagaga	attctaccga	ctatctctat	ccggagcagc	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	gccaggcgctc	tacacgagag	tctcacactt	cttacctgtg	1320
	atccgcagtc	acaccaagga	agagaatggc	ctggccctct	gagggctccc	agggaggaaa	1380
	cgggcaccac	ccgctttctt	gctgggtgct	attttgagtc	agagtcattc	ccatcagctg	1440
65	taagaagagc	tgggaatata	ggctctgcac	agatggattt	gcctgtgcca	ccaccagggc	1500

ES 2 277 432 T3

	gaacgacaat	agctttaccc	tcaggcatag	gcctgggtgc	tggttgccca	gacccctctg	1560
	gccaggatgg	aggggtggtc	ctgactcaac	atgttactga	ccagcaactt	gtctttttct	1620
	ggactgaagc	ctgcaggagt	taaaaagggc	agggcatctc	ctgtgcatgg	gctcgaaggg	1680
5	agagccagct	ccccgaccg	gtgggcattt	gtgaggccca	tgggtgagaa	atgaataatt	1740
	tcccaattag	gaagtgttaag	cagctgaggt	ctcttgaggg	agcttagcca	atgtgggagc	1800
	agcggtttgg	ggagcagaga	cactaacgac	tcaggggcag	ggctctgata	ttccatgaat	1860
	gtatcaggaa	atatatatgt	gtgtgtatgt	tgcacactt	gtgtgtgggc	tgtgagtgtt	1920
10	agtgtgagta	agagctgggtg	tctgatttgt	aagctaaat	atttccttaa	actgtgtgga	1980
	ctgtgatgcc	acacagagtg	gtctttcttg	agaggttata	ggtcactcct	ggggcctctt	2040
	gggtccccca	cgtgacagtg	cctgggaatg	tattattctg	cagcatgacc	tgtgaccagc	2100
	actgtctcag	tttcactttc	acatagatgt	ccctttcttg	gccagttatc	ccttcctttt	2160
	agcctagttc	atccaatcct	catgggtggg	gggtgaggacc	actcctgtac	actgaataat	2220
15	tatatctcac	tattttttatt	tatatcttttg	taatttttaaa	taaaagtgat	caataaaaatg	2280
	tgattcttct	gatg					2294

<210> 124

20 <211> 956

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

25 <400> 124

	gatgagttcc	gcaccaagtt	tgagacagac	caggccctgc	gcctgagtgt	ggaggccgac	60
	atcaatggcc	tgcgcagggt	gctggatgag	ctgacctggg	ccagagccga	cctggagatg	120
	cagattgaga	acctcaagga	ggagctggcc	tacctgaaga	agaaccacga	ggaggagatg	180
30	aacgccttgc	gaggccaggt	gggtgggtgag	atcaatgtgg	agatggacgc	tgccccagggc	240
	gtggacctga	gcccgcattc	caacgagatg	cttgaccagt	atgagaagat	ggcagagaaag	300
	aaccgcaagg	atgccgagga	ttgggtctctc	agcaagacag	aggaactgaa	ccgcgagctg	360
	gccaccaaca	gtgagctggg	gcagagtggc	aagagtgaga	tctcggagct	ccggcgcauc	420
35	atgcaggcct	tggagataga	gctgcagttc	cagctcagca	tgaaagcatc	cctggaggggc	480
	aacctggcgg	agacagagaa	ccgctactgc	gtgcagctgt	cccagatcca	ggggctgatt	540
	ggcagcgtgg	aggagcagct	ggcccagctt	cgctgcgaga	tggagcagca	gaaccaggaa	600
	tacaaaatcc	tgcctggatgt	gaagacgcgg	ctggagcagg	agattgccac	ctaccgccgc	660
	ctgctggagg	gagaggatgc	ccacctgact	cagtacaaga	aagaaccggg	gaccacccgt	720
40	cagggtcgta	ccatttgtga	agaggtccag	gatggcaagg	tcatctcttc	ccgcgagcag	780
	gtccaccaga	ccaccgcctg	aggactcagc	taccocggcc	ggccaccacg	gaggcaggga	840
	cgcagccggc	ccatctgccc	cacagtctcc	ggcctctcca	gcctcagccc	cctgcttcag	900
	tcccttcccc	atgcttccct	gcctgargac	aataaaaagct	tgttgactca	gctatg	956

45 <210> 125

<211> 486

<212> ADN

50 <213> *Homo sapien*

<220>

<221> características misceláneas

55 <222> (1)...(486)

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

<400> 125

	aaattatata	tagtgnttca	gctcccattg	tgggtgttcat	agtcttctag	gaacagataa	60
	acttaagtat	tcaattcact	cttggcattt	ttctcttaat	ataggctttt	tagcctaatt	120
	ttggaaaact	gcttttcttc	tgagaacctt	attctgaatg	tcatcaactt	taccaaactt	180
	tctaagtcca	gagctaactt	agtactgttt	aagttactat	tgactgaatt	ttcttctatt	240
65	tctgttttagc	cagtgttacc	aaggtaagct	ggggaatgaa	gtataccaac	ttctttcaga	300
	gcatttttagg	acattatggc	agcttttagaa	ggctgtcttg	tttctagcca	agggagagcc	360

ES 2 277 432 T3

agcgcagggtt ttggatacta gagaaagtca tttgcttgta ctattgccat tttagaaaagc 420
tctgatgtga attcaaatTT tacctctgtt acttaaagcc aacaatttta aggcagtagt 480
tttact 486

- 5
<210> 126
<211> 3552
<212> ADN
10 <213> *Homo sapien*

<400> 126

15	cggcaggcag	gtctcgtctc	ggcaccctcc	cggcgcccg	gttctcctgg	ccctgcccg	60
	catcccgatg	gccgcgcgtg	ggccccggcg	ctccgtgcgc	ggagccgtct	gcctgcatct	120
	gctgctgacc	ctcgtgatct	tcagtcgtgc	tggtgaagcc	tgcaaaaagg	tgatacttaa	180
	tgtaccttct	aaactagagg	cagacaaaat	aattggcaga	gttaatttgg	aagagtgcct	240
	cagggtctgca	gacctcatcc	ggtcaagtga	tcctgatttc	agagtcttaa	atgatgggtc	300
20	agtgtacaca	gccagggtcg	ttgcgctgtc	tgataagaaa	agatcattta	ccatatggct	360
	ttctgacaaa	aggaaacaga	cacagaaaag	ggttactgtg	ctgctagaac	atcagaagaa	420
	ggatctgaag	acaagacaca	ctagagaaac	tgtcttcagg	cgtgccaaag	ggagatgggc	480
	acctattctc	tgtcttatgc	aagagaattc	ttggggccct	ttcccatctg	ttcttcaaca	540
25	agttgaatct	gatgcagcac	agaactatac	tgtcttctac	tcaataagtg	gacgtggagt	600
	tgataaagaa	cctttaaatt	tgttttatat	agaaagagac	actggaaatc	tattttgcac	660
	tcggcctgtg	gatcgtgaag	aatatgatgt	ttttgatttg	attgcttatg	cgtcaactgc	720
	agatggatat	tcagcagatc	tgcctctccc	actaaccatc	agggtagagg	atgaaaatga	780
	caaccaccc	gttttcacag	aagcaattta	taattttgaa	gtttttggaa	gtagtagacc	840
30	tggtactaca	gtgggggtgg	tttgtgncac	agacagagat	gaaccggaca	caatgcatac	900
	ggcctgaaa	tacagcattt	tgcagcagac	accaaggcca	cctgggctct	ttctctgtga	960
	tcacagcaca	ggcgtaatca	ccacagtctc	tcattatttg	gacagagagg	ttgtagacaa	1020
	gtactcattg	ataatgaaag	tacaagacat	ggatggccag	ttttttggat	tgataggcac	1080
35	atcaacttgt	atcataacag	taacagatct	aaatgataat	gcacccactt	tcagacaaaa	1140
	tgcttatgaa	gcattttgtg	aggaaaatgc	attcaatgtg	gaaatcttac	gaatacctat	1200
	agaagataag	gattttaatta	acactgccaa	ttggagagtc	aattttacca	ttttaaaggg	1260
	aaatgaaaa	ggacatttca	aaatcagcac	agacaaaaga	actaatgaag	gtgttctctc	1320
40	tgttgtaaa	ccactgaatt	atgaagaaaa	cgtcaagtg	aacctggaaa	ttggagttaa	1380
	caatgaagcg	ccatttgcta	gagatattcc	cagagtgaac	gccttgaaac	gagccttggt	1440
	tacagttcat	gtgagggatc	tggatgaggg	gcctgaatgc	actcctgcag	cccaatatgt	1500
	gcggattaaa	gaaaacttag	cagtgggggc	aaagatcaac	ggctataagg	catatgacct	1560
	cgaaaaatga	aatggcaatg	gtttaaggta	caaaaaattg	catgatccta	aaggttggat	1620
45	caccattgat	gaaatttcag	ggccaatcat	aacttccaaa	atcctggata	gggaggttga	1680
	aactcccaa	aatgagttgt	ataatattac	agtcctggca	atagacaaag	atcatagatc	1740
	atgtactgga	acacttgctg	tgaacattga	agatgtaaat	gataatccac	cagaaatact	1800
	tcaagaatat	gtagtcattt	gcaaaccaaa	aatgggggat	accgacattt	tagctgttga	1860
50	tcctgatgaa	cctgtccatg	gagctccatt	ttatttcagt	ttgcccata	cttctccaga	1920
	aatcagtaga	ctgtggagcc	tcaccaaaag	taatgatata	gctgcccgtc	tttcatatca	1980
	gaaaaatgct	ggattttcaag	aatataccat	tcctattact	gtaaaagaca	gggcccggcca	2040
	agctgcaaca	aaattattga	gagttaatct	gtgtgaatgt	actcatccaa	ctcagtgtcg	2100
	tgcgacttca	aggagtacag	gagtaatact	tggaaaatgg	gcaatccttg	caatattact	2160
55	gggtatagca	ctgctctttt	ctgtattgct	aacttttagta	tgtggagtgt	ttggtgcaac	2220
	taaaggga	cgttttcctg	aagatttagc	acagcaaaac	ttaattatat	caaacacaga	2280
	agcacctgga	gacgatagag	tgtgctctgc	caatggattt	atgacccaaa	ctaccaacaa	2340
	ctctagccaa	ggttttttgtg	gtactatggg	atcaggaatg	aaaaatggag	ggcaggaaac	2400
60	catcgaaatg	atgaaaggag	gaaaccagac	cttgggaatc	tgcggggggg	ctgggcacac	2460
	tcataccctg	gactcctgca	ggggaggaca	cacggagggtg	gacaactgca	gatatactta	2520
	ctcggagtgg	cacagtttta	ctcaaccccg	tctcggtgaa	aaattgcata	gatgtaacta	2580
	gaatgaagac	cgcattgccat	cccaagatta	tgtcctcact	tataactatg	agggagaggg	2640
65	atctccagct	ggttctgtgg	gctgctgcag	tgaaaagcag	gaagaagatg	gccttgactt	2700

ES 2 277 432 T3

	tttaataaat	ttggaaccca	aatttattac	attagcagaa	gcatgcacaa	agagataatg	2760
	tcacagtgc	acaattaggt	ctttgtcaga	cattctggag	gtttccaaaa	ataatattgt	2820
5	aaagtccaat	ttcaacatgt	atgtatatga	tgattttttt	ctcaattttg	aattatgcta	2880
	ctcaccaatt	tatatcttta	aagcaagttg	ttgcttatct	tttccaaaaa	gtgaaaaatg	2940
	ttaaaacaga	caactggtaa	atctcaaact	ccagcactgg	aattaaggct	tctaagcat	3000
	ctgctctttt	ttttttttac	agatatctta	gtaataaata	tgctggataa	atattagtcc	3060
	aacaatagct	aagtatatgt	aatatcacat	tattatgtat	tcactttaag	tgatagttta	3120
10	aaaaataaac	aagaaatatt	gagtatcact	atgtgaagaa	agttttgga	aagaaacaat	3180
	gaagactgaa	ttaaattaaa	aatgttcgag	ctcataaaga	attggactca	cccctactgc	3240
	actacaaaat	tcatttgact	ttggaggcaa	aatgtgttga	agtgccctac	gaagtagcaa	3300
	ttttctatag	gaatatagtt	ggaaataaat	gtgtgtgtgt	atattattac	taatcaatgc	3360
15	aatatctaaa	tgaaatgaga	acaaagagga	aaatggtaaa	aacttgaaat	gaggctgggg	3420
	tatagtttgt	cttacaatag	aaaaaagaga	gagcttccta	ggcctgggct	cttaaatgct	3480
	gcattataac	tgagcttatg	aggaaatagt	ccctgtccaa	tttgtgtaac	ttgtttaaaa	3540
	ttgtaaataa	at					3552

20 <210> 127
 <211> 754
 <212> ADN
 25 <213> *Homo sapien*
 <400> 127

	tttttttttt	ttgtcattgt	tcattgattt	taatgagaaa	gctaagagag	gaaataagta	60
30	gcctttcaaa	ggtcacacag	aagtaagtga	cagatccagg	atttatatcc	aagcattctg	120
	gctctagtgt	ccatgcttct	caaccattat	gacccaatat	tcacacaaat	caatactgaa	180
	ggacacgtga	aatgtatccg	gtatctttact	attacaaaaca	aaaatccaat	gaacattctt	240
	gaagacatac	acaaaaataa	tggttacaat	agaagttaac	ggaattgaaa	ttttggttca	300
35	acctatatta	aaatgtaagg	cttttgatat	agctaataga	tttttgaaat	gatacgtctt	360
	aacgtttgta	ggggagcaca	ctcctgcatg	gggaaaagat	tcactgtgaa	gcacagagca	420
	cctttatggg	tggatcatct	tgctattaaa	gttcaggcgt	tatctatctt	gtaagtggca	480
	gaatcaagac	tgcaatatcg	cctgcttttc	tttttaactc	atgtttttcc	ttgactacac	540
	tggtcttcaa	agtaaaaacc	ctgtgtcagt	gtactattca	tggaataactc	tgcaattata	600
40	accaccttct	aatactttta	ataccaatc	aaaattttatt	atacatatgt	atcatagata	660
	ctcatctgta	aagctgtgct	tcaaaatagt	gactcttctc	caacattaca	atatatatta	720
	atgatgtcga	acctgcccgg	gcggccgctc	gaag			784

45 <210> 128
 <211> 374
 <212> ADN
 <213> *Homo sapien*
 50 <400> 128

	aggttttgat	taaaaaggca	aatgattttt	ttgttcgata	atctttttaa	aaaataagag	60
55	gaaggagtaa	aattaaagat	gaaagatgat	ttttatttcc	ttgtgacctc	tatatcccc	120
	ttcccctgcc	cttggttaagt	aactcttgat	ggagaaagga	ttaaagacct	ttatttaacc	180
	aaaaaacaga	gccagctaact	cattttccaaa	ggtagtatc	ccctgtctga	cctcttcttt	240
	gggttaattg	aataaaaacta	tatgttcata	tatgtattaa	aacaactcag	aataacatct	300
	ttcttctctt	agttaaggca	ttataagggc	tatactatca	tcacataata	ccaaggcaat	360
60	aacttaaaaa	gctg					374

<210> 129
 <211> 546
 <212> ADN
 65 <213> *Homo sapien*

ES 2 277 432 T3

<400> 129

	agtgtgatgg	atatctgcag	aattcggggc	aagcgtgggc	gcggcccgag	gtctggaact	60
	tcccagcacy	tgaaaaggag	cctcctgagc	tgactcggct	aaagcccccac	tttcgctcct	120
5	cctcatttct	gcctactgat	ttccttggag	cattcatctg	aatattaccg	tttgctgtgt	130
	aacctggtag	atacatagca	tgactccctg	gaatagagtg	ggctgggggtg	cttatgctgg	240
	gagagtgatt	gacatgcact	ttcaagctat	atctaccatt	tgcagcaaag	gagaaaaaat	300
	acctcgagta	aatttccatca	ttttttataa	catcagcacc	tgttccatca	tcaaggagtc	360
10	tcagcgtaac	aggatctcca	gtctctggct	caactgtggc	agtgacagtg	gcattaagaa	420
	tgggataaaa	tccctgtttc	acattggcat	aaatcatcac	aggatgagga	aaatggaggc	480
	tgtctctttc	cacaaaggct	tccacagtgg	ctggggggcac	agacctgccc	gggcggccgc	540
	tcgaaa						546

15 <210> 130

<211> 5156

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

20

<400> 130

	accaaccgag	gcgcctggga	gcgacccctg	cagcggagac	agagactgag	cgcccccggca	60
25	ccgccatgcc	tgcgctctgg	ctgggctgct	gcctctgctt	gtcgctcctc	ctgcccgag	120
	cccggggcac	ctccaggagg	gaagtctgtg	attgcaatgg	gaagtccagg	cagtgtatct	180
	ttgatcggga	acttccacaga	caaactggta	atggattccg	ctgcctcaac	tgcaatgaca	240
	acactgatgg	catttactgc	gagaagtgca	agaatggctt	ttaccggcac	agagaaaggg	300
	accgctgttt	gcccctgcaat	tgttaactcca	aaggttctct	tagtgtctga	tgtgacaact	360
30	ccggagcgtg	cagctgtaaa	ccaggtgtga	caggagccag	atgcgaccga	tgtctgccag	420
	gcttccacat	gctccaggat	gcgggggtgca	cccagaccga	gagactgcta	gactccaggt	480
	gtgactgtga	cccagtgtgg	atcgcagggc	ccgtgacgc	gggcccgtgt	gtctgcaagg	540
	cagctgtcac	tggagaacgc	tgtgataggt	gtcgatcagg	ttactataat	ctggatgggg	600
35	ggaacccctga	gggctgtacc	cagtgtttct	gctatgggca	ttcagccagc	tgcgcagct	660
	ctgcagaata	cagtgtccat	aagatccact	ctacctttca	tcaagatgtt	gatggctgga	720
	aggctgtcca	acgaaatggg	tctcctgcaa	agctccaatg	gtcacagcgc	catcaagatg	780
	tgtttagctc	agcccaacga	ctagacccctg	tctattttgt	ggctcctgcc	aaatttcttg	840
	ggaatcaaca	ggtgagctat	ggtcaaagcc	tgtcctttga	ctaccgtgtg	gacagaggag	900
40	gcagacaccc	atctgcccac	gatgtgatcc	tggaaaggtg	tggcttacgg	atcacagctc	960
	ccttgatgcc	acttggcaag	acactgcctt	gtgggctcac	caagacttac	acattcaggt	1020
	taaatgagca	tccaagcaat	aattggagcc	cccagctgag	ttactttgag	tatcgaaggt	1080
	tactgcggaa	tctcacagcc	ctccgcaccc	gagctacata	tggagaatac	agtactgggt	1140
45	acattgacaa	tgtgacccctg	atttcagccc	gcccgtgtct	tggagcccca	gcacccctggg	1200
	ttgaacagtg	tatatgtcct	gttgggtaca	agggggcaatt	ctgccaggat	tgtgcttctg	1260
	gctacaagag	agattcagcg	agactggggc	cttttggcac	ctgtattcct	tgttaacctc	1320
	aagggggagg	ggcctgtgat	ccagacacag	gagattgtta	ttcaggggat	gagaatcctg	1380
50	acattgagtg	tgcctgactgc	ccaatttggtt	tctacaacga	tccgcacgac	ccccgcagct	1440
	gcaagccatg	tcccgtgcat	aacgggttca	gctgctcagt	gatgccggag	acggaggagg	1500
	tgggtgtgaa	taactgccct	cccggggcca	ccgggtgccg	ctgtgagctc	tgtgctgatg	1560
	gctactttgg	ggaccccttt	ggtgaacatg	gcccagtgag	gccttgtcag	ccctgtcaat	1620
	gcaacaacaa	tgtgggaccc	agtgcctctg	ggaattgtga	ccggctgaca	ggcaggtgtt	1680
55	tgaagtgtat	ccacacacaca	gccggcatct	actgcgacca	gtgcaaagca	ggctacttcg	1740
	gggacccatt	ggctcccaac	ccagcagaca	agtgtcgagc	ttgcaactgt	aaccccatgg	1800
	gctcagagcc	tgtaggatgt	cgaagtgtatg	gcacctgtgt	ttgcaagcca	ggatttgggtg	1860
	gccccaaactg	tgagcatgga	gcattcagct	gtccagcttg	ctataatcaa	gtgaagattc	1920
60	agatggatca	gtttatgcag	cagcttcaga	gaatggaggc	cctgatttca	aaggctcagg	1980
	gtgggtgatgg	agtatgtacct	gatacagagc	tgggaaggcag	gatgcagcag	gctgagcagg	2040
	cccttcaggga	cattcttgaga	gatgcccaga	tttcagaagg	tgttagcaga	tcccttgggtc	2100
	tccagttggc	caaggtgagg	agccaagaga	acagctacca	gagccgcctg	gatgacccca	2160
65	agatgactgt	ggaaagaggtt	cgggctctgg	gaagttagta	ccagaaccga	gttcgggata	2220

ES 2 277 432 T3

	ctcacaggct	catcactcag	atgcagctga	gcctggcaga	aagtgaagct	tccttgggaa	2280
	acactaacar	tcctgcctca	gaccactacg	tggggccaaa	tggctttaaa	agtctggctc	2340
5	aggaggccac	aagattagca	gaaagccacg	ttgagtcage	cagtaacatg	gagcaactga	2400
	caagggaaaac	tgaggactat	tccaaaacaag	ccctctcact	ggtgcgcaag	gccctgcatg	2460
	aaggagtcgg	aagcgggaagc	ggtagcccg	acggtgctgt	ggtgcaagg	cttgtggaaa	2520
	aattggagaa	aaccaagtc	ctggcccagc	agttgacaag	ggaggccact	caagcggaaa	2580
	ttgaagcaga	taggtcttat	cagcacagtc	tccgcctcct	ggattcagtg	tctcggcttc	2640
10	agggagtcag	tgatcagtc	tttcaggtgg	aagaagcaaa	gaggatcaaa	caaaaagcgg	2700
	attcactctc	aagcctggta	accaggcata	tggatgagtt	caagcgtaca	cagaagaatc	2760
	tgggaaactg	gaaagaagaa	gcacagcagc	tcttacagaa	tggaaaaagt	gggagagaga	2820
	aatcagatca	gctgctttcc	cgtgccaatc	ttgctaaaag	cagcgcacaa	gaagcactga	2880
15	gtatgggcaa	tgccactttt	tatgaagttg	agagcatcct	taaaaacctc	agagagtttg	2940
	acctgcaggt	ggacaacaga	aaagcagaag	ctgaagaagc	catgaagaga	ctctcctaca	3000
	tcagccagaa	ggtttcagat	gccagtgaac	agacccagca	agcagaaaag	gccctgggga	3060
	gcgctgctgc	tgatgcacag	agggcaaaag	atggggccgg	ggaggccctg	gaaatctcca	3120
20	gtgagattga	acaggagatt	gggagtcctg	acctggaagc	caatgtgaca	gcagatggag	3180
	ccttggccat	ggaaaaggga	ctggcctctc	tgaagagtga	gatgagggaa	gtggaaggag	3240
	agctggaaaag	gaaggagctg	gagtttgaca	cgaatatgga	tgcagtacag	atggtgattt	3300
	cagaagccca	gaaggttgat	accagagcca	agaacgctgg	ggttacaatc	caagacacac	3360
	tcaacacatt	agacggcctc	ctgcactctg	tggaccagcc	tctcagtgta	gatgaagagg	3420
25	ggctgggtctt	actggagcag	aagctttccc	gagccaagac	ccagatcaac	agccaactgc	3480
	ggcccatgat	gtcagagctg	gaagagaggg	caagtcagca	gagggggccac	ctccatttgc	3540
	tggagacaag	catagatggg	attctggctg	atgtgaagaa	ccttgagaa	attagggaca	3600
	acctgcccc	aggtgctac	aatacccagg	ctcttgagca	acagtgaagc	tgcataaat	3660
30	atttctcaac	tgaggttctt	gggatacaga	tcccagggtc	cgggagccat	gtcatgtgag	3720
	tgggtgggat	ggggacattt	gaacatgttt	aatgggtatg	ctcaggtcaa	ctgacctgac	3780
	cctattcctg	atcccatggc	caggtggctg	tcttatggca	ccatactcct	tgcttcttga	3840
	tgcctgggcaa	tgaggcagat	agcactgggt	gtgagaatga	tcaagyatct	ggaccccaaa	3900
35	gaatagactg	gatgyaaaga	caaactgcac	aggcagatgt	ttgcctcata	atagtcgtaa	3960
	gtggagtcct	ggaatttggg	caagtgctgt	tgggatatag	tcaacttatt	ctttgagtaa	4020
	tgtgactaaa	ggaaaaaact	ttgactttgc	ccaggcatga	aattcttctc	aatgtcagaa	4080
	cagagtgcaa	cccagtcaca	ctgtggccag	taaaatacta	ttgcctcata	ttgtctcttg	4140
	caagcttctt	gctgatcaga	gttctctcta	cttacaaccc	aggggtgtgaa	catgttcttc	4200
40	attttcaagc	tggagaaggt	gagcagtggt	ggagtgagga	cctgtaaggc	aggcccattc	4260
	agagctatgg	tgcttgctgg	tgcctgccac	cttcaagttc	tggacctggg	catgacatcc	4320
	tttcttttaa	tgatgccatg	gcaacttaga	gattgcattt	ttattaaagc	atttcttacc	4380
	agcaaaagcaa	atgttgggaa	agtatcttact	tttctgggtt	caaagtgata	gaaaagtgtg	4440
45	gcttgggcat	tgaagaggt	aaaattctct	agatttatta	gtcctaattc	aatcctactt	4500
	ttagaacacc	aaaaatgatg	cgcacatcat	tattttatct	tattttctca	atctctcttc	4560
	tctttctctc	accataata	agagaatgtt	cctactcaca	cttcagctgg	gtcacatcca	4620
	tccctccatt	catccttcca	tccatctttc	catccattac	ctccatccat	ccttccaaca	4680
	tatatattatt	gagtacctac	tgtgtgccag	gggctggtgg	gacagtgggtg	acatagtctc	4740
50	tgcctcata	gagttgattg	tctagtggag	aagacaagca	tttttaaaaa	ataaatttaa	4800
	acctacaaa	tttgtttgtc	acaagtgggt	tttattgcaa	taaccgcttg	gtttgcaacc	4860
	tctttgctca	acagaacata	tgttgcaaga	ccctcccatg	ggggcacttg	agttttggca	4920
	aggctgacag	agctctgggt	tgtgcacatt	tctttgcatt	ccagctgtca	ctctgtgctc	4980
55	ttctacaact	gattgcaaca	gactgttgag	ttatgataac	accagtggga	attgctggag	5040
	gaaccagagg	cacttccacc	ttggctggga	agactatgg	gctgccttgc	ttctgrattt	5100
	ccttggattt	tcctgaaagt	gttttttaaa	aaagaacaat	tgttagaaaa	aaaaaa	5156

- 60 <210> 131
 <211> 671
 <212> ADN
 <213> *Homo sapien*

65

ES 2 277 432 T3

<400> 131

	agggtctggag	ggcccacagc	cggatgtggg	acaccgggaa	aaagtgggtca	tagcacacat	60
	ttttgcatcc	cggttgcagt	gtgttgacaga	cgaagtcctc	ttgctcgtca	ccccacactt	120
5	cctggggcagc	caycacgagg	atcatgactc	ggaaaataaa	gatgactgtg	atccacacct	180
	tcccgatgct	ggtggagtgt	ttgttgacac	ccccgatgaa	agtgtgcagc	gtcccccaat	240
	ccattgcgct	ggtttatccc	tgagtcctgt	ttccaacgac	tgccagtgtt	tcagacccaa	300
	agaatgaggg	caagatccct	ctgcgagggg	ttcagacctc	cttctcctac	cccactggag	360
10	tgcctagaag	ccaatgggtg	cacagtgatg	atcgaatgt	caatctttgc	tcggtcagtg	420
	aggatgtcgc	ctggaatatt	caaattgaat	tacagatgca	tgaagagggc	gtacaagtta	480
	gaattttttt	ttcgccatac	agaaattgtt	tagccagatc	ttctgtactt	cttttccttc	540
	cttgaccctt	cctgctcccc	aggaagggag	gtcagccccg	tttgcaaaac	acaggatgcc	600
15	cgtgacaccg	gagacaggtc	ttcttcaccg	acaggaagtg	ccttctgggtg	cctgcaaggt	660
	ttaactgcta	t					671

<210> 132

<211> 590

20 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<400> 132

25	ctgaatggaa	aagcttatgg	ctctgtgatg	atattagtga	ccagcggaga	tgataagctt	60
	cttggcaatt	gcttaccac	tgtgtcagc	agtgggtcaa	caattcactc	cattgacctg	120
	ggttcacatg	cagccccaaa	tctggaggaa	ttatcacgtc	ttacaggagg	tttaaagtcc	180
30	tttgttccag	atatatcaaa	ctccaatagc	atgattgatg	ctttcagtag	aattttctct	240
	ggaactggag	acattttcca	gcaacatatt	cagcttgaaa	gtacaggtga	aaatgtcaaa	300
	cctcaccatc	aattgaaaaa	cacagtgact	gtggataata	ctgtgggcaa	cgacacctatg	360
	tttctagtta	cgtggcaggc	cagtggctct	cctgagatta	tattatttga	ttctgatgga	420
	cgaaaaatac	acacaaataa	ttttatcacc	aatctaacct	ttcggacagc	tagtctttgg	480
35	attctaggaa	cagctaagcc	tgggcactgg	acttacacc	tgaacaatac	ccatcattct	540
	ctgcaagccc	tgaaagtgac	agtgacctct	cgcgcctcca	actcagacct		590

<210> 133

40 <211> 581

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

45 <400> 133

	aggctctgtc	cgggggcact	gagaactccc	tctggaattc	ttgggggggtg	ttgggggagag	60
	actgtggggc	tggagataaa	acttgtctcc	tctaccacca	ccctgtacct	tagcctgcac	120
	ctgtctctcat	ctctgcaaag	ttcagcttcc	ttccccaggt	ctctgtgcac	tctgtcttgg	180
50	atgctctggg	gagctcatgg	gtggaggagt	ctccaccaga	gggagggtca	ggggactggg	240
	tggggcaggg	atgaatattt	gagggataaa	aattgtgtaa	gagccaaaga	attggtagta	300
	ggggggagaac	agagaggagc	tgggctatgg	gaaatgattt	gaataatgga	gctgggaata	360
	tggctgggata	tctggtacta	aaaaagggtc	tttaagaacc	tacttcctaa	tctcttcccc	420
55	aatccaaacc	atagctgtct	gtccagtgtc	ctcttctgtc	ctccagctct	gccccaggct	480
	cttcttagac	tctgtccctg	ggctagggca	ggggaggagg	gagagcaggg	ttgggggaga	540
	ggctgaggag	agtgtgacat	gtgggggagag	gaccagacct	c		581

60 <210> 134

<211> 4797

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

65

<220>

<221> características misceláneas

ES 2 277 432 T3

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

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

5 <400> 134

	cctgggacca	aagtgtctgcc	cagagctgag	ggccctggag	ccacatgaga	aggctttctcc	60
	ctgtgtacct	gtgcagcaca	gggtagggtg	agtcactca	gctgtctagg	agaggaccca	120
	ggagcagcag	agacncgcca	agcctttact	cataccatat	tctgatcctt	ttccagcaaa	180
10	ttgtggctac	taatttgccc	cctgaagatc	aagatggctc	tggggatgac	tctgacaact	240
	tctccggctc	aggtgcaggt	gaggttgtca	tgggggcccc	ccccacccaa	gacggcaaca	300
	ggtcattgcct	gggggcagtg	gtcaggcagt	ctcctgtgtt	tactgagcat	gtactgagtg	360
	cacctgtcct	gcccgtgtct	caccagctg	gctccaaagg	gcaatgctga	ggagaggaat	420
15	ggggctcgtga	gctgctgtta	aggagagctc	atgcttggag	gtgaggtgaa	ggctgtgagc	480
	tccagaaggc	ccaggggcgc	netgctgcac	gcaggctcat	attcactagg	aataagcttta	540
	ctcactaaga	aacctctgga	acccccctta	gaaggttatt	tgactcctga	gcctctattt	600
	tctcatctgc	aaaaatgggaa	taataccttg	acctgataag	cttgtggagc	tgttaaggcag	660
	cacagagcca	gctgggggtgt	agctcttcca	tccaagctcc	cttcccttact	tcccccttcc	720
20	tgtggggact	gggggagaga	agtcctctgag	ctggaggtgg	tcagggaagc	ttcacagagg	780
	aggtggctct	tgagtggacc	tcagggaagag	gggtgagaga	gctaagggaag	gaggtctgagg	840
	tcacccctgg	ggaagtgacc	tagcggaggc	ctgagagctg	caaggtagga	tatctgttgt	900
	tggaaagtgtc	tgttgttgga	agtggggggc	ttttcttcag	ggagggtggg	gccagagaag	960
25	tgtgtgcccc	gggataagta	ggataaccac	agtagctatg	cccttaaggg	atgcccaccc	1020
	cacctctgtg	gtcacagaaa	agctttccca	ggtggcctag	gcacctgtct	cgtggctcca	1080
	gagacaggct	gcacctgaca	cacacaatgg	aaggacagct	ctcttgtctc	attttccaag	1140
	gagcttagcc	tcagctgcct	tgtccaggta	ctagctctcc	tcctagcttg	agcttggcca	1200
	gcccagggtgc	tctggagcct	ccccgcaccc	acccaacaca	ctctgcttct	ggtcctcccc	1260
30	acccccaccc	tccccaacac	actctgcttc	tggctctgca	ggctgcttgc	aagatatcac	1320
	cttctcacag	cagacccccct	ccacttggaa	ggacacgcag	ctcctgacgg	ctattcccac	1380
	gtctccagaa	cccacccggc	tggaggctac	agctgcctcc	acctccaccc	tgcgggctgg	1440
	agaggggccc	aaggaggggag	aggctgtagt	cctgccagaa	gtggagcctg	gcctcacgcg	1500
35	ccgggagcag	gaggccaccc	cccgacccag	ggagaccaca	cagctcccga	ccactcatca	1560
	ggcctcaacg	accacagcca	ccacggccca	ggagcccgcc	acctcccacc	cccacaggga	1620
	catgcagcct	ggccaccatg	agacctcaac	ccctgcaggga	cccagccaag	ctgaccttca	1680
	cactccccac	acagaggatg	gaggtccttc	tgccaccgag	agggctgctg	aggatggagc	1740
	ctccagtcag	ctcccagcag	cagagggctc	tggggagcag	gtgagtggcc	tctgcattcc	1800
40	ttgggaaatt	gagtgggttg	gtcctaattgc	ctggcacttg	gcaggcccta	cacctgtgcc	1860
	ctgcgcgac	tcgtattcct	caccaggaag	acagggcaca	ggggccgcct	tccccaccc	1920
	ccagggcctc	gcagagcagg	acagactaac	tatgagatca	gagcagaagc	accttaaaag	1980
	atcacccaag	agagggctcc	caaactcaca	atccaaactt	gcagccctcg	tcgaagagtg	2040
45	aacgttatat	cagtcatctt	atttatagct	tcgtggattt	acgcttacac	taaatagtct	2100
	gctattcata	caaaatgtgt	gctttgtatc	actctttgtg	atatccatgc	catggctccag	2160
	ccagggtccg	gagttgatgt	ggcaagaagg	cctggcttcc	gggccctgtg	cgatcctggg	2220
	ttgggtgcat	ctgagtgggt	ggtggcaaaag	atcagggagg	caggagctgc	ttctgggtct	2280
50	gtagtggagc	tggttgtgtc	tgttggcggt	gacctggcca	acccaatctg	cccttgcctt	2340
	cccacaggac	ttcacctttg	aaacctcggg	ggagaatacg	gctgtagtgg	ccgtggagcc	2400
	tgaccgccgg	aaccagtccc	cagtggatca	gggggccacg	ggggcctcac	agggcctcct	2460
	ggacaggaaa	gaggtgctgg	gaggtgagtt	ttctttcagg	ggggtagctt	ggggtgaatt	2520
	gctgctgtgg	ggtcaggggtg	gggctgacca	cagccaaggc	cactgctttg	ggaggggtctg	2580
55	cacgagagcc	caaggagccg	ctgagctgag	ctggccccgc	ctacctgccc	taggggtcat	2640
	tgcgggaggg	ctcgtggggc	tcatctttgc	tgtgtgcttg	gtgggtttca	tgtctgaccg	2700
	catgaagaag	aaggacgaag	gcagctactc	cttgaggagg	ccgaaacaag	ccaacggcgg	2760
	ggcctaccag	aagcccacca	aacaggagga	attctatgcc	tgacgcggga	gccatgcgcc	2820
60	ccctccgccc	tgcactcac	taggccccca	cttgccctct	ccttgaagaa	ctgcaggccc	2880
	tggcctcccc	tgccaccagg	ccacctcccc	agcatccag	ccccctctgg	cgctcctgcc	2940
	cacggagctg	tgggtgtgct	gggagctcca	ctctgcttct	ctgacttctg	cctggagact	3000
	tagggcacca	ggggtttctc	gcataggacc	tttccaccac	agccagcacc	tggcatcgca	3060

65

ES 2 277 432 T3

	ccattctgac	tccgtttctc	caaaactgaag	cagcctctcc	ccaggtccag	ctctggaggg	3120
	gagggggatc	cgactgcttt	ggacctaaat	ggcctcatgt	ggctggaaga	tcctgcgggt	3130
	ggggcttgcg	gctcacacac	ctgtagcact	tactggtagg	accaagcatc	ttgggggggt	3240
5	ggccgctgag	tggcagggga	caggagtcac	tttgtttcgt	ggggaggtct	aatctagata	3300
	tcgacctgtt	tttgcacatg	tttcctctag	ttctttgttc	atagcccagt	agaccttgtt	3350
	acttctgagg	taagttaaagt	aagttgatcc	ggatcccccc	catcttgctt	ccctaatacta	3420
	tggctcgggag	acagcatcag	ggtaagaag	acgttttttt	ttttttttta	actaggagaa	3480
10	ccaaatctgg	aagccaaaat	gtaggcttag	tttgtgtgtt	gtctcttgag	tttgtcgctc	3540
	atgtgtgcaa	cagggatag	actatctgtc	tgggtggccc	gttctgggtg	tctgttgcca	3600
	ggctggccag	tccaggctgc	cgtggggccg	cgcctctttt	caagcagtcg	tgctgtgttc	3660
	catgcgctca	gggccatgct	gaggcctggg	cgcctgccac	gttggagaag	cccggtgag	3720
	aagtgaatgc	tgggactcag	ccttcagaca	gagaggactg	tagggagggc	ggcaggggcc	3780
15	tggagatcct	cctgcaggct	cacgcccgtc	ctcctgtggc	gccgtctcca	ggggctgctt	3840
	cctcctggaa	attgacgagg	ggtgtcttgg	gcagagctgg	ctctgagcgc	ctccatccaa	3900
	ggccaggttc	tccgttagct	cctgtggccc	cacctggggc	cctgggctgg	aatcaggaat	3960
	attttccaaa	gagtgatagt	cttttgcctt	tggcaaaaact	ctacttaata	caatgggttt	4020
20	ttccctgtac	agtagatttt	ccaaatgtaa	taaactttta	tataaagtag	tctgtgaatg	4080
	ccactgcctt	cgtctcttgc	ctctgtgctg	tgtgtgacgt	gaccggactt	ttctgcaaac	4140
	accaacatgt	tgggaaaactt	ggctcgaatc	tctgtgcctt	cgtctttccc	atggggaggg	4200
	attctgtgtt	cagggctccct	ctgtgtattt	gcttttttgt	tttggctgaa	attctcctgg	4260
25	aggtcggtag	gttcagccaa	ggttttataa	ggctgatgtc	aattttctgt	ttgccaagct	4320
	ccaagcccat	cttctaaatg	gcaaagggaag	gtggatggcc	ccagcacagc	ttgacctgag	4380
	gctgtggtca	cagcggaggt	gtggagccga	ggcctacccc	ncagacacct	tggacatcct	4440
	cctccacccc	ggctgcagag	gccaganncc	agcccagggt	cctgcactta	cttgcctatt	4500
	tgacaacgtt	tcagcgactc	cgttggccac	cccgagagtg	ygccagtcct	tggatcagag	4560
30	atgcaccacc	aagccaaggy	aacctgtgtc	cggatattcga	tactgcgact	ttctgcttgg	4620
	agtgtatgac	tgcacatgac	tccgggggtg	ggaaaagggg	cggctgacca	tgtcatctg	4680
	ctggctccgtg	ggacggtncc	caagccagag	gtgggttcat	ttgtgtaacg	acaataaacg	4740
	gtacctgtca	tttcggggcaa	cggctgctgt	ggtgggtggt	gagtctcttc	ttggcctt	4797

<210> 135

<211> 2956

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

<400> 135

45	tagtcgcggg	ttcccagagt	agcacgccag	ggagcaggag	accaaacgac	gggggtcgga	60
	gtcagagtcg	cagtgggagt	ccccggaccg	gagcacgagc	ctgagcggga	gagcgccgct	120
	cgcacgcccg	tgcgccaccg	cgtaccgcgg	gcagccagag	ccaccagcgc	agcgtgcca	180
	tggagcccag	cagcaagaag	ctgacgggtc	gcctcatgct	ggctgtggga	ggagcagtgc	240
50	ttggctccct	gcagtttggc	tacaacactg	gagtcattca	tgccccccag	aagggtgatc	300
	aggagtctta	caaccagaca	tgggtccacc	gctatgggga	gagcattcct	cccaccacgc	360
	tcaccacgct	ctggctccct	tcagtggcca	tcttttctgt	tgggggcatg	attggctcct	420
	tctctgtggg	ccttttctgt	aaccgctttg	gccggcggaa	ttcaatgctg	atgatgaacc	480
	tgtctggcct	cgtgtccgcc	gtgtctcatg	gcttctcgaa	actgggcaag	tcctttgaga	540
55	tgtgatcct	gggcccgttc	atcatcgggt	tgtactgcgg	cctgaccaca	ggcttcgtgc	600
	ccatgtatgt	gggtgaagtg	tcacccacag	cctttcgtgg	ggccctgggc	acctgcacc	660
	agctgggcat	cgtcgtcggc	atcctcatcg	cccagggtgt	cggcctggac	tccatcatgg	720
	gcaacaagga	cctgtggccc	ctgtctctga	gcattcatct	catcccggcc	ctgttcagct	780
60	gcacgtgct	gcccttctgc	cccagagatc	cccgtctcct	gtcatcaac	cgaacgagg	840
	agaaccgggc	caagagtgtg	ctaaagaagc	tgcgcgggac	agctgacgtg	acctatgacc	900
	tgcaggagat	gaaggaagag	agtcggcaga	tgatgcggga	gaagaaggtc	acctatctgg	960
	agctgttcgg	ctccccggcc	taccggccagc	ccatcctcat	cgtgtgggtg	ctgcagctgt	1020
	cccagcagct	gtctggcatc	aacgctgtct	tctattactc	cacgagcatc	ttcgagaagg	1080
65	cgggggtgca	gcagcctgtg	tatgccacca	ttggctccgg	tatcgtcaac	acggccttca	1140

ES 2 277 432 T3

	ctgtcgtgtc	gctggttgtg	gtggagcgag	caggccggcg	gaccctgcac	ctcataggcc	1200
	tgcgtggcat	ggcgggttgt	gccatactca	tgaccatcgc	gctagcactg	ctggagcagc	1260
	taccctggat	gtcctatctg	agcatcgtgg	ccatctttgg	ctttgtggcc	ttctttgaag	1320
5	tgggtcctgg	ccccatccca	tgggtcctcg	tggctgaact	cttcagccag	ggccacgctc	1380
	cagctgccat	tgccgttgca	ggcttctcca	actggacctc	aaatttcatt	gtgggcatgt	1440
	gcttccagta	tgtggagcaa	ctgtgtgggc	cctacgtctt	catcatcttc	actgtgctcc	1500
	tgggtcttgt	cttcatcttc	acctacttca	aagttctctg	gactaaaggc	cggaccttctg	1560
10	atgagatcgc	ttccggcttc	cggcaggggg	gagccagcca	aagtgataag	acaccgagg	1620
	agctgttcca	ttccctgggg	gctgattccc	aagtgtgagt	cgcctcagat	caccagcccg	1680
	gcctgctccc	agcagcccta	aggatctctc	aggagcacag	gcagctggat	gagacttcca	1740
	aacctgacag	atgtcagccg	agccgggccc	ggggctctct	tctccagcca	gcaatgatgt	1800
15	ccagaagaat	attcaggact	taacggctcc	aggattttta	caaaagcaag	actgttgctc	1860
	aaatctattc	agacaagcaa	cagggtttat	aattttttta	ttactgattt	tgttattttt	1920
	atatcagccc	gagtctcctg	tgcccacatc	ccaggcttca	ccctgaatgg	ttccatgccc	1980
	gaggggtggag	actaagcccc	gtcgagacac	ttgccttctt	caccagcta	atctgtaggg	2040
	ctggacctat	gtcctaagga	cacactaate	gaactatgaa	ctacaaagct	tctatcccag	2100
20	gaggtggcra	tggccacccg	ttctgctggc	ctggatctcc	ccactctagg	ggcaggcttc	2160
	cattaggatt	tgcccccttc	catctcttcc	taccaacca	ctcaaattaa	tctttcttta	2220
	cctgagacca	gttgggagca	ctggagtcca	gggaggagag	gggaaggggc	agtctgggct	2280
	gccgggttct	agtctccttc	gcactgaggg	ccacactatt	accatgagaa	gagggcctgt	2340
25	gggggcctgc	aaactcactg	ctcaagaaga	catggagact	cctgccctgt	tgtgtataga	2400
	tgcaagatat	ttatatatat	ttttgggtgt	caatattaaa	tacagacact	aagttatagt	2460
	atatctggac	aagccaactt	gtaaatcac	cacctcactc	ctgtractta	cctaaacaga	2520
	tataaatggc	tgggtttttg	aaacatgggt	ctgaaatgct	tgtggattga	gggtaggagg	2580
	tttggatggg	agtgagacag	aagtaagtgg	ggttgcaacc	actgcaacgg	cttagacttc	2640
30	gactcaggat	ccagtcccc	acacgtacct	ctcatnagtg	tcctcttgct	caaaaaatctg	2700
	tttgatcccc	gttaccacga	gaatatatac	attctcttct	ttgacatcca	aggcatttct	2760
	atcacatatt	tgatagtggg	tgttcaaaaa	aacactagtt	ttgtgccagc	cgtgatgctc	2820
	aggcttgaaa	tcgcattatt	ttgaatgtga	agggaa			2880
35	<210> 136						
	<211> 356						
	<212> ADN						
40	<213> <i>Homo sapien</i>						
	<400> 136						
	ggtggagcca	aatgaagaaa	atgaagatga	aagagacaga	cacctcagtt	tttctggatc	60
45	aggcattgat	gatgatgaag	attttatctc	cagcaccatt	tcaaccacac	cacgggcttt	120
	tgaccacaca	aaacagaacc	aggactggac	tcagtggaac	ccaagccatt	caaatccgga	180
	agtgtacttt	cagacaacca	caaggatgac	tgatgtagac	agaaatggca	ccactgctta	240
	tgaaggaaac	tggaaaccag	aagcacaccc	ttccctcatt	caccatgagc	atcatgagga	300
50	agaagagacc	ccacattcta	caagcacaa	ccaggcaact	cctagtagta	caacgg	360
	<210> 137						
	<211> 356						
55	<212> ADN						
	<213> <i>Homo sapien</i>						
	<220>						
60	<221> características misceláneas						
	<222> (1)...(356)						
	<223> n = A,T,C o G						
65							

ES 2 277 432 T3

<400> 137

	gcaggtggag	aagacatttt	attgttcctg	gggtctctgg	aggcccatcg	gtggggctgg	60
	gtcactggct	gcccccgga	cagggcgctg	ctccatggct	ctgcttgtgg	tagtctgtgg	120
5	ctatgtctcc	cagcaaggac	agaaactcag	aaaaatcaat	cttcttatcc	tcattcttgt	180
	cctttttctc	aaagacatcg	gcgaggtaat	ttgtgcccc	tttacctcgg	cccgcgacca	240
	cgctaaggcc	aaanttcacg	acanayggcc	gggccggctc	nataggggan	cccaacttgg	300
	ggacccaaac	tctggcgcg	aaacacang	gcataagctt	gnttcctctg	gggaaa	356

10 <210> 138

<211> 353

<212> ADN

15 <213> *Homo sapien*

<400> 138

	aggctccagtc	ctccacttgg	cctgatgaga	gtggggagtg	gcaagggacg	tttctcctgc	60
20	aatagacact	tagattttct	tcttgtggga	agaaaccacc	tgtccatcca	ctgactcttc	120
	tacattgatg	tggaaattgc	tgctgctacc	accacctcct	gaagaggctt	ccctgatgcc	180
	aatgccagcc	atcttggcat	cctggccctc	gagcaggctg	cggttaagtag	cgatctcctg	240
	ctccagccgt	gtctttatgt	caagcagcat	cttgtaactc	tggttctgag	cctccatctc	300
25	gcacccgagc	tcactcagac	ctcgscgsg	mssmcgctam	gccgaattcc	agc	353

<210> 139

<211> 371

<212> ADN

30 <213> *Homo sapien*

<400> 139

35	agcgtggctg	cggccgaggt	ccatccgaag	caagattgca	gatggcagtg	tgaagagaga	60
	agacatatte	tacacttcaa	agctttgggt	caattcccat	cgaaccagag	tggctccgac	120
	agccttggaa	aggctactga	aaaatcttca	attggattat	gttgacctct	accttatcca	180
	ttttccagtg	tctgtaaagc	caggtgagga	agtgatccca	aaagatgaaa	atggaaaaat	240
40	actatttgac	acagtggatc	tctgtgccac	gtgggaggcc	gtggagaagt	gtaaagatgc	300
	aggattggac	ctgcccgggc	ggccgctcga	aagccgaatt	ccagcacact	ggcggccggt	360
	actagtggat	c					371

<210> 140

45 <211> 370

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

50 <400> 140

	tagcgtggct	gcggccgagg	tccatctccc	tttgggaact	agggggctgc	tggtagggaaa	60
	tgggagccag	ggcagatgtt	gcattccttt	gtgtccctgt	aaatgtggga	ctacaagaag	120
55	aggagctgcc	tgagtggtag	tttctcttcc	tggtaatcct	ctggcccagc	ctcatggcag	180
	aatagaggta	tttttaggct	atttttgtaa	tatggcttct	ggtcaaaatc	cctgtgtagc	240
	tgaattccca	agccctgcat	tgtacagccc	cccactcccc	tcaccacctt	ataaagggaat	300
	agttaacact	caaaaaaaaa	aaaaaacctg	cccgggcggc	cgctcgaaag	ccgaattcca	360
60	gcacactggc						370

<210> 141

<211> 371

<212> ADN

65 <213> *Homo sapien*

ES 2 277 432 T3

<400> 141

	tagcgtgggtc ggggcccagg tctctctgtgc tgcctgtcac agcccgatgg taccagcgca	60
	gggtgtaggc agtgcaggag cctcatcca gtggcagggg acaggggtca tcactatccc	120
5	aaggagcttc agggtcctgg tactcctcca sagaatactc ggagtattca gagtactcat	180
	catcctcagg gggataccgc tcttcctcct ctgcatgaga gacgcggagc acagggcacag	240
	catggagctg ggagccggca gtgtctgcag cataactagg gaggggtcgt gatccagatg	300
	cgatgaactg gccctggcag gcacagtgc tgcctcatctc ttggcgacct gcccgggcgg	360
10	ccgctcgaag c	371

<210> 142

<211> 343

15 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<400> 142

20	gcgttttgag gccaatgggtg taaaaggaaa tatcttcaca taaaaactag atggaagcat	60
	tgtcagaaac ctctttgtga tgtttgtctt caactcacag agttgaacat tccttttcac	120
	agagcagttt tgaaacactc tttttagtaa ttgcaagcg gatgattgga tcgctatgag	180
	gtcttcattg gaaacgggat acctttacat aaaaactaga cagtagcatt ctcagaaatt	240
25	tctttgggat gtgggcatte aaccacaga ggagaacttc atttgataga gcagttctga	300
	aacacccttt ttgtagaatc tacaggtgga catttagagt gct	343

<210> 143

<211> 354

30 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

35 <400> 143

	aggctctgatg gcagaaaaac tcagactgtc tgcaacttta cagatgggtgc attggttcag	60
	catcaggagt gggatgggaa ggaaagcaca ataacaagaa aattgaaaga tgggaaatra	120
	gtgggtggagt gtgtcatgaa caatgtcacc tgtactcggg tctatgaaaa agtagaataa	180
40	aaattccatc atcacttttg acaggagtta attaaagagaa tgaccaagct cagttcaatg	240
	agcaaatctc catactgttt cttctctttt tttttcatta ctgtgttcaa ttatctttat	300
	cataaacatt ttacatgcag ctattttcaa gtgtgttggg ttaattagga tcat	354

<210> 144

45 <211> 353

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

50 <400> 144

	ggcgaaggac ctggggggacc cccagggtcca gcagccacat gattctgcag cagacagggg	60
	cctagagcac atctggatct cagccccacc cctggcaacc tgcctgccta gagaactccc	120
55	aagatgacag actaagtagg attctgccat ttagaataat tctggatatc tgggcgttgc	180
	gttaagttgc ttaactttca ttctgtctta cgatagtctt cagaggtggg aacagatgaa	240
	gaaaccatgc cccagagaag gttaagtgc ttctctttta tggagccagt gttccaacct	300
	aggtttgcct gataccagac ctgtggcccc acctcccatg caggctctctg tgg	353

60 <210> 145

<211> 371

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

65

ES 2 277 432 T3

<400> 145

	caggctctgtc ataaactggt ctggaggttcc tgacgactcc ttgttcacca aatgcaccat	60
	ttcctgagac ttgctggcct ctccgttgag tccacttggc ttctgtccct ccacagctcc	120
5	attgccactg ttgatcacta gctttttctt ctgccacac ttcttcgac tgttgactgc	180
	aatgcaaaact gcaagaatca aagccaaggc caagagggat gccaaagatga tcagccattc	240
	tggaaatttg ggtgtcctta taggaccaga ggttgtgtt gctccacctt cttgactccc	300
	atgtgagacc tcggccgcga ccacgctaag ccgaattcca gcacactggc ggcccgttac	360
10	tagtggatcc g	371

<210> 146

<211> 355

<212> ADN

15 <213> *Homo sapien*

<400> 146

20	ggctctccgt cctcttccca gaggtgtcgg ggcttggccc cagcctccat cttcgtctct	60
	caggatggcg agtagcagcg gctccaaggc tgaattcatt gtccggaggga aatataaaact	120
	ggtagcgaag atcgggtctg gctccttcgg ggacatctat ttggcgatca acatcacaa	180
	cggcgaggaa gtggcagtga agctagaatc tcagaaggcc aggcattccc agttgctgta	240
	cgagagcaag ctctataaga ttcttcaagg tgggggttggc atccccaca tacggtggta	300
25	tggtcaggaa aaagactaca atgtactagt catggatctt ctgggacctt gcctc	355

<210> 147

<211> 355

30 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<400> 147

35	ggtctgttac aaaatgaaga cagacaacac aacatttact ctgtggagat atcctactca	60
	tactatgcac gtgctgtgat ttgaacata actcgtccca aaaacttgc acgatcatcc	120
	tgacttttta ggttggctga tccatcaatc ttgcactcaa ctgttacttc ttcccagtg	180
	ttgttaggag caaagctgac ctgaacagca accaatggct gtatataccc aacatgcagt	240
40	ttttcccat aatatgggaa atattttaag tctatcatcc cattatgagg ataaaactgct	300
	acatttggta tatcttcatt ctttgaaaca caatctatcc ttggcactcc ttccag	355

<210> 148

45 <211> 369

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

50 <400> 148

	aggtctctct cccctctctc ctctcctgcc agccaagtga agacatgctt acttcccctt	60
	caccttccct catgatgtgg gaagagtgtc gcaaccagc cctagccaac accgatgag	120
	agggagtgtg ccgagggctt ctgagaaggc ttctctcaca tctagaaaga agcgttaag	180
55	atgtggcagc cctctctctt caagtggctc ttgtcctgtt gccctgggag ttctsaatt	240
	gctgcagcag cctccatcca gcctgaggat gacatcaata cacagaggaa gaagagtcag	300
	gaaaagatga gagaagttac agactctcct gggcgacccc gagagcttac cattcctcag	360
	acttcttca	369

60 <210> 149

<211> 620

<212> ADN

65 <213> *Homo sapien*

<220>

ES 2 277 432 T3

<221> características misceláneas

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

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

5

<400> 149

	actagtcaaa	aatgctaaaa	taattttgga	gaaaatattt	tttaagtagt	gttatagttt	60
	catgtttatc	ttttattatg	ttttgtgaag	tcgtgtcttt	tcactaatta	cctatactat	120
10	gccaatattt	ccttatatct	atccataaca	tttatactac	atttgtaana	naatatgcac	180
	gtgaaactta	acactttata	aggtaaaaat	gagggtttcca	anattttaata	atctgatcaa	240
	gttcttggtta	tttccaaata	gaatggactt	ggtctgttaa	gggctaagga	gaagaggaag	300
	ataaggttaa	aagttgttaa	tgaccaaaca	ttctaaaaga	aatgcaaaaa	aaaagtttat	360
	tttcaagcct	tcgaactatc	taaggaaaagc	aaaatcattt	cctaaatgca	tatcatttgt	420
15	gagaattttc	cattaatatc	ctgaatcatt	cattttcacta	aggctcatgt	tnactccgat	480
	atgtctctaa	gaaagtacta	tttcatggtc	caaacctggt	tgccatantt	gggttaaaggc	540
	tttcccttaa	gtgtgaaant	atttaaaatg	aaatttttct	cttttttaaaa	attcttttana	600
	agggttaagg	gtgttgggga					620

20 <210> 150

<211> 371

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

25

<400> 150

	ggtccgatca	aaacctgcta	cctcccccaag	actttactag	tgccgataaaa	ctttctcaaaa	60
	gagcaaccag	tatcacttcc	ctgtttataa	aacctctaac	catctctctg	ttctttgaaac	120
30	atgctgaaaa	ccacctgggc	tgcatgtatg	ccogaatttg	yaattctctt	ctctcaaatg	180
	aaaatttaat	tttagggatt	cattttctata	ttttcacata	tgtagtatta	ttattctctc	240
	atcatgtgtaa	ggcgaaattt	atgggtattg	agtgtgcaag	aaaatatatt	tttaaagcct	300
	tcatttttcc	cccagtgaat	gatttagaat	tttttatgta	aatatacaga	atgtttcttc	360
	ttacttttat	a					371

35

<210> 151

<211> 4655

<212> ADN

40

<213> *Homo sapien*

<400> 151

	gggacttgag	ttctgttata	ttcttaagta	gattcatatt	gtaaggggtc	cggggtgggg	60
45	gggttggcaa	aatcctggag	ccagaagaaa	ggacagcagc	attgatcaat	cttacagcta	120
	acatgttgta	cctggaaaac	aatgcccaga	ttcaatttag	tgagccacag	tacacgaacc	180
	tggggctcct	gaacagcatg	gaccagcaga	ttcagaacgg	ctcctcgccc	accagtccct	240
	ataacacaga	ccacgcgcag	aacagcgtca	ggcgccctc	gcctacgca	cagcccagct	300
	ccaccttcga	tgctctctct	ccatcacccg	tcctccctc	caacaccgac	taccagggcc	360
50	cgcacagttt	cgacgtgtcc	ttccagcagt	cgagcaccgc	caagtoggcc	acctggacgt	420
	attccactga	actgaagaaa	ctctactgcc	aaattgcaaa	gacatgcccc	atccagatca	480
	aggatgatgac	cccacctcct	caggagactg	ttatccgcgc	catgcctgtc	tacaaaaaaq	540
	ctgagcacgt	cacggagggtg	gtgaagcggg	gcccacaaca	tgagctgagc	cgtgaattca	600
	acgaggggaca	gattgccccct	yctagtcatc	tgattcgagt	agaggggaac	agccatgccc	660
55	agtatgtaga	agatcccatc	acaggaagac	agagtgtgct	ggtaccttat	gagccacccc	720
	aggttggcac	tgaatttcacg	acagtcttgt	acaatttcat	gtgtaacagc	aqtqtgtttg	780
	gagggatgaa	ccgccgtcca	attttaatca	ttgttactct	ggaaaccaga	gatgggcaag	840
	tcctggggccg	acgtctgttt	gaggcccgga	tttgtgtctg	cccaggaaga	gacaggaagg	900
	cggatgaaga	tagcatcaga	aagcagcaag	tttcggacag	tacaaagaac	ggatgatggt	960
60	cgaagcggcc	gtttctgtcag	aacacacatg	gtatccagat	gacatccatc	aagaaacgaa	1020
	gatccccaga	tgatgaactg	gtatacttac	tagtgagggg	ccgtgagact	tatgaaatgc	1080
	tggtgaagat	caaagagtcc	ctggaactca	tgacgtacct	ttctcagcac	acaattgaaa	1140
	cgtacaggca	acagcaacag	cagcagcacc	agcacttac	tcagaaacag	acctcaaac	1200
65	agctctccatc	ttcatatggg	aacagctccc	ccctctgaa	caaaatgaac	agcatgaaca	1260
	agctgccttc	tgtgagccag	cttatcaacc	ctcagcagcg	caacggccctc	actcctacaa	1320
	ccattcctga	tggcatggga	gccaaacattc	ccatgatggg	caccacacatg	ccaatggctg	1380

ES 2 277 432 T3

	gagacatgaa	tggactcagc	cccacccagg	cactccctcc	cccactctcc	atgccatcca	1440
	cctccccactg	cacacccccca	cctccgtatc	ccacagattg	cagcattgtc	agttttcttag	1500
	cgaggttggg	ctgttcatca	tgtctggact	atttcacgac	ccaggggctg	accaccatct	1560
5	atcagattga	gcattactcc	atggatgac	tggcaagtct	gaaaaatccct	gagcaatttc	1620
	gacatgcgat	ctggaagggc	atcctggacc	accggcagct	ccacgaattc	tcctccccct	1680
	ctcatctect	gcggaaccca	agcagtgcct	ctacagttag	tgtgggctcc	agttagaccc	1740
	ggggtgagcg	tgttattgat	gctgtgcgat	tcaccctccg	ccagaccatc	tctttccccc	1800
10	cccgagatga	gtggaatgac	ttcaactttg	acatggatgc	tcgccgcaat	aagcaacagc	1860
	gcacaaaga	ggagggggag	tgagcctcac	catgtgagct	cttccctatcc	ctctcctaac	1920
	tggcagcccc	ctaaaagcac	tcctgcttaa	tcttcaaagc	cttctcccta	gctcctcccc	1980
	ttctctctgt	ctgatttctt	aggggaagga	gaagtaagag	gcttacttct	taccctaacc	2040
	atctgacctg	gcattctaatt	ctgattctgg	ctttaaagcct	tcaaaaactat	agcttgacga	2100
15	actgtagctt	gccatggcta	ggtagaagtg	agcaaaaaag	agttgggtgt	ctccttaagc	2160
	tgcagagatt	tcctattgac	ttttataaag	catgttcacc	cttatagctt	aagactatat	2220
	atataaatgt	ataaatatac	agtatagatt	tttgggtggg	gggcatttag	tattgtttaa	2280
	aatgtaattt	aaatgaaaga	aaattgagtt	gcacttattg	accatttttt	aatttacttg	2340
20	ttttggatgg	cttgtctata	ctccttccct	taaggggtat	catgtatggc	gataggatcc	2400
	tagagcttaa	tgtacatgt	gagtgcagat	gatgtacaga	ttctttcagt	tctttggatt	2460
	ctaaatacat	gccacatcaa	acctttgagt	agatccattt	ccattgctta	ttatgtaggt	2520
	aagactgtag	atatgtattc	ttttctcagt	gttggatatat	tttatattac	tgacatttct	2580
	tctagtgtatg	atgggttcacg	ttgggggtgat	ttaatccagt	tataagaaga	agttcatgtc	2640
25	caaacgtccc	ctttagtttt	tgggtgggaa	tgaggaaaat	tcttaaaagg	cccatagcag	2700
	ccagttcaaa	aacacccgac	gtcatgtatt	tgagcatatc	agtaaccccc	ttaaatttaa	2760
	taccagatac	cttatctttac	aatattgatt	gggaaaacat	ttgctgccat	tacagaggtc	2820
	ttaaaactaa	atttcactac	tagattgact	aactcaata	cacatttgct	actgttctaa	2880
30	gaattctgat	tgaattgatt	gggatgaatg	ccatctatct	agttcttaaca	gtgaagcttt	2940
	actgtctatt	aatattcagg	gtaaaatagga	atcattcaga	aatgtttagt	ctgtactaaa	3000
	cagtaagata	tctcaatgaa	ccataaatcc	aactttgtaa	aaatcttttg	aagcatagat	3060
	aatattgttt	ggtaaatgtt	tctttctgtt	ggtaaatgtt	tcytttaaaag	accttcttat	3120
35	tctataaaac	tctgcagtga	gaggcttgtt	tacctttctc	tctctaaggc	ttacaatagg	3180
	agtgggtgatt	tgaaaaatat	aaaattatga	gattgggttt	cctgtggcat	aaattgcatt	3240
	actgtatcat	ttcttttttt	aaccggtaag	agtttcagtt	tgttggaaaag	taactgtgag	3300
	aaccagttt	cccgctccatc	tcctttaggg	actaccata	gacatgaaag	gtcccacag	3360
	agcaagagat	aagctttttca	tggctgctgt	tgtttaaacc	acttaaacga	agagttccct	3420
40	tgaaactttg	ggaaaacatg	ttaatgacaa	tattccagat	ctttcagaaa	tataacacat	3480
	ttttttgcat	gcattgcaaat	gagctctgaa	atcttcccat	gcattctggt	caagggctgt	3540
	catatgcacat	aagcttccat	tttaatttta	aagtgcacaaa	gggccagcgt	ggcttcaaaa	3600
	ggtaattgtgt	ggattgcctc	tgaaaagtgt	gtatatattt	tgtgtgaaat	tgcatacttt	3660
45	gtattttgat	tatttttttt	ttcttcttgg	gatagtggga	tttccagaac	cacacttgaa	3720
	accttttttt	atcggtttttg	tattttcatg	aaaataccat	ttagtaagaa	taccacatca	3780
	aataagaaat	aatgctacaa	ttttaagagg	ggaggggaag	gaaagttttt	ttttttatta	3840
	tttttttaaa	attttgtatg	ttaaagagaa	tgagtccttg	atttcaaagt	tttgttgtac	3900
	ttaaatggta	ataagcactg	taaacttctg	caacaagcat	gcagctttgc	aaacctatta	3960
50	aggggaagaa	tgaaagctgt	tccttgggtc	tagtaagaag	acaaactgct	tccttacttt	4020
	tgtgtagggg	ttgaataaac	ctaggacttc	cgagctatgt	cagtactatt	caggtaacac	4080
	taggggcctt	gaaatccctg	tactgtgtct	catggatttg	gcactagcca	aagcgaggca	4140
	cccttacttg	gcttacctcc	tcattggcagc	ctactctcct	tgagtgtatg	agtagccagg	4200
55	gtaaggggta	aaaggatagt	aagcatagaa	accactagaa	agtgggctta	atggagtctt	4260
	tgtgggcctca	gctcaatgca	gttagctgaa	gaattgaaaa	gtttttgttt	ggagacgttt	4320
	ataaacagaa	atggaaagca	gagttttcat	taaatccctt	tacctttttt	ttttcttggc	4380
	aatcccttaa	aataacagta	tgtgggatat	tgaatgttaa	agggatattt	ttttctatta	4440
60	tttttataat	tgtacaaaat	taagcaaatg	ttaaaagtgt	tatatgcttt	attaatgttt	4500
	tcaaaaaggta	ttatatacat	gatacatctt	ttaaagcttc	gttgcttctc	ttctggtaact	4560
	ttctgttatg	ggcttttggg	gagccagaag	ccaatctaca	atctcttttt	gtttggcagg	4620
	acatgcaata	aaattttaaaa	aataaataaa	aacta			4680

ES 2 277 432 T3

<210> 152

<211> 586

<212> PRT

5 <213> *Homo sapien*

<400> 152

10	Met	Leu	Tyr	Leu	Glu	Asn	Asn	Ala	Gln	Thr	Gln	Phe	Ser	Glu	Pro	Gln
	1			5					10					15		
	Tyr	Thr	Asn	Leu	Gly	Leu	Leu	Asn	Ser	Met	Asp	Gln	Gln	Ile	Gln	Asn
			20					25					30			
15	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
	50					55					60					
20	Leu	Ser	Pro	Ser	Pro	Ala	Ile	Pro	Ser	Asn	Thr	Asp	Tyr	Pro	Gly	Pro
	65				70					75					90	
	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		
25	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				
30	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	
35	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			
40	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		
45	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			
50	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	
55	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		
60	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				

65

ES 2 277 432 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 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> ADN

<213> *Homo sapien*

<400> 153

40 gaattcgctcg ctgctccagg gaaagttctg ttactccact gactctctct tttcctgata 60
 acatggccag caagaaagta attacagtgt ttggagcaac aggagctcaa ggtggctctg 120
 tggccagggc aattttggag agcaaaaaat ttgcagtgag agcagtgacc agggatgtga 180
 cttgaccaa tgccctggag ctccagcgcc ttggagctga ggtgggtcaa ggtgacctga 240
 45 atgataaagc atcgggtggac agtgccttaa aaggtgtcta tggggccttc ttggtgacca 300
 acttctggga cctctcaac caagataagg aagtgtgtcg ggggaagctg gtggcagact 360
 ccgccaagca cctgggtctg aagcacgtgg tgtacagcgg cctggagaac gtcaagcgac 420
 tgacggatgg caagctggag gtgccgcact ttgacagcaa gggcgagggt gaggagtact 480
 tctggtccat tggcatcccc atgaccagtg tccgcgtggc ggcctacttc gaaaactttc 540
 50 tgcggcgtg gcggcccgtg aaagcctctg atggagatta ctacacctg gctgtaccga 600
 tgggagatgt accaatggat ggtatctctg ttgctgatat tggagcagcc gtctctagca 660
 tttttaattc tccagaggaa tttttaggca aggcctggg gctcagtgca gaagcactaa 720
 caatacagca atatgctgat gttttgtcca aggccttggg gaaagaagtc cgagatgcaa 780
 55 agattacccc ggaagctttc gagaagctgg gattccctgc agcaaaggaa atagccaata 840
 tgtgtcgttt ctatgaaatg aagccagacc gagatgtcaa tctcaccac caactaaatc 900
 ccaaagtcaa aagcttcagc cagtttatct cagagaacca gggagccttc aagggcattg 960
 agaaaatcag ctgttcagat aggcctctgc accacacagc ctctttcttc tctgactctc 1020
 60 ttctctttta cggcacaaca ttcatgttga cagaacatgc tggaatgcaa ttgtttgcaa 1080
 caccgaagga tttcctgcgg tcgcctcttc agtaggaagc actgcattgg tgataggaca 1140
 cggtaatttg attcacattt aacttgctag ttagtataa ggggtgtaca actgtttggt 1200
 aaaatgagaa gcctcggaac ttggagcttc tctcctacca ctaatgggag ggcagattat 1260
 65 actgggattt ctctcgggtg agtaatttca agccctaatt ctgaaattcc cctaggcagc 1320

ES 2 277 432 T3

	tccagttttc	tcaactgcat	tgcaaaaattc	ccagtgaact	tttaagttact	tttaacttaa	1380
	aaaaatgaac	atctttgtag	agaattttct	ggggaacatg	gtgttcaatg	aacaagcaca	1440
	agcattggaa	atgctaaaat	tcagttttgc	ctcaagattg	gaagtttatt	ttctgactca	1500
5	ttcatgaagt	catctattga	gccaccattc	aattattcat	ctattaattc	cttgatcctt	1560
	catttatcca	ttctgcaaac	ttttcttgag	caccagcacg	ggaggccatt	tgtggacttc	1620
	tcttcattcc	tatgtgtttt	cttatcaaa	tgatccactc	tcgaaaggct	cctttccagt	1680
	ctgtgggttg	gttcaagtca	tgccagggcc	agggggccca	tctcctcgtt	tagctctagg	1740
10	caaaatccag	gggatctgca	gtggggagcg	ggggcaggaa	gctggaggga	aggcctgtga	1800
	agggtaggga	tgtggaaa	caaggtgaca	gaaggaccca	ataggacctt	tctatatctc	1860
	tggcttagca	ttttctacat	catattgtaa	tgtcttattt	tgtagttttt	cttctctact	1920
	gtgagtgaat	aacagtcatt	tttatccag	tgcttggtac	ataataagtg	atcaataaat	1980
	gttgattgac	taaaaaaaaa	aaaaaaa				2007
15	<210> 154						
	<211> 2148						
	<212> ADN						
20	<213> <i>Homo sapien</i>						
	<400> 154						
25	gaattctgtc	ctgctccagg	gaaagtctct	ttactccact	gactctctct	tttcttgata	60
	acatggccag	caagaaaagta	attacagtgt	ttggagcaac	aggagctcaa	ggtaggtctg	120
	tggtccagggc	aatttttgag	agcaaaaaat	ttgcagttag	agcagtgaac	agggatgtga	180
	cttgacaaaa	tgccctggag	ctccagcgcc	ttggagctga	ggtaggtcaa	ggtagacctg	240
	atgataaagc	atcgggtggac	agtgccttaa	aaggggaagc	tggtggcaga	ctccgccaag	300
30	caacctgggtc	tgaagcacgt	gggtgtacagc	ggcctggaga	acgtcaagcg	actgacggat	360
	ggcaagctgg	aggtgccgca	ctttgacagc	aagggcgagg	tgaggaggta	cttctgggtc	420
	attggcatcc	ccatgaccag	tgtccgcgtg	gcggcctact	tcgaaaaact	tctcgcggcg	480
	tggtcggtccg	tgaagcctc	tgatggagat	tactacacct	tggtctgtac	gatgggagat	540
35	gtaccaaatg	atggtatctc	tgttgctgat	attggagcag	ccgtctctag	catttctaat	600
	tctccagagg	aatttttagg	caaggccgtg	gggtcagtg	cagaagcact	aacaatacag	660
	caatatgctg	atgttttgct	caaggctttg	gggaaagaag	cccgagatgc	aaagactatc	720
	tgtgctatag	atgaccagaa	aacagtggaa	gaaggtttca	tggaagacgt	gggtctgagt	780
	tggtccctga	gggaacatga	ccatgtatag	acagaggagg	catcaagaag	gctggcctgg	840
40	ctaattcttg	aataaacacg	acaaaccaga	ggcagtagcg	gaaggaggca	aattctggct	900
	ctgcctctat	ccttgattac	cccggaaagc	ttcgagaagc	tggtattccc	tcgagcaag	960
	gaaatagcca	atatgtgtcg	tttctatgaa	atgaagccag	accgagatgt	caatctcacc	1020
	caccaactaa	atcccaaa	caaaagcttc	agccatttta	tctcagagaa	ccaggaggcc	1080
45	ttcaagggca	tgtagaaaat	cagctgttca	gataggccct	tcgaccacac	agcctctttc	1140
	ctctctgata	cttttctctc	ttacggcaca	acattcatgt	tgacagaaca	tgttggaatg	1200
	caattgtttg	caacaccgaa	ggatttctct	cggctgcctc	ttcagtagga	agcactgcac	1260
	tgggtgatagg	acacggta	ttgattcaca	tttaacttgc	tagttagtga	taagggtggt	1320
50	acaactgttt	ggtaaaatga	gaagcctcgg	aacttgagag	ttctctccta	ccactaatgg	1380
	gagggcagat	tataactgga	tttctcctgg	gtgagtaatt	tcaagcccta	atgctgaaat	1440
	tccctcaggc	agctccagtt	ttctcaactg	catgtcaaaa	ttcccagtag	acttttaagt	1500
	acttttaact	taaaaaaatg	aacatctttg	tagagaattt	tctggggaac	atgggtgtca	1560
	atgaacaagc	acaagcattg	gaaatgctaa	aattcagttt	tgctcaaga	ttggaagttt	1620
55	attttctgac	tcattcatga	agtcattctat	tgagccacca	ttcaattatt	catctattaa	1680
	ttccttgata	cttcatttat	ccattctgca	aactttctct	gagcaccagc	acgggtggcc	1740
	atctgtggac	ttctcttcat	tcctatgtgt	ttctctatca	aagtgatcca	ctctcgaaag	1800
	gctcctttcc	agtctgtggt	tgggttcaag	tcatgccagg	ggcagggggc	ccatctcctc	1860
60	gtttagctct	aggcaaaatc	caggggatct	gcagtgggga	ggggggggcag	gaagctggag	1920
	ggaaggcctg	tgaagggtag	ggatgtggaa	agacaagggt	acagaaggac	ccaataggac	1980
	ctttctatat	ctctggctta	gcattttcta	catcatattg	taatcgtctc	atctgctagt	2040
	tttcttctct	actgtgagtg	actaacagtc	atcttttatc	cagtgcctgg	tacataataa	2100
65	gtgatcaata	aattgttgatt	gactaaatga	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaa		2148

ES 2 277 432 T3

<210> 155

<211> 153

<212> PRT

5 <213> *Homo sapien*

<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
15      Pro Met Gly Asp Val Pro Met Asp Gly Ile Ser Val Ala Asp Ile Gly
        35          40          45
      Ala Ala Val Ser Ser Ile Phe Asn Ser Pro Glu Glu Phe Leu Gly Lys
        50          55          60
      Ala Val Gly Leu Ser Ala Glu Ala Leu Thr Ile Gln Gln Tyr Ala Asp
20      65          70          75          80
      Val Leu Ser Lys Ala Leu Gly Lys Glu Val Arg Asp Ala Lys Ile Thr
          85          90          95
      Pro Glu Ala Phe Glu Lys Leu Gly Phe Pro Ala Ala Lys Glu Ile Ala
          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

```

      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
45      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
50      Ala Val Gly Leu Ser Ala Glu Ala Leu Thr Ile Gln Gln Tyr Ala Asp
        65          70          75          80
      Val Leu Ser Lys Ala Leu Gly Lys Glu Val Arg Asp Ala Lys Thr Ile
          85          90          95
55      Cys Ala Ile Asp Asp Gln Lys Thr Val Glu Glu Gly Phe Met Glu Asp
          100          105          110
      Val Gly Leu Ser Trp Ser Leu Arg Glu His Asp His Val Ala Gly Ala
          115          120          125

```

60 <210> 157

<211> 424

<212> ADN

65 <213> *Homo sapien*

ES 2 277 432 T3

<220>

<221> características misceláneas

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

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

<400> 157

10	ctgcagcccg	ggggatccac	tagtccagtg	tggtggaatt	cattgggtctt	tacaagactt	60
	ggatcacatta	cagcagacat	ggaaatataa	ttttaaaaaa	tttctctcca	acctctttca	120
	aattcagtc	ccactgttat	attacctctt	ccaggaaccc	tccagtgggg	aaggctgcga	180
	tattagattt	ccttgtatgc	aaagtctttg	ttgaaagctg	tgctcagagg	aggtgagagg	240
	agaggaagga	gaaaactgca	tcataacttt	acagaattga	atctagagtc	ttccccgaaa	300
15	agcccagaaa	cttctctgcn	gnatctggct	tgtccatctg	gtctaagggt	gctgctcttt	360
	ccccagccat	cgagtcagtt	tgtgcccctg	aataatacac	gacctgctat	ttcccatgac	420
	tgct						424

<210> 158

20 <211> 2099

<212> ADN

<213> *Homo sapien*

25 <400> 158

30	ccgcgggttaa	aaggcgccagc	aggtgggagc	cgggggccttc	acccgaaacc	cgacgagagc	60
	ccgacagccg	gggcgcccg	agcccgacct	gactgcccag	ccggagccga	gggcgcgcgc	120
	ccgcgcagag	cccgcccgag	ggccgcgggc	cgccagagcag	ttaaaacgtg	caggccaccag	180
	aaggcacttc	ctgttcgggtga	agaagacctg	tctcnggtgt	cacgggcctc	ctgtgttttg	240
	caaacggggc	tgacctccct	tcctggggag	cagggaagggt	cagggaagga	aaagaagtac	300
	agaagatctg	gctaaacaa	ttctgtatgg	cgaaagaaaa	attctaactt	gtacgcccc	360
35	ttcatgcatc	ttcaattcaa	tttgaatat	ccaggcgaca	tcctccactga	ccgagcaaa	420
	attgacattc	gtatcatcac	tgtgcacct	tggtctctag	gcactccagt	gggttagggag	480
	aaggaggtct	gaaaccctcg	cagagggatc	ttgccctcat	tccttgggtc	tgaaacaactg	540
	gcagtctgtg	gaaacaggac	tcaggggataa	accagcgcaa	tggtattgggg	gacgtgcaac	600
	actttcatcg	ggggtgtcaa	caaacactcc	accagcatcg	ggaaggtgtg	gatcacagtc	660
40	atctttatct	tcagagtcac	gatcctcgtg	gtggctgccc	aggaagtgtg	gggtgacgag	720
	caagaggact	tcgtctgcaa	cacactgcaa	ccgggatgca	aaaatgtgtg	ctatgaccac	780
	tttttcccg	tgccccacat	ccggctgtgg	gcccctccagc	tgatcttcgt	ctccacccca	840
	gcgctgctgg	tgcccatgca	tgtggcctac	tacaggcacg	aaaccactcg	caagtccagg	900
45	cgaggagaga	agaggaatga	tttcaaagac	atagaggaca	ttaaaaagca	gaaggttcgg	960
	atagaggggt	cgctgtggtg	gacgtacacc	agcagcatct	ttttccgaat	catctttgaa	1020
	gcagccttta	tgtatgtgtt	ttacttcctt	tacaatgggt	accacctgcc	ctgggtgttg	1080
	aaatgtggga	ttgacccctg	ccccaacctt	gttgactgct	ttatttctag	gccaacagag	1140
50	aagaccgtgt	ttaccatttt	tatgatttct	gcgtctgtga	tttgcatgct	gcttaacgtg	1200
	gcagagtgtg	gctacctgct	gctgaaagtg	tggttttagga	gatcaaaagag	agcacagacg	1260
	caaaaaaatc	accccaatca	tgccctaaag	gagagtgaagc	agaatgaaat	gaatgagctg	1320
	atcttcagata	gtggtcaaaa	tgcaatcaca	ggttcccaag	ctaaacattt	caaggtaaaa	1380
	tgtagctgcg	tcataaggag	acttctgtct	tctccagaag	gcaataccaa	cctgaaagtt	1440
55	ccttctgtag	cctgaagagt	ttgtaaatga	ctttcataat	aaatagacac	ttgagttaac	1500
	tttttgtagg	atacttgctc	cattcataca	caacgtaatc	aaatatgtgg	tcctctcttg	1560
	aaaacaagag	actgcttgac	aaaggagcat	tgagtcactt	ttgacagggt	ccttttaagt	1620
	ggactctctg	acaaagtggg	tactttctga	aaatttatat	aactgttgtt	gataagggaac	1680
60	atttatccag	gaattgatac	gtttattagg	aaaagatatt	tttataggct	tggtatgttt	1740
	tagtcttgac	tttgaattta	tataaagtat	ttttataatg	actggctctc	cttacctgga	1800
	aaaacatgcg	atgttagttt	tagaattaca	ccacaagtat	ctaaatttgg	aacttacaaa	1860
	gggtcttatct	tgtaaatatt	gttttgcat	gtctgttggc	aaatttgtga	actgtcatga	1920
	tacgcttaag	gtggaaagtg	ttcattgcac	aatatatctt	tactgctttc	tgaatgtaga	1980
65	cggaacagtg	tggaagcaga	aggctttttt	aactcatccg	tttgccaatc	attgcaaaaca	2040
	actgaaatgt	ggatgtgatt	gcctcaataa	agctcgtccc	cattgcttaa	aaaaaaaaa	2099

ES 2 277 432 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
      Tyr Tyr Arg His Glu Thr Thr Arg Lys Phe Arg Arg Gly Glu Lys Arg
        100          105          110
25      Asn Asp Phe Lys Asp Ile Glu Asp Ile Lys Lys Gln Lys Val Arg Ile
        115          120          125
      Glu Gly Ser Leu Trp Trp Thr Tyr Thr Ser Ser Ile Phe Phe Arg Ile
        130          135          140
30      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
      Gln Asn Glu Met Asn Glu Leu Ile Ser Asp Ser Gly Gln Asn Ala Ile
        245          250          255
45      Thr Gly Ser Gln Ala Lys His Phe Lys Val Lys Cys Ser Cys Val Ile
        260          265          270
      Arg Arg Leu Leu Ser Ser Pro Glu Gly Asn Thr Asn Leu Lys Val Pro
        275          280          285
50      Ser Val Ala
        290

```

55 <210> 160

<211> 3951

<212> ADN

60 <213> *Homo sapien*

65

ES 2 277 432 T3

<400> 160

	tctgcaccca	tattgaaaac	ctgacacaat	gtatgcagca	ggctcagtg	gagtgaactg	60
	gaggcttctc	tacaacatga	cccaaaggag	cattgcaggt	cctatttgca	acctgaagtt	120
5	tgtgactctc	ctgggtgcct	taagtcaga	actcccattc	ctgggagctg	gagtagagct	180
	tcaagacaat	gggtataatg	gattgcctcat	tgaattaat	cctcaggtac	ctgagaatca	240
	gaacctcatc	tcaaacatta	aggaaatgat	aactgaagct	tcatcttacc	tatttaatgc	300
	taccaagaga	agagtatttt	tcagaaatat	aaagatttta	atacctgcc	catggaaagc	360
10	taataataac	agcaaaataa	aacaagaatc	atatgaaaag	gcaaatgtca	tagtgactga	420
	ctgggtatgg	gcacatggag	atgatccata	caccttaca	tacagagggt	gtggaaaaag	480
	gggaaaatac	attcatctca	cacctaatct	cctactgaat	gataacttaa	cagctggcta	540
	cggatcacga	ggccgagtg	tgtgcatga	atgggcccac	ctccgttggg	gtgtgttcga	600
15	tgagtataac	aatgacaaa	ctttctacat	aaatgggcaa	aatcaaatta	aagtgacaag	660
	gtgttcacat	gacatcacag	gcatttttgt	gtgtgaaaa	ggctccttgc	cccaagaaaa	720
	ctgtattatt	agtaagcttt	ttaaagaagg	atgcaccttt	atctacaata	gcacccaaaa	780
	tgaactgca	tcaataatgt	tcattgcaa	tttatcttct	gtggttgaat	tttgraatgc	840
	aagtaccac	aaccaagaag	caccaaacct	acagaaccag	atgtgcagcc	tcagaaagtc	900
20	atgggatgta	atcacagact	ctgctgactt	tcaccacagc	tttcccatga	acgggaactga	960
	gcttccacct	cttcccatat	tctcgttctg	agaggctggg	gacaaaagtg	tctgtttagt	1020
	gctggatgtg	tcagcaaga	tggcagaggc	tcagagactc	cttcaactac	aacaagccgc	1080
	agaattttat	tgtatgcaga	tgttgaaat	tcataccttc	gtgggcattg	ccagtcttga	1140
25	cagcaaaagga	gagatcacag	cccagctaca	ccaaattaac	agcaatgatg	atcgaaagct	1200
	gctgggttca	tatctgcccc	ccactgtatc	agctaaaaca	gacatcagca	tttgttcagg	1260
	gcttaagaaa	ggattttgag	tgggtgaaaa	actgaatgga	aaagcttatg	gctctgtgat	1320
	gatattagtg	accagcggag	atgataagct	tttggcaat	tgttaccaca	ctgtgctcag	1380
	cagtggttca	acaattcaat	ccattgacct	gggttcacat	gcagcccca	atctggaggga	1440
30	attatcacgt	cttacaggag	gtttaaagtt	cttctgtcca	gatataatca	actccaatag	1500
	catgattgat	gcttccagta	gaatttctct	tggaaactgga	gacattttcc	agcaacatat	1560
	tcagctcgaa	agtagaggtg	aaaatgtcaa	acctcaccat	caattgaaaa	acacagtgac	1620
	tgttgataat	actgtgggca	acgacactat	gttcttagtt	acgtgggagg	ccagtggctc	1680
35	tcttgagatt	atattatttg	atcttgatgg	acgaaaatac	tacacaaata	attttatcac	1740
	caatctaact	tttcggacag	ctagtctttg	gattccagga	acagctaagc	ctgggcactg	1800
	gacttacacc	ctgaacaata	cccatcattc	tctgcaagcc	ctgaaagtga	cagtgcacct	1860
	tgcgcctcc	aactcagctg	tgcctccagc	cactgtggaa	gcctttgtgg	aaagagacag	1920
	cttccatttt	cctcatcttg	tgatgattta	tgcctatgtg	aaacagggat	tttatcccat	1980
40	tcttaatgcc	actgtcactg	ccacagttga	gccagagact	ggagatcctg	ttacgctgag	2040
	actccttgat	gatggagcag	gtgctgatgt	tataaaaaat	gatggaattt	actcgaggta	2100
	ttttttctcc	tttcttgcaa	atggtagata	tagcttgaaa	gtgcattgca	atcactctcc	2160
	cagcataagc	acccagcccc	actctattcc	aggagatcat	gctatgtatg	taccagggtta	2220
45	cacagcaaac	ggtaatatcc	agatgaatgc	tccaaggaaa	tcagtaggca	gaaatgagga	2280
	ggagcgaaag	tggggcttta	gccaggtcag	ctcaggaggc	tccttttcag	tgtgggaggt	2340
	tcagctggc	ccccacctg	atgtgtttcc	accttgcaaa	attattgacc	tggaaagctg	2400
	aaaagtagaa	gaggaattga	ccctatcttg	gacagcacct	ggagaagact	ttgatcaggg	2460
	ccaggctaca	agctatgaaa	taagaatgag	taaaagtcta	cagaatatcc	aagatgactt	2520
50	taacaatgct	atttttagtaa	atacatcaaa	gcgaaatcct	cagcaagctg	gcattcaggga	2580
	gatattttacg	ttctcaccoc	aaatttccac	gaatggacct	gaacatcagc	caaattggaga	2640
	aacacatgaa	agccacagaa	tttatgttgc	aatacagaca	atggatagga	actccttaca	2700
	gtctgctgta	tctaaccattg	cccaggcggc	tctgtttatt	ccccccaatt	ctgatcctgt	2760
55	acctgccaga	gattatctta	tattgaaagg	agttttaaca	gcaatgggtt	tgataggga	2820
	catttgccct	attatagctg	tgacacatca	tactttaagc	aggaaaaaga	gagcagacaa	2880
	gaaagagaat	ggaacaaaa	tattataaat	aaatatccaa	agtgtcttcc	ttcttagata	2940
	taagacccat	ggccttcgac	tacaaaaaca	tactaacaac	gtcacaattaa	catcaaaact	3000
	gtattaaaa	gcattgagtt	tttgtacaac	acagataaga	tttttacctg	gtagatcaac	3060
60	aaattctttt	tgggggtaga	ttagaaaacc	cttacactct	ggctatgaac	aaataataaa	3120
	aattattctt	taaagtaatg	tctttaaagg	caaagggaag	ggtaaaagtc	gaccagtgct	3180
	aaggaaagtc	tgtttttattg	aggtggaaaa	atagccccaa	gcagagaaaa	ggagggtagg	3240
	tctgcattat	aactgtctgt	gtgaagcaat	catttagtta	cttctgattaa	ttctctctct	3300
65	ctccttatct	gtgcagaaca	ggttgcttgt	ctacaactga	agatccaggt	atattctcata	3360

ES 2 277 432 T3

```

tatgaagccc ctaatgcaaa gctctttacc tcttgctatt ttgttatata tattacagat 3420
gaaatctcac tgctaargct cagagatctt ttttcaactgt aagaggtaac ctttaacaat 3480
atgggtatta cctttgtctc ttcataccgg ttttatgaca aaggtctatt gaattcattt 3540
5 gtttgtaagt ttctactccc atcaaagcag ctttttaagt tattgccttg gttattatgg 3600
atgatagtta tagcccttat aatgccttaa ctaaggaaga aaagatgta ttctgagttt 3660
gttttaatac atatatgaac atatagtctt attcaattaa accaaagaag aggtcagcag 3720
ggagatacta acctttggaa atgattagct ggctctggtt ttgggttaaa taagagtctt 3780
10 taatcctttc tccatcaaga gttacttacc aagggcaggg gaagggggat atagaggccc 3840
caaggaaata aaaatcatct ttcactctta attttactcc ttcctcttat ttttttaaaa 3900
gattatcgaa caataaaaatc atttgccctt ttaattaaaa acataaaaaa a 3951

```

<210> 161

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

```

ES 2 277 432 T3

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
 5 325 330 335
 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
 Ser Arg Tyr Phe Phe Ser Phe Ala Ala Asn Gly Arg Tyr Ser Leu Lys
 55 675 680 685
 Val His Val Asn His Ser Pro Ser Ile Ser Thr Pro Ala His Ser Ile
 690 695 700
 Pro Gly Ser His Ala Met Tyr Val Pro Gly Tyr Thr Ala Asn Gly Asn
 60 705 710 715 720
 Ile Gln Met Asn Ala Pro Arg Lys Ser Val Gly Arg Asn Glu Glu Glu
 725 730 735
 Arg Lys Trp Gly Phe Ser Arg Val Ser Ser Gly Gly Ser Phe Ser Val

ES 2 277 432 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> 499

35 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<400> 162

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

<210> 163

<211> 1128

55 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<400> 163

60	gccacctggc	cctcctgata	gacgacacac	gcacttgaaa	cttgttctca	gggtgtgtgg	60
	aatcaacttt	ccggaagcaa	ccagcccacc	agaggaggtc	ccgagcgcga	gaggagacga	120
	tgcagcggag	actggttcag	cagtggagcg	tgcgggtgtt	cctgctgagc	tacgcggtag	180
	cctcctgcgg	gcgtctgggtg	gaggtgtctca	gccgccgcct	caaaagagct	gtgtctgaac	240
65	atcagctcct	ccatgacaag	gggaagtcca	tccaagattt	acggcgacga	ttcttctctc	300
	accatctgat	cgcagaaatc	cacacagctg	aaatcagagc	tacctcggag	gtgtctctta	360
	actccaagcc	ctctcccaac	acaaagaacc	accccgctccg	atttgggtct	gatgatgagg	420

ES 2 277 432 T3

```

gcagatacct aactcaggaa actaacaagg tggagacgta caaagagcag ccgctcaaga 480
cacctgggaa gaaaaagaaa ggcaagcccg ggaaacgcaa ggagcaggaa aagaaaaaac 540
ggcgaaactcg ctctgcctgg ttagactctg gagtgcctgg gagtgggcta gaaggggacc 600
5 acctgtctga cacctccaca acgtcgctgg agctcgattc acggaggcat tgaaattttc 660
agcagagacc ttccaaggac atattgcagg attctgtaac agtgaacata tggaaagtat 720
tagaaatatt tattgtctgt aaatactgta aatgcattgg aataaaactg tctcccccac 780
tgctctatga aactgcacat tggtcattgt gaatatcttt ttttttgcca aggctaatcc 840
10 aattattatt atccacattta ccataattta ttttgcctat tgatgtattt attttgtaaa 900
tgtatcttgg tgctgctgaa tttctatatt ttttgttaaca taatgcactt tagatatata 960
tatcaagtat gttgataaat gacacaatga agtgtctcta ttttgtggtt gattttaatg 1020
aatgcctaaa tataattatc caaattgatt ttcctttgtg catgtaaaaa taacagtatt 1080
15 ttaaatttgc aaagaatgtc taataaaaata taatctaatt acatcatg 1128

```

<210> 164

<211> 1310

20 <212> ADN

<213> *Homo sapien*

<400> 164

```

25 gggcctgggtt cgcaaagaag ctgacttcag aggggggaaac tttcttcttt taggaggcgg 60
ttagccctgt tccacgaacc caggagaact gctggccaga ttaattagac attgctatgg 120
gagacgtgta aacacactac ttatcattga tgcataatata aaaccatttt attttgccta 180
ttatttcaga ggaagcgccct ctgatttgtt ttttttttcc ctttttgcct tttctggctg 240
30 tgtggtttgg agaaagcaca gttggagtag cgggttgcta aataagtcct gagcgcgagc 300
ggagacgatg cagcggagac tggttcagca gggagcgtc gcggtgttcc tgctgagcta 360
cgcggtgccc tcttgcgggc gctcggtgga gggctcagc cgcgcctca aaagagctgt 420
gtctgaacat cagctcttcc atgacaaggg gaagtccatc caagatttac ggcgacgatt 480
cttccctcac catctgatcg cagaaatcca cacagctgaa atcagagcta cctcggaggc 540
35 gtcccttaac tccaagccct ctcccaaacac aaagaaccac cctgtccgat ttgggtctga 600
tgatgagggc agatacctaa ctcaggaaaac taacaagggtg gagacgtaca aagagcagcc 660
gctcaagaca cctgggaaga aaaagaaaagg taagcccggg aaacgcaagg agcaggaaaa 720
gaaaaaacgg cgaactcgct ctgcctgggt agactctgga gtgactggga gtgggctaga 780
40 aggggaccac ctgtctgaca cctccacaac gtcgctggag ctcgattcac ggaggcattg 840
aaattttcag cagagacctt ccaaggacat attgcaggat tctgtaatag tgaacatatg 900
gaaagtatta gaaatatctt ttgtctgtaa atactgtaaa tgcattggaa taaaactgtc 960
tccccatttg ctctatgaaa ctgcacattg gtcattgtga atatttttt ttttgccaag 1020
45 gctaattcaa ttattattat cacatttacc ataatttatt ttgtccattg atgtatttat 1080
tttgtaaatg tatcttgggt ctgctgaatt tctatatctt ttgtaacata atgcacttta 1140
gatatacata tcaagtatgt tgataaatga cacaatgaag tgtctctatt ttgtggttga 1200
ttttaatgaa tgcctaaata taattatcca aattgatttt cctttgtgcc cgtaaaaata 1260
acagtatttt aaatttgtaa agaattgtta ataaaatata atctaattac 1310

```

50 <210> 165

<211> 177

<212> PRT

55 <213> *Homo sapien*

<400> 165

```

60 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
    20          25          30
Arg Leu Lys Arg Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly
65    35          40          45
Lys Ser Ile Gln Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile

```

ES 2 277 432 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 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
25  <213> Homo sapien
    <400> 166

    Met Gln Arg Arg Leu Val Gln Gln Trp Ser Val Ala Val Phe Leu Leu
30  1      5      10      15
    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
35  Lys Ser Ile Gln Asp Leu Arg Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile
      50      55      60
    Ala Glu Ile His Thr Ala Glu Ile Arg Ala Thr Ser Glu Val Ser Pro
65      70      75      80
40  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
45  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
50  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

55  <210> 167
    <211> 3362
    <212> ADN
60  <213> Homo sapien

```

65

ES 2 277 432 T3

<400> 167

	cacaatgtat	gcagcaggct	cagtgtgagt	gaactggagg	cttctctaca	acatgaccca	60
5	aaggagcatt	gcaggctcta	tttgcaacct	gaagtttgtg	actctctctg	ttgccttaag	120
	ttcagaactc	ccattccctg	gagctggagt	acagcttcaa	gacaatgggt	ataatggatt	180
	gctcattgca	attaatcttc	aggtacctga	gaatcagaac	ctcatctcaa	acattaagga	240
	aatgataact	gaagcttcat	tttacctatt	taatgctacc	aagagaagag	tatttttcag	300
	aaatataaag	attttaatac	ctgccacatg	gaaagcta	aatgagca	aaataaaaca	360
10	agaatcatat	gaaaaggcaa	atgtcatagt	gactgactgg	tatggggcac	atggagatga	420
	tccatacacc	ctacaataca	gagggtgtgg	aaaagaggga	aaatacattc	atttcacacc	480
	taatttccta	ctgaatgata	acttaacagc	tggctacgga	tcacgaggcc	gagtgtttgt	540
	ccatgaatgg	gcccacctcc	gttgggggtg	gttcgatgag	tataacaatg	acaaaccttc	600
	ctacataaat	gggcaaaatc	aaattaaagt	gacaagggtg	tcattctgac	tcacaggcat	660
15	ttttgtgtgt	gaaaaagggt	cttgccccca	agaaaactgt	attattagta	agcttttttaa	720
	agaaggatgc	acctttatct	acaatagcac	ccaaaatgca	actgcatcaa	taatgttcat	780
	gcaaagttta	ctttctgtgg	ttgaattttg	taatgcaagt	accacaacc	aagaagcacc	840
	aaacctacag	aaccagatgt	gcagctcag	aagtgcattg	gatgtaatca	cagactctgc	900
20	tgactttcac	cacagctttc	ccatgaacgg	gactgagctt	ccacctcttc	ccacattctc	960
	gcttctagag	gctggtgaca	aagtgggtctg	tttagtgctg	gatgtgtcca	gcaagatggc	1020
	agaggctgac	agactccttc	aactacaaca	agccgcagaa	ttttatttga	tgcagattgt	1080
	tgaaattcat	accttcgtgg	gcattgccag	tttcgacagc	aaaggagaga	tcagagccca	1140
25	gctacaccaa	attaacagca	atgatgatcg	aaagttgctg	gtttcatatc	tgcccaccac	1200
	tgtatcagct	aaaaacagaca	tcagcatttg	ttcagggctt	aagaaaggat	ttgaggtggc	1260
	tgaaaaactg	aatggaaaag	cttatggctc	tgtgatgata	ttagtgaacca	gctgagatga	1320
	taagcttctt	ggcaattgct	tacctactgt	gcttagcagt	ggttcaacaa	ctcactccat	1380
	tgcctctggg	tcattctgcag	ccccaaatct	ggagggaatt	tcacgtctta	caggaggttt	1440
30	aaagctcttt	gttccagata	tatcaaaatc	caatagcatg	actgatgctt	tcagtagaat	1500
	ttctctctga	actggagaca	ttttccagca	acatattcag	cttgaaaagta	caggtgaaaa	1560
	tgtcaaacct	caccatcaat	tgaaaaacac	agtgaactgt	gataatactg	tgggcaacga	1620
	cattatgttt	ctagttacgt	ggcaggccag	tggctctctc	gagattatat	tatttgatcc	1680
35	tgatggacga	aaatactaca	caaataattt	tatcaccat	ctaacttttc	ggacagctag	1740
	tctttggatt	ccagggaacag	ctaagccttg	gcactggact	tacacctga	tgtgtttcca	1800
	ccatgcaaaa	ttattgacct	ggaagctgta	aaagttagaag	aggaattgac	ccatcttgg	1860
	acagcacctg	gagaagactt	tgtacagggc	caggctacaa	gctatgaaat	aagaatgagt	1920
	aaaagctctac	agaatatcca	agatgacttt	aaacaatgcta	ttttagttaa	tacatcaaag	1980
40	cgaaaccttc	agcaagctgg	catcagggag	atatttacgt	tctcacccca	aattttccacg	2040
	aatggacctg	aacatcagcc	aaatggagaa	acacatgaaa	gccacagaat	ttatgttgca	2100
	atacgagcaa	tggataggaa	ctccttacag	tctgctgtat	ctaacattgc	ccaggcgcc	2160
	ctgtttatcc	cccccaattc	tgatcctgta	cctgccagag	attatcttat	attgaaagga	2220
45	gttttaacag	caatgggttt	gataggaatc	atttgccctt	ttatagttgt	gacacatcat	2280
	actttaagca	ggaaaaagag	agcagacaag	aaagagaatg	gaacaaaatt	attataaata	2340
	aatatccaaa	gtgtcttcct	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
	aaagggaagg	gtaaagtcgg	accagtgctc	aggaaagttt	gttttattga	ggtggaaaaa	2640
	tagccccaa	cagagaaaag	gagggtaggt	ctgcattata	actgtctgtg	tgaagcaatc	2700
	atttagttac	tttgattaat	ttttcttttc	tcttatctg	tgcagaacag	gttgctctgt	2760
55	tacaactgaa	gatcatgcta	tatttcatat	atgaagcccc	taatgcaaag	ctctttacct	2820
	cttgctattt	tgttatatat	attacagatg	aaatctcact	gctaattgctc	agagatcttt	2880
	tttactgta	agaggttaacc	tttaacaata	tgggtattac	ctttgtctct	tcataccggc	2940
	tttatgacaa	aggtcttattg	aatttatttg	ttgttaagtt	tctactccca	tcaaagcagc	3000
	tttctaagtt	attgccttgg	ttattatgga	tgatagttat	agcccttata	atgccttaac	3060
60	taagggaagaa	aagatgttat	tctgagtttg	ttttaataca	tatatgaaca	tatagtttta	3120
	ttcaattaaa	ccaaagaaga	ggtcagcagg	gagatactaa	cttttgga	tgattagctg	3180
	gctctgtttt	ttgggttaaat	aagagctttt	aatctctctc	ccatcaagag	ttacttacca	3240
	agggcagggg	aaggggggata	ttagaggtcac	aaggaataaa	aaatcatctt	tcactcttaa	3300
65	ttttactcct	tctctctatt	tttttaaaag	attatcgaac	aataaaaatca	tttgcctttt	3360
	tt						3362

ES 2 277 432 T3

<210> 168

<211> 2784

<212> ADN

5 <213> *Homo sapien*

<400> 168

10	tctgcatcca	tattgaaaac	ctgacacaat	gtatgcagca	ggctcagtgt	gagtgaactg	60
	gaggcttctc	tacaacatga	cccaaaggag	cattgcagggt	cctatttgca	acctgaagtt	120
	tgtgactctc	ctgggtgcct	taagttcaga	actcccattc	ctgggagctg	gagtacagct	180
	tcaagacaat	gggtataatg	gattgctcat	tgcaattaat	cctcagggtac	ctgagaatca	240
	gaacctcatc	tcaaacatga	aggaaatgat	aactgaagct	tcattttacc	tatttaatgc	300
15	taccaagaga	agagtatttt	tcagaaatat	aaagatttta	atacctgcca	catggaaaagc	360
	taataataac	agcaaaaata	aacaagaatc	atatgaaaag	gcaaagtgtc	tagtgactga	420
	ctggtatggg	gcacatggag	atgatccata	cacctacaa	tacagagggg	gtggaaaaga	480
	gggaaaatac	attcatttca	cacctaat	cctactgaat	gataacttaa	cagctggcta	540
	cggatcacga	ggccgagtg	ttgtccatga	atgggcccac	ctccgttggg	gtgtgttcca	600
20	tgagtataac	aatgacaaa	ctttctacat	aaatgggcaa	aatcaaatta	aagtgacaag	660
	gtgttcaccc	gacatcacag	gcatttttgt	gtgtgaaaaa	ggcccttggc	cccaagaaaa	720
	ctgtattatt	agtaagcttc	ttaaagaagg	atgcaccttc	atctacaata	gcacccaaaa	780
	tgcaactgca	tcaataatgt	tcatgcaaag	tttatcttct	gtgggttgat	tttgaatgc	840
25	aagtaccac	aaccaagaag	caccaaacc	acagaaccag	atgtgcagcc	tcagaagtgc	900
	atgggatgta	atcacagact	ctgctgacct	tcaccacagc	cttcccata	acgggactga	960
	gcttcaccc	cctcccacat	tctcgcttgt	agaggctggg	gacaaagtgg	tcgttttagt	1020
	gctggatgtg	tccagcaaga	tggcagagcc	tgacagactc	cttcaactac	aacaagccgc	1080
	agaattttat	ttgatgcaga	ttgttgaaat	tcataacctc	gtgggcatcg	ccagtttcga	1140
30	cagcaaaagg	gagatcacag	cccagctaca	ccaaattaac	agcaatgatg	atcgaaagtc	1200
	gctgggttca	tatctgcccc	ccactgtatc	agctaaaaca	gacatcagca	tttgttcagg	1260
	gcttaagaaa	ggattttgag	tgggtgaaaa	actgaatgga	aaagcttatg	gctctgtgat	1320
	gatatttagt	accagcggag	atgataagct	tcttggcaat	tgcttaacca	ctgctgtcag	1380
35	cagtggttca	acaattcact	ccattgcccc	gggttcattc	gcagcccca	atctggagga	1440
	attatcacgt	cttacaggag	gtttaaagt	ctttgttcca	gatatatcaa	actccaatag	1500
	catgattgat	gctttcagta	gaatttcctc	tggaaactgga	gacattttcc	agcaacatat	1560
	tcagcttgaa	agtacagggt	aaaatgtcaa	acctcaccat	caattgaaaa	acacagtga	1620
40	tgtggataat	actgtgggca	acgacactat	gtttctagtt	acgtggcagg	ccagtggtcc	1680
	tcctgagatt	atattatttg	atcctgatgg	acgaaaatac	tacacaaata	attttatcac	1740
	caatctaact	tttcggacag	ctagtctttg	gattccagga	acagctaagc	ctgggcactg	1800
	gacttacacc	ctgaacaata	cccattcttc	tctgcaagcc	ctgaaagtga	cagtgaacctc	1860
	tgcgcctcc	aactcagctg	tgcccccagc	cactgtggaa	gcctttgtgg	aaagagacag	1920
45	cctccatttt	cctcatcctg	tgatgattta	tgccaatgtg	aaacagggat	tttatcccat	1980
	tcttaatgcc	actgtcactg	ccacagttga	gccagagact	ggagatcctg	ttacgctgag	2040
	actccttgat	gatggagcag	gtgctgatgt	tataaaaaat	gatggaattt	actcgaggta	2100
	ttttttctcc	tttgcgtgca	atggtagata	tagcttgaaa	gtgcatgtca	atcactctcc	2160
50	cagcataaag	accccagccc	actctattcc	agggagtcct	gctatgtatg	taccaggtta	2220
	cacagcaaac	ggtaatatcc	agatgaatgc	tccaaggaaa	tcagtaggca	gaaatgagga	2280
	ggagcgaaag	tgggggttta	gccgagtcag	ctcaggaggg	tccttttcag	tgctgggagt	2340
	tccagctggc	ccccaccctg	atgtgtttcc	accatgcaaa	attattgacc	tggaaagctgt	2400
	aaatagaaga	ggaattgacc	ctatcttggg	cagcacctgg	agaagacttc	gatcaggggcc	2460
55	aggctacaag	ctatgaaata	agaatgagta	aaagtctaca	gaatatccaa	gatgacttta	2520
	acaatgctat	tttagtaaat	acatcaaagc	gaaatcctca	gcaagctggc	atcaggagga	2580
	tatttacgtc	ctcaccacca	atttccacga	atggacctga	acatcagcca	aatggagaaa	2640
	cacatgaaag	ccacagaatt	tatgttgcaa	tacgagcaat	ggataggaac	tccttacagt	2700
60	ctgctgtatc	taacattgcc	caggcgcttc	tgttcattcc	ccccaatctc	gacccgtgac	2760
	ctgccagaga	ttatcttata	ttga				2784

<210> 169

<211> 592

65 <212> PRT

<213> *Homo sapien*

ES 2 277 432 T3

<400> 169

	Met	Thr	Gln	Arg	Ser	Ile	Ala	Gly	Pro	Ile	Cys	Asn	Leu	Lys	Phe	Val
	1				5					10					15	
5	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			
10	Pro	Gln	Val	Pro	Glu	Asn	Gln	Asn	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Lys	Glu	Met
			50				55					60				
	Ile	Thr	Glu	Ala	Ser	Phe	Tyr	Leu	Phe	Asn	Ala	Thr	Lys	Arg	Arg	Val
	65					70				75					80	
	Phe	Phe	Arg	Asn	Ile	Lys	Ile	Leu	Ile	Pro	Ala	Thr	Trp	Lys	Ala	Asn
15					85					90					95	
	Asn	Asn	Ser	Lys	Ile	Lys	Gln	Glu	Ser	Tyr	Glu	Lys	Ala	Asn	Val	Ile
				100					105					110		
	Val	Thr	Asp	Trp	Tyr	Gly	Ala	His	Gly	Asp	Asp	Pro	Tyr	Thr	Leu	Gln
20			115					120					125			
	Tyr	Arg	Gly	Cys	Gly	Lys	Glu	Gly	Lys	Tyr	Ile	His	Phe	Thr	Pro	Asn
			130				135					140				
	Phe	Leu	Leu	Asn	Asp	Asn	Leu	Thr	Ala	Gly	Tyr	Gly	Ser	Arg	Gly	Arg
25					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		
30	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				
35	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		
	Thr	His	Asn	Gln	Glu	Ala	Pro	Asn	Leu	Gln	Asn	Gln	Met	Cys	Ser	Leu
40				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
45			290				295					300				
	Val	Glu	Ala	Gly	Asp	Lys	Val	Val	Cys	Leu	Val	Leu	Asp	Val	Ser	Ser
					310					315					320	
	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Asp	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gln	Gln	Ala	Ala	Glu
				325					330					335		
50	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				
55	Ser	Asn	Asp	Asp	Arg	Lys	Leu	Leu	Val	Ser	Tyr	Leu	Pro	Thr	Thr	Val

ES 2 277 432 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 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			
	Thr Trp Gln Ala Ser Gly	Pro Pro Glu Ile Ile Leu	Phe Asp Pro Asp			
	530	535	540			
25	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			

<210> 170

35 <211> 791

<212> PRT

<213> *Homo sapien*

40 <400> 170

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

ES 2 277 432 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	
20		290					295					300					
	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	
	Glu	Val	Val	Glu	Lys	Leu	Asn	Gly	Lys	Ala	Tyr	Gly	Ser	Val	Met	Ile	
35				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	
45	465				470				475						480		
	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	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 2 277 432 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 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
15 705 710 715 720
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
20 740 745 750
Leu Gly Val Pro Ala Gly Pro His Pro Asp Val Phe Pro Pro Cys Lys
755 760 765
Ile Ile Asp Leu Glu Ala Val Asn Arg Arg Gly Ile Asp Pro Ile Leu
25 770 775 780
Asp Ser Thr Trp Arg Arg Leu
785 790

30 <210> 171
<211> 1491
<212> ADN
<213> *Homo sapien*
35
<400> 171

cctcctgcc a gccaagtga gacatgctta cttcccttc accttccttc atgatgtggg 60
aagagtgtg caacccagcc ctagccaacg cgcctgaga gggagtgtgc cgagggcttc 120
40 tgagaagggt tctctcacat ctagaaagaa gcgcttaaga tgtggcagcc cctcttcttc 180
aagtggctct tgtcctgttg ccctgggagt tctcaaattg ctgcagcagc ctccacccag 240
cctgaggatg acatcaatac acagaggaag aagagtcagg aaaagatgag agaagttaca 300
gactctcctg ggcgaccccg agagcttacc attcctcaga cttcttcaca tgggtgctaac 360
45 agatttgctt ctaaaagtaa agctctagag gccgtcaaat tggcaataga agccgggttc 420
caccatattg attctgcaca tgtttacaat aatgaggagc aggttggact ggccatccga 480
agcaagattg cagatggcag tgtgaagaga gaagacatat tctacacttc aaagcttctg 540
agcaattccc atcgaccaga gttggtccga ccagccttgg aaaggtcact gaaaaatcct 600
caattggact atgttgacct ctatcttatt cattttccag tgtctgtaaa gccagggtgag 660
50 gaagtgatcc caaaagatga aaatggaaaa atactatttg acacagtgga tctctgtgcc 720
acatgggagg ccatggagaa gtgtaaagat gcaggattgg ccaagtccat cgggggtgtcc 780
aacttcaacc acaggctgct ggagatgac ctcaacaagc cagggctcaa gtacaagcct 840
gtctgcaacc aggtggaatg tcatccttac tcaaccaga gaaaactgct ggatttctgc 900
55 aagtcaaaag acattgttct ggttgcttat agtgctctgg gatcccatcg agaagaacca 960
tgggtggacc cgaactcccc ggtgctcttg gaggaccag tcttttgtgc cttggcaaaa 1020
aagcacaagc gaacccagc cctgattgcc ctgcgtacc agctgcagcg tgggggtgtg 1080
gtcctggcca agagctacaa tgagcagcgc atcagacaga acgtgcaggt gtttgaattc 1140
60 cagttgactt cagaggagat gaaagccata gatggcctaa acagaaatgt gcgatatattg 1200
accttgata tttttgctgg ccccccctaat tatccatttt ctgatgaata ttaacatgga 1260
gggcattgca tgaggctctgc cagaaggccc tgcgtgtgga tgggtgacaca gaggatggct 1320
ctatgctggg gactggacac atcgccctctg gttaaatctc tctgcttgg cgacttcagt 1380
aagctacagc taagcccatc ggccggaaaa gaaagacaat aattttgttt ttcattctga 1440
65 aaaaattaaa tgctctctcc taaagattct tcacctaaaa aaaaaaaaaa a 1491

ES 2 277 432 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		
	Asn	Thr	Gln	Arg	Lys	Lys	Ser	Gln	Glu	Lys	Met	Arg	Glu	Val	Thr	Asp
15			35					40					45			
	Ser	Pro	Gly	Arg	Pro	Arg	Glu	Leu	Thr	Ile	Pro	Gln	Thr	Ser	Ser	His
		50					55					60				
	Gly	Ala	Asn	Arg	Phe	Val	Pro	Lys	Ser	Lys	Ala	Leu	Glu	Ala	Val	Lys
20	65					70					75					80
	Leu	Ala	Ile	Glu	Ala	Gly	Phe	His	His	Ile	Asp	Ser	Ala	His	Val	Tyr
					85					90					95	
	Asn	Asn	Glu	Glu	Gln	Val	Gly	Leu	Ala	Ile	Arg	Ser	Lys	Ile	Ala	Asp
				100					105					110		
25	Gly	Ser	Val	Lys	Arg	Glu	Asp	Ile	Phe	Tyr	Thr	Ser	Lys	Leu	Trp	Ser
			115					120					125			
	Asn	Ser	His	Arg	Pro	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Ala	Leu	Glu	Arg	Ser	Leu
		130					135					140				
30	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	
	Lys	Ile	Leu	Phe	Asp	Thr	Val	Asp	Leu	Cys	Ala	Thr	Trp	Glu	Ala	Met
35				180					185					190		
	Glu	Lys	Cys	Lys	Asp	Ala	Gly	Leu	Ala	Lys	Ser	Ile	Gly	Val	Ser	Asn
			195					200					205			
	Phe	Asn	His	Arg	Leu	Leu	Glu	Met	Ile	Leu	Asn	Lys	Pro	Gly	Leu	Lys
40		210					215					220				
	Tyr	Lys	Pro	Val	Cys	Asn	Gln	Val	Glu	Cys	His	Pro	Tyr	Phe	Asn	Gln
	225					230					235					240
	Arg	Lys	Leu	Leu	Asp	Phe	Cys	Lys	Ser	Lys	Asp	Ile	Val	Leu	Val	Ala
					245					250					255	
45	Tyr	Ser	Ala	Leu	Gly	Ser	His	Arg	Glu	Glu	Pro	Trp	Val	Asp	Pro	Asn
				260					265					270		
	Ser	Pro	Val	Leu	Leu	Glu	Asp	Pro	Val	Leu	Cys	Ala	Leu	Ala	Lys	Lys
			275					280					285			
50	His	Lys	Arg	Thr	Pro	Ala	Leu	Ile	Ala	Leu	Arg	Tyr	Gln	Leu	Gln	Arg
		290					295					300				
	Gly	Val	Val	Val	Leu	Ala	Lys	Ser	Tyr	Asn	Glu	Gln	Arg	Ile	Arg	Gln
	305					310					315					320
55	Asn	Val	Gln	Val	Phe	Glu	Phe	Gln	Leu	Thr	Ser	Glu	Glu	Met	Lys	Ala
					325					330					335	
	Ile	Asp	Gly	Leu	Asn	Arg	Asn	Val	Arg	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asp	Ile	Phe
				340					345					350		
60	Ala	Gly	Pro	Pro	Asn	Tyr	Pro	Phe	Ser	Asp	Glu	Tyr				
			355					360								

65