

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 129**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)

C12Q 1/6886 (2008.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2019** **E 19214360 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2024** **EP 3667323**

54 Título: **Métodos, composiciones y dispositivos para tratar el cáncer con iludofulvenos**

30 Prioridad:

11.12.2018 US 201862777774 P

24.01.2019 US 201962796409 P

25.11.2019 US 201962940081 P

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

01.04.2025

73 Titular/es:

AF CHEMICAL LLC (100.00%)
6181 Cornerstone Court, Suite 104
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

KELNER, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 010 129 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos, composiciones y dispositivos para tratar el cáncer con iludofulvenos

5 Antecedentes

Las micromatrices de ADN se han usado para medir la expresión génica en muestras de pacientes y para facilitar el diagnóstico de enfermedades. La expresión génica puede revelar la presencia de cáncer en un paciente, además del tipo, estadio y origen del cáncer. La expresión génica puede incluso tener una función en la predicción de la eficacia de los tratamientos contra el cáncer. En las últimas décadas, el National Cancer Institute (NCI) ha ensayado agentes terapéuticos contra el cáncer por su efecto en limitar el crecimiento de 60 líneas celulares de tumor humano. El NCI también ha medido la expresión génica en esas 60 líneas celulares de cáncer usando micromatrices de ADN. Diversos estudios han explorado la relación entre la expresión génica y el efecto terapéutico usando las bases de datos del NCI.

Se han propuesto los iludofulvenos como medicamentos para conjugados de fármaco de afinidad en la patente de Estados Unidos n.º 9 381 178 expedida el 5 de julio de 2016 de M. Kelner titulada Affinity Medicant Conjugates, la patente de Estados Unidos n.º 9 980 926 expedida el 29 de mayo de 2018 de M. Kelner titulada Affinity Medicant Conjugates y la patente de Estados Unidos n.º 10 285 955 expedida el 14 de mayo de 2019 de M. Kelner titulada Affinity Medicant Conjugates.

En la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2018/0100197 A1 se divulgan mediciones de chip de ADN de 60 líneas celulares de cáncer humano (NCI60). La expresión génica en cada línea celular se correlacionó con el crecimiento celular en presencia de irifolveneno.

Kathryn E. Pietsch *et al.*: "Quantification of Acylfulvene- and Illudin S-DNA Adducts in Cells with Variable Bioactivation Capacities", CHEMICAL RESEARCH IN TOXICOLOGY, vol. 26, n.º 1, 18 de enero de 2013 (18-01-2013), páginas 146-155, divulga que el análogo de iludina acilfulveneno depende de la actividad de PTGR1 para la activación en un reactivo citotóxico.

Michael J Kelner *et al.*: "Efficacy of Acylfulvene Illudili Analogues against a Metastatic Lung Carcinoma MV522 Xenograft Nonresponsive to Traditional Anticancer Agents: Retention of Activity against Various mdr Phenotypes and Unusual Cytotoxicity against ERCC2 and ERCC3 DNA Helicase-deficient Cells", CANCER RESEARCH, 1 de noviembre de 1995 (01-11-1995), páginas 4936-4940, divulga células que son deficientes de genes de reparación acoplados transcripcional como ERCC1-ERCC6 son sensible a iludofulveneno en comparación con sus células precursoras.

Nicolaas G.J. Jaspers *et al.*: "Anti-tumour compounds illudin S and Irofulven induce DNA lesions ignored by global repair and exclusively processed by transcription- and replication-coupled repair pathways", DNA REPAIR, vol. 1, n.º 12, 1 de diciembre de 2002 (01-12-2002), páginas 1027-1038, divulga que la supervivencia a iludina de las células depende de NER acoplada a transcripción.

Sumario de la invención

Existe una necesidad continuada de administración de agentes quimioterápicos para los que los tumores no tienen un genotipo resistente al medicamento y que inhiban el crecimiento tumoral, especialmente el crecimiento de tumores sólidos, y que tengan un índice terapéutico adecuado para ser eficaces para tratamiento *in vivo*. Los iludofulvenos de la presente invención han mostrado eficacia en seres humanos y animales para una amplia gama de aplicaciones terapéuticas, incluyendo: cáncer, adenocarcinoma, carcinoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer endometrial y tumores neuroendocrinos. Por ejemplo, las aplicaciones veterinarias y agrícolas pueden incluir el tratamiento del cáncer, adenocarcinoma, carcinoma, cáncer de ovario, cáncer endometrial y tumores neuroendocrinos en animales de corral y/o de compañía. La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

La invención plasma el uso de métodos para detectar la expresión de un biomarcador (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8, tal como la complementación cruzada de reparación por escisión (ERCC), por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21)) en un paciente que tiene cáncer, tal como un paciente humano que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un análogo de iludofulveneno (por ejemplo, un paciente con cáncer de próstata, cáncer de ovario o carcinoma hepatocelular (HCC) que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer, incluyendo radioterapia y/o quimioterapia basada en otros fármacos como se expone en este documento), y para determinar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente con cáncer de próstata, cáncer de ovario o HCC) al tratamiento con un análogo de iludofulveneno. La invención también plasma el uso de métodos de tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita (por ejemplo, un paciente con cáncer de próstata, cáncer de ovario o HCC o una forma resistente al tratamiento del mismo) que incluyen administrar un análogo de iludofulveneno al paciente, en que el paciente es o se ha determinado que es sensible a un análogo de iludofulveneno de acuerdo con los métodos de diagnóstico descritos en este documento. Sin el deseo

- de limitarse a teoría alguna, se cree que la sensibilidad al tratamiento con análogo de iludofulveno en los pacientes puede estar provocado por una deficiencia en un componente de la ruta de reparación acoplada a transcripción (TCR) y la ruta de reparación después de replicación (por ejemplo, ERCC o proteína ligasa RAD18 de ubiquitina E3 (RAD18)), y la sensibilidad a análogos de iludofulveno puede estar provocada por una regulación por incremento o aumento en un producto génico (es decir, proteína, por ejemplo, protooncogén MYC (MYC), y prostaglandina reductasa (PTGR), por ejemplo, PTGR1, y/o PTGR2). Puede utilizarse una transferencia de Southern, una transferencia Northern, micromatriz de ARNm/ARN, matriz de proteínas, secuenciación génica, tinción inmunohistoquímica que requiere muestro adicional de tejido y una lectura por un patólogo competente para identificar la población de pacientes.
- El uso de los métodos de esta invención incluye predecir la sensibilidad de iludofulvenos, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, para un animal que lo necesita. En una realización más, se divulgan composiciones farmacéuticas que contienen iludofulvenos de la presente invención en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En una realización de la presente invención, puede usarse un iludofulveno en un método para abordar células cancerosas con toxicidad reducida para las células normales. En una realización de la presente invención, estos compuestos son para su uso en el tratamiento de tumores en que se expresa un marcador. En diversas realizaciones de la presente invención, se usan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de iludofulveno en un método para el tratamiento de tumores en que se expresa el marcador. En diversas realizaciones de la presente invención, los métodos para el uso de las composiciones farmacéuticas comprenden estos compuestos para su uso para tratar tumores en que se expresa el marcador. En diversas realizaciones de la presente invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son para su uso en el tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades: cáncer, adenocarcinoma, carcinoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer endometrial.
- Específicamente, la invención se refiere a un análogo de iludofulveno para su uso en el tratamiento de un tumor canceroso que expresa un gen PTGR, un gen MYC y uno o más genes TCR en un paciente, en donde dicha expresión comprende:
- (a) expresión aumentada de uno o más genes PTGR en comparación con un gen constitutivo en el tumor canceroso;
 - (b) expresión aumentada del gen MYC en comparación con un gen constitutivo en el tumor canceroso; y
 - (c) expresión disminuida de uno o más genes TCR en comparación con un gen constitutivo.
- Puede seleccionarse uno o más genes TCR del grupo que consiste en uno o más genes ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP. El uno o más genes PTGR pueden seleccionarse del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2. El uno o más genes constitutivos pueden seleccionarse del grupo que consiste en beta actina (ACTB), receptor de transferrina (TFRC) y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD) y ubiquitina.
- El análogo de iludofulveno de la invención puede seleccionarse del grupo que consiste en 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 034, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 043, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 056, 057, 058, 062, 063, 064, 065, 066, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 100, 101, 102, 103, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 159, 164, 165, 175, 176, 177, 178, 179, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 217, 220, 221, 223, 226, 227, 229, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 301, 304, 305, 306, 310, 314, 315, 332, 336, 337, 338, 339, 340, 354, 366 y 367.
- La expresión génica puede medirse por un medio seleccionado del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.
- En la medición de la expresión génica de PTRG, MYC o TCR, los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico pueden seleccionarse del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899, SEQ ID NO: 900-902.
- La expresión aumentada de PTGR o MYC puede referirse al ARN mensajero y/o producto génico (proteína) aumentado de uno o más genes PTGR o el gen MYC aumentado por encima de un nivel basal de un gen constitutivo en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas en el tumor canceroso y en donde dicha

expresión aumentada comprende ARN mensajero y/o producto génico (proteína) de uno o más genes TCR disminuido por debajo de un nivel basal de un gen constitutivo en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas.

5 La invención se refiere además a un análogo de iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método comprende:

10 (a) determinar, a partir de una muestra de ensayo de un paciente, una primera relación relativa de expresión del uno o más genes PTGR en comparación con al menos uno del uno o más genes constitutivos y determinar una segunda relación relativa de expresión de un gen MYC en comparación con al menos uno del uno o más genes constitutivos; y

15 (b) determinar una tercera relación relativa de expresión de uno o más genes TCR en comparación con al menos uno del uno o más genes constitutivos; en donde el paciente se trata con el análogo de iludofulveno si la primera relación relativa de expresión es elevada y la tercera relación relativa de expresión es deficiente y la segunda relación relativa es elevada y la tercera relación relativa de expresión es deficiente.

20 Opcionalmente, el uno o más genes TCR pueden seleccionarse del grupo que consiste en uno o más genes ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP. Además, el uno o más genes PTGR puede seleccionarse del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

25 La relación de expresión génica puede medirse por un medio seleccionado del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

30 Los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico de PTGR, MYC o TCT pueden seleccionarse del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899, SEQ ID NO: 900-902.

El análogo de iludofulveno puede usarse en una cantidad eficaz, que puede administrarse en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.

35 El análogo de iludofulveno puede seleccionarse del grupo que consiste en 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 034, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 043, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 056, 057, 058, 062, 063, 064, 065, 066, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 100, 101, 102, 103, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 159, 164, 165, 175, 176, 177, 178, 179, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 217, 220, 221, 223, 226, 227, 229, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 301, 304, 305, 306, 310, 314, 315, 332, 336, 337, 338, 339, 340, 354, 366 y 367.

Breve descripción de los dibujos

50 Esta invención se describe con respecto a realizaciones específicas de la misma. Pueden apreciarse rasgos característicos adicionales a partir de las figuras, en que:

la figura 1 muestra la regresión tumoral producida por la administración de un análogo de iludofulveno 002, de acuerdo con una realización de la invención;

55 la figura 2 muestra que la expresión de MYC provoca que las células cancerosas se vuelvan sensibles al iludofulveno (análogo 002), de acuerdo con una realización de la invención;

60 la figura 3 muestra una comparación del recuento celular (%) como una función de la concentración de análogo de iludofulveno 002 para dos tipos de células (NIH₃T3 MYC+ y NIH₃T3 MYC-nulo), de acuerdo con una realización de la invención;

la figura 4A muestra que la expresión de MYC provoca que las células se vuelvan sensible al análogo de iludofulveno 002, de acuerdo con una realización de la invención;

65 la figura 4B muestra que la expresión de MYC no es sensible a mitramicina;

la figura 4C muestra que la expresión de MYC no es sensible a mitomicina C; y

la figura 4D muestra que la expresión de MYC no es sensible a topotecán.

5 Descripción detallada de la invención

La expresión "regulado por incremento" significa que el ARN mensajero y/o el producto génico (proteína) está aumentado por encima del nivel basal de un gen constitutivo en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas, que corresponde a una confianza del noventa (90) por ciento suponiendo una distribución normal.

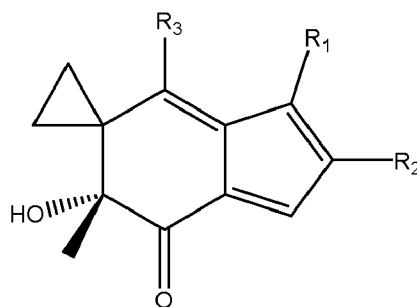
La expresión "expresión aumentada" significa que el ARN mensajero y/o el producto génico (proteína) está aumentado por encima de un nivel basal de un gen constitutivo en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas, que corresponde a una confianza del noventa (90) por ciento suponiendo una distribución normal. La expresión "regulado por disminución" significa que el ARN mensajero y/o el producto génico (proteína) está disminuido por debajo de los niveles basales de un gen constitutivo en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas, que corresponde a una confianza del noventa (90) por ciento suponiendo una distribución normal. La expresión "expresión disminuida" significa que el ARN mensajero y/o el producto génico (proteína) está disminuido por debajo de un nivel basal de un gen constitutivo en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas, que corresponde a una confianza del noventa (90) por ciento suponiendo una distribución normal. Con respecto a la regulación por incremento y/o la regulación por disminución, aproximadamente significa más o menos un diez (10) por ciento.

La expresión "no regulado por incremento" significa que el ARN mensajero y/o el producto génico (proteína) están dentro del intervalo normal del nivel basal de un gen constitutivo. Un nivel de expresión basal es el nivel de expresión de un ARNm o una proteína en circunstancias normales. La expresión "determinar si un tumor canceroso es sensible a un análogo de iludofulveno" significa que el gen indicado está regulado por incremento o regulado por disminución según se especifique. La expresión "usando una técnica seleccionada" significa una técnica seleccionada del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

La expresión "determinar la regulación de la expresión de un gen PTGR" significa sondear el nivel de expresión del gen PTGR en la muestra (de tejido) usando una técnica seleccionada. La expresión "determinar la regulación de la expresión de un gen MYC" significa sondear el nivel de expresión del gen MYC en la muestra (de tejido) usando una técnica seleccionada. La expresión "determinar la regulación de la expresión de un gen TCR" significa sondear el nivel de expresión del gen TCR en la muestra (de tejido) usando una técnica seleccionada. La expresión "determinar la regulación de la expresión de un gen constitutivo" significa sondear el nivel de expresión del gen constitutivo en la muestra (de tejido) usando una técnica seleccionada. La expresión "determinar una relación relativa de expresión de un gen que es elevada" significa calcular que la regulación determinada del gen es 1,9 desviaciones típicas por encima de la regulación determinada de un gen constitutivo. La expresión "determinar una relación relativa de expresión de un gen que es deficiente" significa calcular que la regulación determinada del gen es 1,9 desviaciones típicas por debajo de la regulación determinada de un gen constitutivo.

La expresión "otros fármacos" significa docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona, estramustina, prednisona, carboplatino, bevacizumab, paclitaxel, gemcitabina, doxorubicina, topotecán, etopósido, tamoxifeno, letrozol, sorafenib, fluorouracilo, capecitabina, oxaliplatino, interferón-alfa, 5-fluorouracilo (5-FU), un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC), ipilimumab, bortezomib, carfilzomib, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, dexametasona, ciclofosfamida, vincristina, melfalán, tegafur, irinotecán, cetuximab, leucovorina, SN-38, everólimus, temsirálimus, bleomicina, lomustina, depsipéptido, erlotinib, cisplatino, busulfán, epirubicina, trióxido arsénico, bendamustina, fulvestrant, tenipósido, adriamicina, decitabina, estramustina, azaguanina, aclarrubicina, mitomicina, paclitaxel, taxotere, APO010, ara-c, metilprednisolona, metotrexato, metil-gag, belinostat, idarrubicina, IL4-PR₃8, ácido valproico, ácido holo-trans retinoico (ATRA), Cytosan, ácido hidroxámico suberoilánilida, Leukeran, fludarabina, vinblastina, dacarbazina, hidroxiurea, tegafur, daunorubicina, mecloretamina, estreptozocina, carmustina, mercaptopurina, dactinomina, tretinoína, ifosfamida, floxuridina, tioguanina, PSC 833, Herceptin, celecoxib, iressa, anastrozol y rituximab.

"Acilfulveno" significa un subgrupo de iludofulveno con la siguiente fórmula molecular estructural:

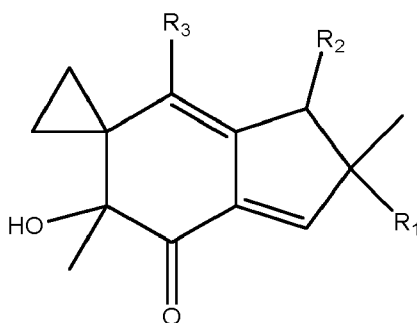


donde R_1 , R_2 , R_3 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , son como se exponen en la fórmula P1, que se da en este documento.

- 5 "Fórmula P1" significa que R_1 representa -H, $-\text{CR}_9\text{R}_8\text{OH}$, $-\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{OH}$, $-\text{CHR}_{10}\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{OH}$, $-\text{CR}_9\text{R}_8\text{OH}$, $-\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{OH}$, $-\text{CHR}_{10}\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CR}_9\text{R}_8\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{CR}_9\text{R}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHR}_9\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{CHR}_9\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{CR}_8=\text{CH}_2$, $-\text{CHR}_8\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CR}_8=\text{CHR}_9$, $-\text{CHR}_8\text{CR}_9=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CR}_9=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CR}_9=\text{CH}_2$, $-\text{CR}_8=\text{CR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CHR}_8\text{CH}=\text{CR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CH}=\text{CHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CH}=\text{CHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CR}_8\text{Cl}_2$, $-\text{CR}_8\text{Br}_2$, $-\text{CR}_8\text{I}_2$, $-\text{CR}_8\text{F}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHR}_8\text{Cl}$, $-\text{CR}_8\text{R}_9\text{Cl}$, $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Cl}$, $-\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Cl}$, $-\text{CHR}_8\text{Br}$, $-\text{CR}_8\text{R}_9\text{Br}$, $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Br}$, $-\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Br}$, $-\text{CHR}_8\text{I}$, $-\text{CR}_8\text{R}_9\text{I}$, $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{R}_9\text{Br}$, $-\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{I}$, $-\text{CR}_8\text{R}_9\text{NH}_2$, $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{NH}_2$, $-\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{NH}_2$, $-\text{CR}_9\text{R}_{10}\text{NHR}_8$, $-\text{CHR}_9\text{CHR}_{10}\text{NHR}_8$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{CHR}_{10}\text{NHR}_8$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{CHR}_{10}\text{NHR}_8$, $-\text{CHR}_9\text{NHR}_8\text{R}_{10}$, $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NHR}_8\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{NHR}_{10}\text{R}_8$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_8$, $-\text{CR}_9\text{R}_8\text{OR}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8\text{R}_9\text{OR}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8\text{R}_9\text{OR}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8\text{R}_9\text{OR}_{10}$, $-\text{CHR}_8\text{OC}(=\text{O})\text{CHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{OC}(=\text{O})\text{CHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{OC}(=\text{O})\text{CHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CHR}_8(=\text{O})\text{OCHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CHR}_8(=\text{O})\text{OCHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_8(=\text{O})\text{OCHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8(=\text{O})\text{OCHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{C}=\text{CR}_9\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{R}_{12}\text{C}=\text{CR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{R}_{12}\text{C}=\text{CR}_9\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{C}=\text{CR}_9\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{CHR}_8\text{CH}_2$, $-\text{CHR}_8\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCR}_8\text{R}_9\text{R}_{10}$, $-\text{OCH}_2\text{CR}_8\text{R}_9\text{R}_{10}$, $-\text{OCR}_9\text{R}_8\text{CHR}_{10}$, $-\text{OCHR}_8\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCHR}_8\text{CHR}_9\text{CH}_3$, $-\text{NR}_8\text{CH}_3$, $-\text{NR}_8\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NR}_9\text{CHR}_8\text{CH}_3$, $-\text{NR}_9\text{CHR}_8\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OR}_8$, $-\text{OCHR}_8\text{OR}_9$, $-\text{OCHR}_8\text{CH}_2\text{OR}_9$, $-\text{OCHR}_8\text{CHR}_9\text{OR}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{OCHR}_8\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{CR}_8(=\text{N})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{H}$, $-\text{CR}_8(=\text{N})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OH}$, $-\text{CR}_8(=\text{N})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{R}_9$, $-\text{CR}_8(=\text{N})\text{OR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OR}_9$, $-\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9$, $-\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)(=\text{N})\text{NR}_9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)(=\text{N})\text{NR}_9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)(=\text{N})\text{NR}_9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)(=\text{N})\text{NR}_9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{OS}(\text{O}_2)\text{NH}_2$, $-\text{R}_{12}\text{NHS}(\text{O}_2)\text{NH}_2$, $-\text{R}_{12}\text{OS}(\text{O}_2)\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{R}_{12}\text{NHS}(\text{O}_2)\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{OH})\text{C}(=\text{S})\text{NHOH}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NHOR}_9$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{S})\text{NHOR}_9$, $-\text{R}_{12}\text{OS}(\text{O}_2)\text{NHOH}$, $-\text{R}_{12}\text{NHS}(\text{O}_2)\text{NHOH}$, $-\text{R}_{12}\text{OS}(\text{O}_2)\text{NHOR}_9$, $-\text{R}_{12}\text{OS}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}_8)\text{OR}_9$, $-\text{R}_{12}\text{NR}_8\text{S}(\text{O}_2)\text{NHOR}_9$, $-\text{CR}_9(=\text{N})\text{OR}_8$, $-\text{NH}(\text{OR}_8)$, $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NHR}_8$, $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_8$, $-\text{NR}_{10}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{N}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9$, $-\text{NR}_8(\text{R}_9)\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NR}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_8$, $-\text{N}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{S})\text{R}_9$, $-\text{O}(\text{S}(=\text{O})_2)\text{R}_8$, $-\text{R}_9\text{O}(\text{S}(=\text{O})_2)\text{R}_8$, $-\text{NR}_{10}(\text{R}_9)\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}_8$, $-\text{NR}_9(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NR}_9(\text{C}=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{NR}_9\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{NR}_9(\text{C}=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{R}_9)\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}_8$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{R}_9)(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{R}_9)(\text{C}=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{R}_9)(\text{C}=\text{O})\text{NR}_8$, $-\text{N}(\text{NR}_{10})\text{R}_8$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{NR}_{10})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{R}_{10})(=\text{N}-\text{N})\text{CR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CHR}_8\text{N}_3$, $-\text{CR}_9\text{R}_8\text{N}_3$, $-\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CHR}_8\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{N}_3$, $-\text{C}(\text{R}_8)=\text{N}-\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)=\text{N}-\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)=\text{N}-\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)=\text{N}-\text{R}_9$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$; y R_2 y R_3 cada uno independientemente representa -H, -OH, -CH₃, -OCH₃, -C(=O)CH₃, -OC(=O)CH₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)CH₂CH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CHC(CH₃)₃, -CH₂OH, -NH₂, -CH₂NH₂, -N₃, y alquilo(C₁-C₄); donde R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} cada uno independientemente representa -H, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH=CH₂, -C(H)=O, -CH₂C(H)=O, -CH₂CH₂C(H)=O, -CH(CH₃)CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)CH₃, -CHC(CH₃)₂CH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)CH₂CH₃, -C(=O)NH₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -C(H)(OH)C(H₂)(OH), -OCH₃, -OC(CH₃)₃, -OCH₂CH₃, -OC(CH₃)₂, -CO₂H, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -OC(=O)CH₃, -OC(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)OCH₃, -OC(=O)OCH₂CH₃, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂(CH₃)₂, -CHC(CH₃)₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -Cl, -Br, -I, -F, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂F, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHI₂,

-CHF₂, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CF₃, -NH₂, -CH₂NH₂, -NH(OH), -CH₂N(OH), -NH(OCH₃), -N(OCH₂CH₃), -CH₂NH(OCH₃), -CH₂N(OCH₂CH₃), -N₃, -CH₂N₃, -CH₂CH₂N₃, -CH=NH, -CH=NOH, -CH=NOCH₃, -SH, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -NO₂, -CN, anillo ciclopropano, anillo ciclobutano saturado o insaturado, anillo ciclopentano saturado o insaturado, anillo ciclohexano saturado o insaturado, anillo benceno, anillo fenólico, anillo xileno, uno o más aminoácidos, y alquilo(C₁-C₄), y donde R₁₂ representa -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -C(CH₃)CH₂-, -CH=CH-, -O-, -S-, -O(C=O)-, -(C=O)O-, -NH-, -N(R₈)-, -N(OH)-, -CH₂O-, -O-CH₂-, -CH₂CH₂O-, -O-CH₂CH₂-, -S(=O)-, -(S=O)₂-, -NH(S=O)₂-, -N(OH)S(=O)₂-, -S(=O)₂NH-, -S(=O)₂N(OH)-, -NHS(=O)₂-, -N(OH)S(=O)₂-, -CH₂NH-, -CH₂N(R₈)-, -CH₂N(OH)-, -NHCH₂-, -N(R₈)CH₂-, -N(OH)CH₂-, -OC(C=O)O-, -OC(=O)NR₈-, -NR₈C(=O)O-.

- 10 Una "iludina", que incluye iludina M (donde R₁ y R₃ son CH₃, y R₂ es OH), iludina S (donde R₁ es CH₂OH, R₂ es OH y R₃ es CH₃) y sin-iludinas (que incluyen un derivado cíclico de iludina (donde R₂ es el sitio de derivatización) o un derivado alquílico de iludina (donde R₁ es el sitio de derivatización) significa un subgrupo de iludofulveno con la siguiente fórmula molecular estructural:



donde R₁, R₂, R₃ son como se exponen en la fórmula P2, que se da en este documento. "Fórmula P2" significa que R₁, R₂, y R₃ cada uno independientemente representa -H, -OH, -CH₃, -OCH₃, -C(=O)CH₃, -OC(=O)CH₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)CH₂CH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CHC(CH₃)₃, -CH₂OH, -NH₂, NHOH, -CH₂NH₂, -CH₂NHOH, -N₃ y alquilo(C₁-C₄).

Las sin-iludinas son derivados semisintéticos de iludinas. Los acilfulvenos son también derivados semisintéticos de iludinas. Las sin-iludinas y acilfulvenos se han modificado cada uno químicamente en sitios seleccionados para permitir su uso como medicamentos. Las modificaciones en las sin-iludinas no alteran ninguno de los anillos cíclicos (ciclopropano, ciclopentano, ciclohexano) de la estructura química de iludina básica. Las modificaciones de acilfulvenos difieren de las sin-iludinas en que se ha creado un doble enlace adicional (un enlace insaturado) en el anillo de 5 miembros (ciclopentano). La tabla 14 es una lista de nombre de la IUPAC del análogo de iludofulveno de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

Durante el tratamiento del cáncer, a menudo se pierde tiempo crucial debido a una estrategia de ensayo y error para hallar el tratamiento eficaz. Además, las células cancerosas a menudo desarrollan resistencia a un tratamiento previamente eficaz. En dichas situaciones, el desenlace clínico del paciente puede mejorarse enormemente mediante detección temprana de dicha resistencia. Por tanto, existe una necesidad en la técnica de métodos y dispositivos que pueda predecir la sensibilidad de los pacientes con cáncer a un tratamiento médico.

Tipos ejemplares de cáncer que pueden diagnosticarse o tratarse con los métodos incluyen, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de ovario (por ejemplo, adenocarcinoma de ovario o carcinoma embrionario), cáncer de hígado (por ejemplo, HCC o hepatoma), mieloma (por ejemplo, mieloma múltiple), cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon y cáncer rectal), leucemia (por ejemplo, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, eritroleucemia aguda y leucemia crónica), síndrome mielodisplásico, linfoma (por ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma periférico de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, macroglobulinemia de Waldenström y linfoma linfocítico), cáncer cervicouterino, cáncer esofágico, melanoma, glioma (por ejemplo, oligodendroglioma), cáncer pancreático (por ejemplo, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma hepatoide, carcinoma mucinoso, carcinoma de células de los islotes y carcinoma neuroendocrino pancreático), tumor estromal gastrointestinal, sarcoma (por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, leiomiomasarcoma, sarcoma de Ewing y rhabdoidesarcoma), cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma medular), cáncer ER-positivo, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello), cáncer pulmonar (por ejemplo, carcinoma pulmonar no microcítico, carcinoma de células grandes, broncogénico y adenocarcinoma papilar), cáncer metastásico, cáncer de la cavidad bucal, cáncer uterino, cáncer testicular (por ejemplo, seminoma y carcinoma embrionario), cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma escamocelular y carcinoma basocelular), cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar y carcinoma medular), cáncer cerebral (por ejemplo, astrocitoma y craneofaringioma), cáncer de estómago, cáncer intraepitelial, cáncer de huesos, cáncer del conducto

biliar, cáncer de ojo, cáncer de laringe, cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales y tumor de Wilms), cáncer gástrico, blastoma (por ejemplo, nefroblastoma, meduloblastoma, hemangioblastoma, neuroblastoma y retinoblastoma), policitemia vera, cordoma, sinovioma, mesotelioma, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, cistadenocarcinoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, carcinoma epitelial, ependimoma, pinealoma, neuroma acústico, schwannoma, meningioma, adenoma de la pituitaria, tumor de la vaina de los nervios, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer del pene, cáncer de la uretra, melanoma cutáneo o intraocular, un tumor ginecológico, tumores sólidos de la infancia, o neoplasias del sistema nervioso central. Por ejemplo, el cáncer puede ser un tumor sólido o un cáncer hemático.

En un primer aspecto se divulga un método para detectar la expresión de un biomarcador (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8, tales como ERCC2 (SEQ ID NO: 21)) en un paciente que tiene cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de ovario o HCC), tal como un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno (por ejemplo, un paciente con cáncer de próstata, cáncer de ovario o HCC que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno). El método incluye (a) poner en contacto una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor) del paciente, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz) que incluye: i) una o más moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con los nucleótidos de uno o más biomarcadores de sensibilidad seleccionados de los biomarcadores de las tablas 1-8 (por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21)); y (b) detectar un nivel de expresión de uno o más de los biomarcadores de sensibilidad al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR). La expresión del uno o más biomarcadores puede detectarse al determinar el nivel de un ARN mensajero (ARNm) transcrito a partir de una molécula de ácido nucleico correspondiente a un gen del biomarcador (por ejemplo, un ARNm expresado a partir de ERCC2 (SEQ ID NO: 21)) o un ADN complementario (ADNc) del mismo.

En un segundo aspecto se divulga un método de determinación de la sensibilidad de un paciente que tiene cáncer (por ejemplo, uno de los cánceres indicados anteriormente, tal como cáncer de próstata, cáncer de ovario o HCC) a un iludofulveno. En particular, el paciente puede tener un cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno, tal como cáncer de próstata, cáncer de ovario o HCC que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno. El método incluye a) poner en contacto una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor) del paciente, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz o un dispositivo para realizar una reacción de qRT-PCR) que incluye: i) una o más moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con los nucleótidos de uno o más biomarcadores de sensibilidad seleccionados de los biomarcadores de las tablas 1-8 (por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21)); y b) medir la hibridación, o un producto de amplificación resultante de la hibridación, entre la una o más moléculas de ácido nucleico del paciente y las moléculas de ácido nucleico monocatenarias del dispositivo para detectar un nivel de expresión de uno o más de los biomarcadores de sensibilidad. Se determina que el paciente es sensible a un iludofulveno si: i) el nivel de expresión de los biomarcadores de sensibilidad es sustancialmente similar al nivel de expresión de los biomarcadores de sensibilidad (por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21)) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible a un iludofulveno.

El método del segundo aspecto puede incluir además el uso para administrar un iludofulveno al paciente si: i) el nivel de expresión de los biomarcadores de sensibilidad (por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21)) es sustancialmente similar al nivel de expresión de los biomarcadores de sensibilidad en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible a un iludofulveno. El método puede incluir además el uso para administrar uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno al paciente si: i) el nivel de expresión de los biomarcadores de sensibilidad (por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21)) es sustancialmente distinto al nivel de expresión de los biomarcadores de sensibilidad en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible a un iludofulveno.

En particular, el uno o más de los tratamientos contra el cáncer incluyen cirugía, radiación o un agente terapéutico, tal como otros fármacos como se expone en este documento.

La invención también plasma un método para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita (por ejemplo, uno de los cánceres indicados anteriormente, tal como cáncer de próstata, cáncer de ovario o HCC), que incluye administrar un iludofulveno al paciente, en que se ha determinado que el paciente es sensible a un iludofulveno de acuerdo con el método del primer o segundo aspecto de la invención. En particular, el paciente puede tener un cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14 (por ejemplo, un paciente con cáncer de próstata, cáncer de ovario o HCC que es resistente a uno o más de los tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno).

Un aspecto adicional de la invención plasma un análogo de iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente que tiene cáncer (por ejemplo, uno de los cánceres indicados anteriormente, tal como cáncer de próstata, cáncer de ovario o HCC). En particular, el paciente puede tener un cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer que se usan distintos de un análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14 (por ejemplo, un paciente con cáncer de próstata, cáncer de ovario o HCC que es resistente a uno o más de los tratamientos contra el

cáncer distintos de un iludofulveno). Se divulga que el método incluye a) poner en contacto una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor) del paciente, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz o un dispositivo para realizar una reacción de qRT-PCR) que incluye: i) una o más moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con los nucleótidos de uno o más biomarcadores de sensibilidad seleccionados de los biomarcadores de las tablas 1-8 (por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21)); y b) medir la hibridación, o un producto de amplificación resultante de la hibridación, entre la una o más moléculas de ácido nucleico del paciente y las moléculas de ácido nucleico monocatenarias del dispositivo para detectar un nivel de expresión de uno o más de los biomarcadores de sensibilidad y c) administrar un análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14 al paciente si: i) el nivel de expresión de los biomarcadores de sensibilidad es sustancialmente similar al nivel de expresión de los biomarcadores de sensibilidad en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible a un iludofulveno.

El uso del método del aspecto adicional de la invención puede incluir además administrar uno o más tratamientos adicionales (por ejemplo, cirugía, radiación o un agente terapéutico) al paciente antes de, simultáneamente con o después de la administración de un análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14. En particular, el agente terapéutico puede seleccionarse del grupo que consiste en otros fármacos como se expone en este documento. El agente terapéutico puede administrarse por vía parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, transdérmica, intradérmica, intraarterial, intracraneal, subcutánea, intraorbitaria, intraventricular, intramedular, intraperitoneal o intranasal), enteral o tópica.

En el segundo aspecto de la divulgación o el aspecto adicional de la invención, un iludofulveno puede administrarse por vía parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, transdérmica, intradérmica, intraarterial, intracraneal, subcutánea, intraorbitaria, intraventricular, intramedular, intraperitoneal o intranasal), enteral o tópica. Preferiblemente, un iludofulveno se administra por inyección intravenosa. Un análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14 puede administrarse al paciente dos o más veces, tal como una o más veces al día, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente (por ejemplo, una o más veces a la semana durante dos semanas o más). Además, una segunda dosis de un análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14 puede administrarse al paciente dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o cinco semanas después de la administración de una dosis previa de un iludofulveno. En particular, un análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14 se administra en una pauta de tratamiento de 3 semanas en que el análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14 se administra en el día 1 y el día 8. La pauta de tratamiento puede repetirse de dos a veinte veces o más, según lo necesario.

En particular, un análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14 puede administrarse al paciente a una dosis de aproximadamente 0,05 mg/kg a 6 mg/kg, tal como una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg a 1 mg/kg. Por ejemplo, un iludofulveno puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0,15 mg/kg, 0,20 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,30 mg/kg, 0,35 mg/kg, 0,40 mg/kg, 0,45 mg/kg, 0,55 mg/kg, 0,60 mg/kg, 0,65 mg/kg, 0,70 mg/kg, 0,75 mg/kg, 0,80 mg/kg, 0,85 mg/kg, 0,90 mg/kg o 0,95 mg/kg. Un iludofulveno puede administrarse al paciente en una pauta de tratamiento al menos una vez a la semana durante al menos dos semanas y/o en el día 1 y el día 8 de una pauta de tratamiento de 3 semanas, en que la pauta de tratamiento se produce una o más veces (por ejemplo, la pauta de tratamiento se repite de dos a veinte veces). En particular, un iludofulveno se administra al paciente a una dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg a 1 mg/kg, tal como una dosis de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 0,6 mg/kg (por ejemplo, una dosis de aproximadamente 0,45 mg/kg). Esta dosificación de un iludofulveno puede administrarse en una pauta de tratamiento de 3 semanas, en que un iludofulveno se administra en el día 1 y el día 8.

En el segundo aspecto de la divulgación o el aspecto adicional de la invención, la etapa de contacto (a) y la etapa de medición (b) pueden producirse antes de, simultáneamente con o después de la administración de un análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14 al paciente. Además, la etapa de contacto (a) y la etapa de medición (b) pueden producirse dos o más veces, por ejemplo, durante el tratamiento con un iludofulveno. Por ejemplo, la etapa de contacto (a) y la etapa de medición (b) pueden producirse dos o más veces para evaluar la sensibilidad continuada del paciente al análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14.

En cualquiera de los aspectos anteriores de la divulgación o la invención, el dispositivo puede incluir al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez o más moléculas de ácido nucleico monocatenario que pueden hibridar específicamente con los nucleótidos de uno o más biomarcadores de sensibilidad seleccionados de los biomarcadores de las tablas 1-8 (por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21)). Cualquiera de estos aspectos puede usarse individualmente o en cualquier combinación con otros aspectos. En particular, una o más de las moléculas de ácido nucleico monocatenarias del dispositivo tienen una longitud en el intervalo de 10 a 100 nucleótidos de longitud (por ejemplo, una longitud en el intervalo de 20 a 60 nucleótidos).

En cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, el método puede incluir convertir el nivel de expresión de uno o más de los biomarcadores de sensibilidad (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8, tal como ERCC2 (SEQ ID NO: 21)) en una puntuación media, en que la puntuación media indica la sensibilidad del paciente a un análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14. En particular, la puntuación media y/o la puntuación de diferencia por encima de un valor de corte indica que el paciente es sensible a un iludofulveno, tal como si el valor de corte está por encima de un valor numérico específico.

En cualquiera de los aspectos anteriores de la invención, el biomarcador de sensibilidad puede seleccionarse de uno o más de los “genes sensibles seleccionados”, donde los genes sensibles seleccionados significa “ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14), USP7 (SEQ ID NO: 15-16), UVSSA (SEQ ID NO: 17-18), ERCC3 (SEQ ID NO: 19-20), ERCC2 (SEQ ID NO: 21-22), ERCC4 (SEQ ID NO: 23-24), ERCC5 (SEQ ID NO: 25-26), XPA (SEQ ID NO: 27-28), RAD18 (SEQ ID NO: 29-30), ERCC6L (SEQ ID NO: 31-32), ERCC6L2 (SEQ ID NO: 33-34), MYC (SEQ ID NO: 222-223), ERCC1 (SEQ ID NO: 236-237), PTGR1 (SEQ ID NO: 249-250) y/o PTGR2 (SEQ ID NO: 262-263)”.

Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2) y ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4) y GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6) y GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8) y GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10) y GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12) y GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14), USP7 (SEQ ID NO: 15-16) y UVSSA (SEQ ID NO: 17-18). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14), USP7 (SEQ ID NO: 15-16), UVSSA (SEQ ID NO: 17-18) y ERCC3 (SEQ ID NO: 19-20). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14), USP7 (SEQ ID NO: 15-16), UVSSA (SEQ ID NO: 17-18), ERCC3 (SEQ ID NO: 19-20) y ERCC2 (SEQ ID NO: 21-22). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14), USP7 (SEQ ID NO: 15-16), UVSSA (SEQ ID NO: 17-18), ERCC3 (SEQ ID NO: 19-20), ERCC2 (SEQ ID NO: 21-22), ERCC4 (SEQ ID NO: 23-24) y ERCC5 (SEQ ID NO: 25-26). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14), USP7 (SEQ ID NO: 15-16), UVSSA (SEQ ID NO: 17-18), ERCC3 (SEQ ID NO: 19-20), ERCC2 (SEQ ID NO: 21-22), ERCC4 (SEQ ID NO: 23-24), ERCC5 (SEQ ID NO: 25-26) y XPA (SEQ ID NO: 27-28). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14), USP7 (SEQ ID NO: 15-16), UVSSA (SEQ ID NO: 17-18), ERCC3 (SEQ ID NO: 19-20), ERCC2 (SEQ ID NO: 21-22), ERCC4 (SEQ ID NO: 23-24), ERCC5 (SEQ ID NO: 25-26), XPA (SEQ ID NO: 27-28) y RAD18 (SEQ ID NO: 29-30). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14), USP7 (SEQ ID NO: 15-16), UVSSA (SEQ ID NO: 17-18), ERCC3 (SEQ ID NO: 19-20), ERCC2 (SEQ ID NO: 21-22), ERCC4 (SEQ ID NO: 23-24), ERCC5 (SEQ ID NO: 25-26), XPA (SEQ ID NO: 27-28), RAD18 (SEQ ID NO: 29-30) y ERCC6L (SEQ ID NO: 31-32). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14), USP7 (SEQ ID NO: 15-16), UVSSA (SEQ ID NO: 17-18), ERCC3 (SEQ ID NO: 19-20), ERCC2 (SEQ ID NO: 21-22), ERCC4 (SEQ ID NO: 23-24), ERCC5 (SEQ ID NO: 25-26), XPA (SEQ ID NO: 27-28), RAD18 (SEQ ID NO: 29-30), ERCC6L (SEQ ID NO: 31-32), ERCC6L2 (SEQ ID NO: 33-34) y/o MYC (SEQ ID NO: 222-223). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14), USP7 (SEQ ID NO: 15-16), UVSSA (SEQ ID NO: 17-18), ERCC3 (SEQ ID NO: 19-20), ERCC2 (SEQ ID NO: 21-22), ERCC4 (SEQ ID NO: 23-24), ERCC5 (SEQ ID NO: 25-26), XPA (SEQ ID NO: 27-28), RAD18 (SEQ ID NO: 29-30), ERCC6L (SEQ ID

NO: 31-32), ERCC6L2 (SEQ ID NO: 33-34), MYC (SEQ ID NO: 222-223) y/o ERCC1 (SEQ ID NO: 236-237). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir ERCC8 (SEQ ID NO: 1-2), ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14), USP7 (SEQ ID NO: 15-16), UVSSA (SEQ ID NO: 17-18), ERCC3 (SEQ ID NO: 19-20), ERCC2 (SEQ ID NO: 21-22), ERCC4 (SEQ ID NO: 23-24), ERCC5 (SEQ ID NO: 25-26), XPA (SEQ ID NO: 27-28), RAD18 (SEQ ID NO: 29-30), ERCC6L (SEQ ID NO: 31-32), ERCC6L2 (SEQ ID NO: 33-34), MYC (SEQ ID NO: 222-223), ERCC1 (SEQ ID NO: 236-237) y/o PTGR1 (SEQ ID NO: 249-250). Por ejemplo, los biomarcadores de sensibilidad pueden incluir los genes sensibles seleccionados.

En cualquiera de los aspectos anteriores de la invención o la divulgación, el dispositivo puede ser una micromatriz, tal como una plataforma basada en ácido desoxirribonucleico (ADN). Como alternativa, el dispositivo puede ser para realizar una reacción de qRT-PCR (por ejemplo, el dispositivo se usa con un sistema para detectar el producto de amplificación, por ejemplo, por fluorescencia o por otro método). Los métodos también pueden utilizar tanto una micromatriz como una qRT-PCR. Por tanto, el nivel de expresión de los biomarcadores de sensibilidad (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8, tales como ERCC2 (SEQ ID NO: 21)) puede medirse usando qRT-PCR (tabla 4). En particular, el nivel de expresión de uno o más de los biomarcadores de sensibilidad se determina detectando el nivel de ARNm transcrito a partir de uno o más genes que codifican uno o más de los biomarcadores de las tablas 1-8.

En cualquiera de los aspectos anteriores de la invención o la divulgación, el cáncer se selecciona de un cáncer de tumor sólido y un cáncer hemático. Por ejemplo, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de ovario, HCC, mieloma múltiple, cáncer de mama, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielógena crónica-fase crónica (CMC), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma cutáneo de linfocitos B grandes (CTCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL), linfoma de Hodgkin, cáncer cervicouterino, carcinoma de células renales (RCC), cáncer esofágico, melanoma, glioma, cáncer pancreático, tumores estromales gastrointestinales (GIST), sarcoma, cáncer de mama positivo al receptor de estrógenos (ERpos), carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC), cáncer de colon, cáncer de vejiga o carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN). En particular, el cáncer es cáncer de próstata, tal como cáncer de próstata que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno. El cáncer también puede ser cáncer de ovario, tal como cáncer de ovario que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno. Como alternativa, el cáncer puede ser HCC, tal como HCC que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno.

En cualquiera de los aspectos anteriores de la invención o la divulgación, el paciente puede presentar recidiva del cáncer (por ejemplo, recidiva de cáncer de próstata, cáncer de ovario o HCC), tal como recidiva después de tratamiento con un agente terapéutico distinto de un iludofulveno. En particular, el paciente puede presentar recidiva del cáncer antes de tratamiento con un iludofulveno. Como alternativa, al paciente puede no habersele administrado un tratamiento para el cáncer.

Métodos descritos

Los niveles de expresión de los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8 en un paciente que tiene cáncer son útiles para predecir la sensibilidad del paciente a un iludofulveno. Puede haberse determinado ya que estos pacientes tienen resistencia a un tratamiento distinto de un iludofulveno, tal como otros fármacos como se expone en este documento.

Un dispositivo, tal como una micromatriz, con una o más sondas oligonucleotídicas monocatenarias que tienen identidad sustancial (por ejemplo, al menos un 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia) con una secuencia que es complementaria o idéntica a la secuencia de ácido nucleico de uno o más biomarcadores mostrados en las tablas 1-8 puede usarse de acuerdo con los métodos descritos en este documento para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer al tratamiento con un iludofulveno. Por ejemplo, las sondas pueden usarse para detectar uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8, tales como ERCC2 (SEQ ID NO: 21) o ERCC3 (SEQ ID NO: 19) en una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor) de un paciente que tiene cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de ovario o carcinoma hepatocelular (HCC)).

Por consiguiente, la invención plasma biomarcadores individuales (por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21) o ERCC3 (SEQ ID NO: 19)) y conjuntos de biomarcadores mostrados en las tablas 1-8 que pueden usarse para determinar la sensibilidad de un paciente con cáncer a un iludofulveno en diversos estadios de progresión de la enfermedad (por ejemplo, pacientes diagnosticados con cáncer o pacientes después de reaparición del cáncer) y en diferentes momentos durante el proceso de tratamiento (por ejemplo, antes de la administración de cualquier tratamiento contra el cáncer, después de la administración de uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno, antes de la administración de un iludofulveno o durante la administración de un iludofulveno). Además, los métodos pueden usarse para determinar la sensibilidad a un iludofulveno de un paciente con cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno, tal como otros fármacos como se expone en este documento.

La divulgación proporciona métodos de determinación para evaluar si un paciente con un cáncer puede ser sensible a tratamiento con iludofulvenos al detectar la magnitud de la expresión de ARNm o la proteína correspondiente

producida a partir de este ARNm, de uno o más de los biomarcadores mostrados en la tabla 6 (por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21) en una muestra biológica (por ejemplo, una biopsia directa de tumor o como alternativa colección de células tumorales en circulación libre en la sangre periférica) obtenida del paciente usando un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz de ADNc/ARNm o matriz de proteínas). La tabla 6 también contiene componentes de la ruta de reparación TCR después de replicación, PTGR1, PTGR2 y Myc. El nivel de expresión de uno o más de estos biomarcadores puede compararse con el nivel de expresión del o los mismos biomarcadores en una célula o tejido que se sabe que es sensible a iludofulvenos en función de un defecto conocido en la ruta de TCR-NER. El paciente puede ser sensible a tratamiento con iludofulveno si el nivel de expresión de uno o más de los biomarcadores (por ejemplo, los genes sensibles seleccionados) es similar al nivel de expresión del biomarcador correspondiente en una célula o tejido que se sabe que es sensible a un análogo de iludofulveno.

La divulgación plasma métodos para identificar biomarcadores (por ejemplo, uno o más de los biomarcadores de las tablas 1-8) para determinar la sensibilidad de un paciente con cáncer a un tratamiento contra el cáncer, tal como un análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14. Dichos métodos pueden implicar, por ejemplo, un algoritmo basado en los valores de inhibición del crecimiento (IC50), inhibición del crecimiento tumoral (ICT) y concentración letal (DL50) obtenidos de un cribado de inhibición del crecimiento canceroso *in vitro* que se realizó usando un tumor obtenido de un paciente que se sometió a tratamiento con un iludofulveno. Además, o como alternativa, puede medirse la expresión de genes asociados con la ruta de TCR-NER en este tumor (por ejemplo, usando una micromatriz (por ejemplo, una matriz Affymetrix HG-U133A o HG-U133_Plus_2)) y puede compararse su expresión con la expresión de un gen de control o constitutivo (por ejemplo, beta actina (ACTB), receptor de transferrina (TFRC), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD) o ubiquitina) para determinar la sensibilidad de un paciente con cáncer a un tratamiento contra el cáncer, tal como un iludofulveno.

La divulgación también plasma métodos de tratamiento de un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de tratamiento que incluye un iludofulveno, al detectar los niveles de expresión de uno o más de los biomarcadores mostrados en la tabla 6 (por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21) en una muestra (por ejemplo, una biopsia directa de tumor o como alternativa una colección de células tumorales en circulación libre en la sangre periférica) obtenidas del paciente y después al administrar un iludofulveno en función de los niveles de expresión de estos biomarcadores. En resumen, a un paciente que tiene cáncer se le puede administrar un iludofulveno si el nivel de expresión de uno o más de los biomarcadores de sensibilidad es similar a los niveles de expresión del biomarcador de sensibilidad en una célula o tejido que se sabe que es sensible a iludofulvenos. Por tanto, los métodos descritos pueden usarse para identificar pacientes con cáncer que puede preverse que responderán a iludofulvenos, tal como pacientes que tienen, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer cervicouterino, carcinoma de células renales (RCC), cáncer esofágico, melanoma, glioma, cáncer pancreático, tumores estomacales gastrointestinales (GIST), sarcoma, cáncer de mama positivo al receptor de estrógenos (ERpos), carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC), cáncer de colon, cáncer de vejiga, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielógena crónica-fase crónica (CMLCP), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) y linfoma de Hodgkin. Como alternativa, a un paciente que tiene cáncer no se le administraría un iludofulveno si los niveles de expresión de sensibilidad de todos los biomarcadores fueran sustancialmente diferentes al nivel de expresión de biomarcadores de sensibilidad en una célula o tejido que se sabe que es sensible a iludofulvenos.

En este documento se divulgan métodos para identificar biomarcadores de sensibilidad a fármacos, detectar la expresión génica de este biomarcador en muestras de paciente con cáncer, determinar la sensibilidad de un paciente con cáncer al tratamiento con un iludofulveno y tratar a pacientes con cáncer con un iludofulveno.

Métodos de determinación de la sensibilidad de un paciente a un iludofulveno.

La divulgación plasma métodos de diagnóstico para la detección y cribado de paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) que puede ser sensible a un análogo de iludofulveno seleccionado de la tabla 14 usando uno o más de los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8 (por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21) o ERCC3 (SEQ ID NO: 19)). Los métodos de la invención pueden usarse para predecir la sensibilidad de un paciente a un iludofulveno y, opcionalmente, tratar al paciente con cáncer durante toda la progresión del cáncer y/o en casos de recidiva (por ejemplo, después de un tratamiento de primera línea, un tratamiento de segunda línea y/o un tratamiento de tercera línea).

La invención proporciona biomarcadores individuales (por ejemplo, ERCC2 (SEQ ID NO: 21) y conjuntos de biomarcadores (por ejemplo, dos o más de los biomarcadores enumerados en las tablas 1-8), cuyos niveles de expresión, detectados en una muestra biológica (por ejemplo, una muestra de tumor, tal como una biopsia) obtenida de un paciente con cáncer (por ejemplo, un ser humano con cáncer), son indicativos de sensibilidad a un análogo de iludofulveno. Los biomarcadores se identificaron usando métodos similares a los descritos previamente en, por ejemplo, W Yang, *et al.* Genomics of drug sensitivity in cancer (GDSC): a resource for therapeutic biomarker discovery in cancer cells. Nucleic Acids Research, 41(D1): D955, 2013.

En particular, se determina un algoritmo basado en los valores de cultivo celular *in vitro* obtenidos (es decir, valores de inhibición del crecimiento (IC50), o la inhibición del crecimiento total (ICT), o la concentración letal (CL50)) de las líneas celulares (por ejemplo, células NCI60) sometidas a tratamiento con un iludofulveno, y la expresión génica en estas mismas líneas celulares (por ejemplo, por análisis de micromatriz, reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR), PCR cuantitativa instantánea (qPCR), o secuenciación de nueva generación). Después de la normalización, los genes con, por ejemplo, un coeficiente de correlación de Pearson mayor de aproximadamente 0,5 o por debajo de aproximadamente -0,5 a uno de los valores de cultivo celular *in vitro* obtenidos, pueden clasificarse como biomarcadores de sensibilidad o resistencia, respectivamente. También puede calcularse un valor de probabilidad o significación para la correlación entre los valores de cultivo celular *in vitro* obtenidos (es decir, valores de inhibición del crecimiento (IC50), o la inhibición del crecimiento total (ICT), o la concentración letal (CL50)) y la expresión normalizada de un gen específico.

En particular, un valor de probabilidad de <0,05 es un valor de corte estadísticamente significativo como se conoce en la técnica para establecer si el nivel de expresión de un gen, por ejemplo, los genes mostrados en las tablas 1-8, se correlacionan con la probabilidad de sensibilidad al tratamiento contra el cáncer, tal como sensibilidad a un iludofulveno. Por tanto, puede usarse un valor de probabilidad de <0,05 para estimar la significación estadística del nivel de expresión de los genes de las tablas 1-8 para predecir la sensibilidad del paciente a tratamiento con un iludofulveno de acuerdo con los métodos descritos en este documento.

Biomarcadores de sensibilidad.

Los niveles de expresión de uno o más biomarcadores de las tablas 1-8 pueden usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno. Una vez determinado que es sensible, el paciente puede tratarse con un iludofulveno. En particular, el biomarcador ERCC8 (SEQ ID NO: 1) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador ERCC8 (SEQ ID NO: 1) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de ERCC8 (SEQ ID NO: 1) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de ERCC8 (SEQ ID NO: 1) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador ERCC8 (SEQ ID NO: 1) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tales como ERCC6 (SEQ ID NO: 3-4), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5-6), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7-8), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9-10), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11-12), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13-14), USP7 (SEQ ID NO: 15-16), UVSSA (SEQ ID NO: 17-18), ERCC3 (SEQ ID NO: 19-20), ERCC2 (SEQ ID NO: 21-22), ERCC4 (SEQ ID NO: 23-24), ERCC5 (SEQ ID NO: 25-26), XPA (SEQ ID NO: 27-28), RAD18 (SEQ ID NO: 29-30), ERCC6L (SEQ ID NO: 31-32), ERCC6L2 (SEQ ID NO: 33-34), MYC (SEQ ID NO: 222-223), ERCC1 (SEQ ID NO: 236-237), PTGR1 (SEQ ID NO: 249-50) y/o PTGR2 (SEQ ID NO: 262-263). El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8. El nivel de expresión del biomarcador ERCC6 (SEQ ID NO: 3) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de ERCC6 (SEQ ID NO: 3) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de ERCC6 (SEQ ID NO: 3) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador ERCC6 (SEQ ID NO: 3) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador GTF2H1 (SEQ ID NO: 5) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador GTF2H1 (SEQ ID NO: 5) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de GTF2H1 (SEQ ID NO: 5) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de GTF2H1 (SEQ ID NO: 5) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador GTF2H1 (SEQ ID NO: 5) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles

seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

- 5 El biomarcador GTF2H2 (SEQ ID NO: 7) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador GTF2H2 (SEQ ID NO: 7) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de GTF2H2 (SEQ ID NO: 7) en la muestra del paciente después
10 puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de GTF2H2 (SEQ ID NO: 7) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador GTF2H2 (SEQ ID NO: 7) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos,
15 tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.
- 20 El biomarcador GTF2H3 (SEQ ID NO: 9) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador GTF2H3 (SEQ ID NO: 9) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de GTF2H3 (SEQ ID NO: 9) en la muestra del paciente después
25 puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de GTF2H3 (SEQ ID NO: 9) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador GTF2H3 (SEQ ID NO: 9) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos,
30 tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.
- 35 El biomarcador GTF2H4 (SEQ ID NO: 11) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador GTF2H4 (SEQ ID NO: 11) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de GTF2H4 (SEQ ID NO: 11) en la muestra del paciente
40 después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de GTF2H4 (SEQ ID NO: 11) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador GTF2H4 (SEQ ID NO: 11) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales
45 (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.
- 50 El biomarcador GTF2H5 (SEQ ID NO: 13) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador GTF2H5 (SEQ ID NO: 13) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de GTF2H5 (SEQ ID NO: 13) en la muestra del paciente
55 después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de GTF2H5 (SEQ ID NO: 13) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador GTF2H5 (SEQ ID NO: 13) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales
60 (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.
- 65 El biomarcador USP7 (SEQ ID NO: 15) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un

iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador USP7 (SEQ ID NO: 15) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de USP7 (SEQ ID NO: 15) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de USP7 (SEQ ID NO: 15) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador USP7 (SEQ ID NO: 15) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador UVSSA (SEQ ID NO: 17) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador UVSSA (SEQ ID NO: 17) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de UVSSA (SEQ ID NO: 17) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de UVSSA (SEQ ID NO: 17) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador UVSSA (SEQ ID NO: 17) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador ERCC3 (SEQ ID NO: 19) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador ERCC3 (SEQ ID NO: 19) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de ERCC3 (SEQ ID NO: 19) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de ERCC3 (SEQ ID NO: 19) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador ERCC3 (SEQ ID NO: 19) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador ERCC2 (SEQ ID NO: 21) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador ERCC2 (SEQ ID NO: 21) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de ERCC2 (SEQ ID NO: 21) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de ERCC2 (SEQ ID NO: 21) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador ERCC2 (SEQ ID NO: 21) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador ERCC4 (SEQ ID NO: 23) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador ERCC4 (SEQ ID NO: 23) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de ERCC4 (SEQ ID NO: 23) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de ERCC4 (SEQ ID NO: 23) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El

biomarcador ERCC4 (SEQ ID NO: 23) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador ERCC5 (SEQ ID NO: 25) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador ERCC5 (SEQ ID NO: 25) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de ERCC5 (SEQ ID NO: 25) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de ERCC5 (SEQ ID NO: 25) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador ERCC5 (SEQ ID NO: 25) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador XPA (SEQ ID NO: 27) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador XPA (SEQ ID NO: 27) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de XPA (SEQ ID NO: 27) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de XPA (SEQ ID NO: 27) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador XPA (SEQ ID NO: 27) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador RAD18 (SEQ ID NO: 29) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador RAD18 (SEQ ID NO: 29) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de RAD18 (SEQ ID NO: 29) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de RAD18 (SEQ ID NO: 29) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador RAD18 (SEQ ID NO: 29) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador ERCC6/L (SEQ ID NO: 31) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador ERCC6/L (SEQ ID NO: 31) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de ERCC6/L (SEQ ID NO: 31) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de ERCC6/L (SEQ ID NO: 31) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador ERCC6/L (SEQ ID NO: 31) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador ERCC6/L2 (SEQ ID NO: 33) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador ERCC6/L2 (SEQ ID NO: 33) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de ERCC6/L2 (SEQ ID NO: 33) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de ERCC6/L2 (SEQ ID NO: 33) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador ERCC6/L2 (SEQ ID NO: 33) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador MYC (SEQ ID NO: 222) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador MYC (SEQ ID NO: 222) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de MYC (SEQ ID NO: 22) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de MYC (SEQ ID NO: 222) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador MYC (SEQ ID NO: 222) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador ERCC1 (SEQ ID NO: 236) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador ERCC1 (SEQ ID NO: 236) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de ERCC1 (SEQ ID NO: 236) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de ERCC1 (SEQ ID NO: 236) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador ERCC1 (SEQ ID NO: 236) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador PTGR1 (SEQ ID NO: 249) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador PTGR1 (SEQ ID NO: 249) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de PTGR1 (SEQ ID NO: 249) en la muestra del paciente después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de PTGR1 (SEQ ID NO: 249) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador PTGR1 (SEQ ID NO: 249) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

El biomarcador PTGR2 (SEQ ID NO: 262) puede usarse para evaluar la sensibilidad de un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente que tiene cáncer que es resistente a uno o más tratamientos contra el cáncer distintos de un iludofulveno) a un iludofulveno. El nivel de expresión del biomarcador PTGR2 (SEQ ID NO: 262) puede evaluarse usando métodos de amplificación de ácido nucleico (por ejemplo, PCR) o un dispositivo (por ejemplo, una micromatriz). Como se describe anteriormente, el nivel de expresión de PTGR2 (SEQ ID NO: 262) en la muestra del paciente

después puede compararse, por ejemplo, con el nivel de expresión de PTGR2 (SEQ ID NO: 262) en una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) o tejido (por ejemplo, un tejido tumoral) que se sabe que es sensible o resistente a tratamiento con un iludofulveno y puede usarse para determinar la sensibilidad del paciente con cáncer a un iludofulveno. El biomarcador MYC (SEQ ID NO: 222) puede usarse en solitario para predecir la sensibilidad de un paciente con cáncer a tratamiento con un iludofulveno o en combinación con uno o más biomarcadores adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o todos los biomarcadores mostrados en las tablas 1-8), tal como los genes sensibles seleccionados. El nivel de expresión del uno o más biomarcadores puede determinarse usando, por ejemplo, una micromatriz, PCR u otras técnicas descritas en este documento, por ejemplo, usando una secuencia de sonda de ácido nucleico basada en secuencias diana mostradas en las tablas 1-8.

En el ejemplo 1, los biomarcadores de sensibilidad a un iludofulveno se estudiaron usando líneas celulares deficientes en un gen de reparación del ADN específico. Se realizaron ensayos de inhibición del crecimiento celular usando iludofulveno contra un banco de líneas celulares que eran deficientes en reparación del ADN basada en la ausencia de expresión de un gen de reparación del ADN específico (tabla 21).

Los estudios identificaron claramente que una célula que es deficiente en la reparación acoplada a la transcripción (TCR) (por ejemplo, ERCC2 o ERCC3) es sensible a iludofulveno en comparación con su línea precursora (AA8), mientras que células deficientes en otros componentes de reparación del ADN, tales como recombinación homóloga (por ejemplo, XRCC1). Estos resultados son coherentes con el hallazgo de que los análogos de iludofulveno producen daños que se reparan solamente por los genes TCR y que otras rutas de reparación del ADN (por ejemplo, recombinación homóloga, escisión de bases, etc.) no están implicadas (Kelner, *et al.* Cancer Research, 55:4936-40, 1995; y Jaspers, *et al.* DNA Repair 1:1027-38, 2002). Genes TCR significa genes de complementación cruzada de reparación por escisión (ERCC) 1 (ERCC1), ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERCC6L, ERCC6L2, reconocimiento de daños del ADN y factor de reparación (XPA), peptidasa 7 específica de ubiquitina (USP7), proteína A estructural estimulada por UV (UVSSA), proteína ligasa RAD18 de ubiquitina E3 (RAD18), factor de transcripción general IIH (GTF2H) subunidad 1 (GTF2H1), GTF2H2, GTF2H2, GTF2H3, GTF2H4, GTF2H5.

Además, en el ejemplo 2, los biomarcadores de sensibilidad a un iludofulveno se identificaron usando datos de expresión génica obtenidos por análisis de chip de ADN de las 60 líneas de células cancerosas del conjunto de datos NCI60.

El análisis de los valores de inhibición del crecimiento celular para el análogo de iludofulveno 002 confirmó que una deficiencia en la expresión de componentes de la ruta de TCR confiere sensibilidad al análogo de iludofulveno 002 (tabla 16), incluyendo ERCC2, ERCC8, GTF2H1, USP7 y XPC. Sin embargo, no hubo correlación con componentes de otras rutas de reparación del ADN, tales como reparación bicatenaria (RAD50), NER (XPC), reparación por rayos X (XRCC1), etc.

Se obtuvieron resultados similares con los análogos de iludofulveno 142, 176, 184 (véanse las tablas 17-20).

Además, como se describe en el ejemplo 3, se identificaron biomarcadores cuya expresión provocaba sensibilidad al análogo de iludofulveno 002. Para explorar más el o los mecanismos de acción del análogo de iludofulveno 002, se usó tecnología de presentación en fagos para identificar los péptidos que podían unirse al fármaco y se utilizó esta información para identificar posibles proteínas diana para la unión del análogo de iludofulveno 002. El protooncogén *c-myc* (símbolo del gen MYC) se identificó como una supuesta diana, y se confirmó su función en sensibilizar células tumorales a un análogo de iludofulveno. Para determinar si el gen MYC tenía importancia clínica con respecto a la actividad terapéutica del análogo de iludofulveno 002, se introdujeron los valores de cultivo celular *in vitro* (es decir, valores de inhibición del crecimiento (IC50), o la inhibición del crecimiento total (ICT), o la concentración letal (CL50) obtenidos para el análogo de iludofulveno 002 de líneas celulares contenidas en el panel de 60 líneas celulares NCI y se cribaron con CELLMINER para la correlación frente a la expresión normalizada de genes en líneas celulares en el panel de 60 líneas celulares NCI.

Usando CELLMINER, después de la normalización, los genes con, por ejemplo, un coeficiente de correlación de Pearson mayor de aproximadamente 0,2 o por debajo de aproximadamente -0,2 pueden clasificarse como biomarcadores de sensibilidad o resistencia, respectivamente. En particular, un coeficiente de correlación de aproximadamente 0,2 o mayor es un corte estadísticamente significativo conocido en la técnica para establecer si el nivel de expresión de un gen, por ejemplo, los genes mostrados en las tablas 1-8, se correlacionan con la probabilidad de sensibilidad a tratamiento contra el cáncer, tal como sensibilidad al análogo de iludofulveno 002. Por tanto, un coeficiente de correlación de aproximadamente 0,2 o mayor o de aproximadamente -0,2 o menor puede usarse para estimar la significación estadística del nivel de expresión de los genes de las tablas 1-8 para predecir la sensibilidad del paciente al tratamiento con un análogo de iludofulveno de acuerdo con los métodos descritos en este documento.

Usando CELLMINER, la correlación de la expresión de MYC con la actividad del análogo de iludofulveno 002 se identificó en 0,42, y un valor de p de 0,000941 (altamente significativo) que indica expresión de MYC en el tumor de un paciente puede ser predictivo de respuesta al tratamiento con el análogo de iludofulveno 002. Para confirmar la función de *c-myc* en la citotoxicidad del análogo de iludofulveno 002, se realizaron estudios usando la línea Rat 1A negativa a *c-myc*, y la línea hija positiva a *c-myc* Myc/Rat1A. La expresión de *c-myc* en esta línea celular está bajo el

control de un receptor modificado que responde a 4-hidroxitamoxifeno (4HOT). La figura 2 muestra que la presencia de 4HOT expresa *c-myc* e induce sensibilidad a la expresión de MYC, provocando que las células cancerosas se vuelvan sensibles a iludofulveno (análogo 002) en la línea hija Myc/ER, pero no en la línea celular precursora Rat 1A.

La figura 3 muestra la influencia de la expresión de *c-myc* sobre la citotoxicidad del análogo de iludofulveno 002 en una comparación del recuento celular (%) como una función de la concentración del análogo 002 para una línea celular que expresa *c-myc* (NIH₃T3 MYC+) y una línea celular que no expresa *c-myc* (NIH₃T3) o nula emparejadas. La expresión de *c-myc* celular confirió más de 10 veces de aumento en la sensibilidad al análogo de iludofulveno 002 a la línea celular hija NIH₃T3 MYC+ en comparación con la línea celular precursora NIH₃T3 nula o que no expresa *c-myc*, en función de la disminución en el recuento celular. También se estudió la capacidad de la expresión de *c-myc* de alterar la sensibilidad celular a otros agentes. La expresión de *c-myc*, sin embargo, no alteró la sensibilidad celular hacia una diversidad de otros agentes antineoplásicos (incluyendo mitramicina, mitomicina C, topotecán (como se muestra en la figura 4B - figura 4D) o cisplatino (datos no mostrados) en comparación con el análogo de iludofulveno 002 (véase la figura 4A).

Finalmente, en el ejemplo 4, muy pertinente para aplicaciones clínicas, se descubrió que la actividad del análogo de iludofulveno 002 es independiente de los mecanismos de resistencia comunes tales como el fenotipo de resistencia a múltiples medicamentos, sobreexpresión de proteína antiapoptótica 2 de linfoma de linfocitos B (Bcl-2), así como mutaciones de proteína tumoral 53 (p53) e inhibidor 1 de cinasa dependiente de ciclina (p21/WAF1) (véanse las tablas 7 y 11).

Los factores de crecimiento, incluyendo péptidos y proteínas son mediadores cruciales de una amplia gama de comunicaciones entre células. Son importantes mensajeros endocrinos, paracrinós y autocrinos. Los factores de crecimiento funcionan como neurotransmisores y neuromoduladores, regulan la quimiotaxia, la función inmunitaria, el desarrollo, el crecimiento celular y pueden influir en las células tumorales. Los receptores que reconocen los factores de crecimiento son muy selectivos y definen poblaciones celulares específicas. Como resultado, los receptores de factores de crecimiento son una clase grande e importante de dianas de medicamentos (incluyendo fármacos). Además de las poblaciones de células no cancerosas fisiológicas, estos receptores también pueden expresarse en diversas poblaciones de células cancerosas.

La figura 1 muestra la capacidad del análogo de iludofulveno 002 de inducir regresión tumoral en la línea celular MV522 (una línea celular de adenocarcinoma derivada de pulmón) en comparación con otros compuestos alternativos (es decir, fludarabina, citarabina y doxorubicina). En diversas realizaciones de la invención, la línea celular MV522 representa una línea celular "diana". Es decir, un análogo de iludofulveno que presenta toxicidad contra esta línea celular de tumor sólido muestra un resultado deseable. La línea celular 8392B representa una línea celular hematopoyética. En diversas realizaciones de la invención, la línea celular 8392B se considera una línea celular "inespecífica". Los datos de toxicidad de dos horas representan la concentración de un análogo dado para el que una exposición de dos horas inhibirá un 50 % de la actividad de síntesis de ADN en una línea celular dada. Los datos de exposición de 48 horas representan la concentración a la que un análogo dado con una exposición de 48 horas inhibirá el crecimiento o la viabilidad en una línea celular dada como se define por el ensayo convencional de exclusión de azul tripano. Como un ejemplo, el análogo de iludofulveno 002 inhibirá la línea celular MV522 diana a 110 nM con solamente una exposición de 2 horas, pero no tiene efecto inhibitor sobre la línea celular 8392B inespecífica a 26 000 nM (26 µM), véase la tabla 13. El análogo de iludofulveno 002 con un periodo de exposición prolongado (por ejemplo, 48 horas) finalmente puede inhibir la línea celular inespecífica 8392B, véase la tabla 13. En contraste, el análogo de iludofulveno 201 inhibirá la línea celular MV522 diana con solamente una exposición de 2 horas (CI₅₀ = 360 nM), pero tiene efecto mínimo sobre la línea celular inespecífica 8392B con incluso una exposición de 48 horas (CI₅₀ = 26 000 nM), lo que indica actividad antineoplásica superior como agente monoterapéutico, véase la tabla 13. En contraste con estos dos análogos, el análogo de iludofulveno 224 presentó toxicidad mínima, así como ausencia de toxicidad diferencial entre la línea celular diana y la inespecífica, lo que indica que puede tener propiedades mínimas como agente antineoplásico monoterapéutico, véase la tabla 13. La tabla 10 indica que el análogo de iludofulveno 001 o el análogo de iludofulveno 002 tiene un mecanismo novedoso de acción frente a agentes quimioterápicos que incluyen otros fármacos como se expone en este documento.

Composiciones y métodos de administración.

En otras realizaciones, se describe una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un iludofulveno y un vehículo o medio farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son adecuadas para administración veterinaria o humana.

Las presentes composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma que permita que la composición se administre a un paciente. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de un sólido o líquido. Las vías típicas de administración incluyen, sin limitación, parenteral, ocular y intratumoral. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, técnicas de inyección o infusión intravenosa, intramuscular o intraesternal. En un aspecto, las composiciones se administran. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para permitir que un iludofulveno esté biodisponible tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones pueden adoptar la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de

una sola dosificación, y un recipiente de un iludofulveno en forma líquida puede alojar una pluralidad de unidades de dosificación.

5 Los materiales usados en la preparación de las composiciones farmacéuticas pueden ser atóxicos en las cantidades usadas. Será evidente para los expertos en la materia que la dosificación óptima del o los ingredientes activos en la composición farmacéutica dependerá de una diversidad de factores. Los factores relevantes incluyen, sin limitación, el tipo de animal (por ejemplo, ser humano), la forma particular del iludofulveno, la manera de administración y la composición empleada.

10 El vehículo o medio farmacéuticamente aceptable puede ser sólido o en partículas, de modo que las composiciones estén, por ejemplo, en forma de comprimido o polvo. El o los vehículos pueden ser líquidos. Además, el o los vehículos puede estar en partículas.

15 La composición puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, una solución, emulsión o suspensión. En una composición para administración por inyección, también puede incluirse uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizante y agente isotónico.

20 Las composiciones líquidas, sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, también pueden incluir uno o más de los siguientes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceite fijos tales como mono- o diglicéridos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, ciclodextrina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiamina tetraacético; tampones tales como acetatos, citratos, fosfatos o aminoácidos y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. Una composición parenteral puede confinarse en una ampolla, una jeringa desechable o un vial multidosis hecho de vidrio, plástico u otro material. La solución salina fisiológica es un adyuvante ejemplar. Una composición inyectable es preferiblemente estéril.

30 La cantidad del iludofulveno que es eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse por técnicas clínicas convencionales. Además, opcionalmente pueden emplearse ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos óptimos de dosificación. La dosis precisa a emplear en las composiciones también dependerá de la vía de administración, y de la gravedad de la enfermedad o trastorno, y puede decidirse de acuerdo con el criterio del médico y las circunstancias de cada paciente.

35 Las composiciones comprenden una cantidad eficaz de un iludofulveno, de modo que se obtendrá una dosificación adecuada. Típicamente, esta cantidad puede ser al menos un 0,01 % de un iludofulveno en peso de la composición. En una realización ejemplar, se preparan composiciones farmacéuticas de modo que una unidad de dosificación parenteral (polvo real) disuelta y usada para inyectar al paciente será de un 98 % de fármaco en peso, aunque una vez diluida en un IV, la dosis contiene de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 2 % en peso).

40 Para administración intravenosa, la composición puede comprender de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg de un iludofulveno por kg de peso corporal del paciente. En un aspecto, la composición puede incluir de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de un iludofulveno por kg de peso corporal del paciente. En otro aspecto, la cantidad administrada estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal del iludofulveno.

45 En general, la dosificación de un iludofulveno administrada a un paciente es típicamente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del paciente. En un aspecto, la dosificación administrada a un paciente es entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente. En otro aspecto, la dosificación administrada a un paciente es entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente. En otro aspecto más, la dosificación administrada a un paciente es entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal del paciente. En otro aspecto más, la dosificación administrada es entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal del paciente. En otro aspecto más, la dosificación administrada es entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal del paciente.

50 El iludofulveno puede administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección intravenosa rápida. La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de administración, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y pueden usarse para administrar un iludofulveno. En determinadas realizaciones, puede administrarse más de un iludofulveno a un paciente.

55 En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar uno o más iludofulvenos de forma local a la zona que necesita tratamiento. Esto puede conseguirse, por ejemplo, y no a modo de limitación, por infusión local durante cirugía; aplicación tópica, por ejemplo, junto con un apósito para heridas después de cirugía; por inyección; por medio de un catéter; o por medio de un implante, siendo el implante de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo

membranas, tales como membranas sialásticas o fibras. En una realización, la administración puede ser por inyección directa al sitio (o sitio anterior) de un cáncer, tumor o tejido neoplásico o preneoplásico. En otra realización, la administración puede ser por inyección directa al sitio (o sitio anterior) de una manifestación de una enfermedad autoinmunitaria. En otra realización más, el iludofulveno puede administrarse en un sistema de liberación controlada, tal como, aunque sin limitación, una bomba o pueden usarse diversos materiales poliméricos. En otra realización más, un sistema de liberación controlada puede colocarse en proximidad a la diana del iludofulveno, por ejemplo, el hígado, requiriendo, por tanto, solo una fracción de la dosis sistémica.

Las presentes composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, gránulos, polvos, formulaciones de liberación mantenida o cualquier otra forma adecuada para su uso.

En una realización, los iludofulvenos se formulan de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa a animales, particularmente seres humanos. Típicamente, los vehículos o medios para administración intravenosa son soluciones tamponantes acuosas isotónicas estériles. Cuando es necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones para administración intravenosa opcionalmente pueden comprender un anestésico local, tal como lignocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. En general, los ingredientes se suministran por separado o se mezclan conjuntamente en forma monodosis, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o concentrado sin agua en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o sobrecito que indique la cantidad de agente activo. Cuando un iludofulveno tiene que administrarse por infusión, puede dosificarse, por ejemplo, con un frasco de infusión que contiene agua o solución salina estéril de calidad farmacéutica. Cuando el iludofulveno puede administrarse por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua para inyección o solución salina estéril de modo que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración.

La composición puede incluir diversos materiales que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento típicamente son inertes, y pueden seleccionarse de, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Como alternativa, los ingredientes activos pueden envolverse en una cápsula de gelatina.

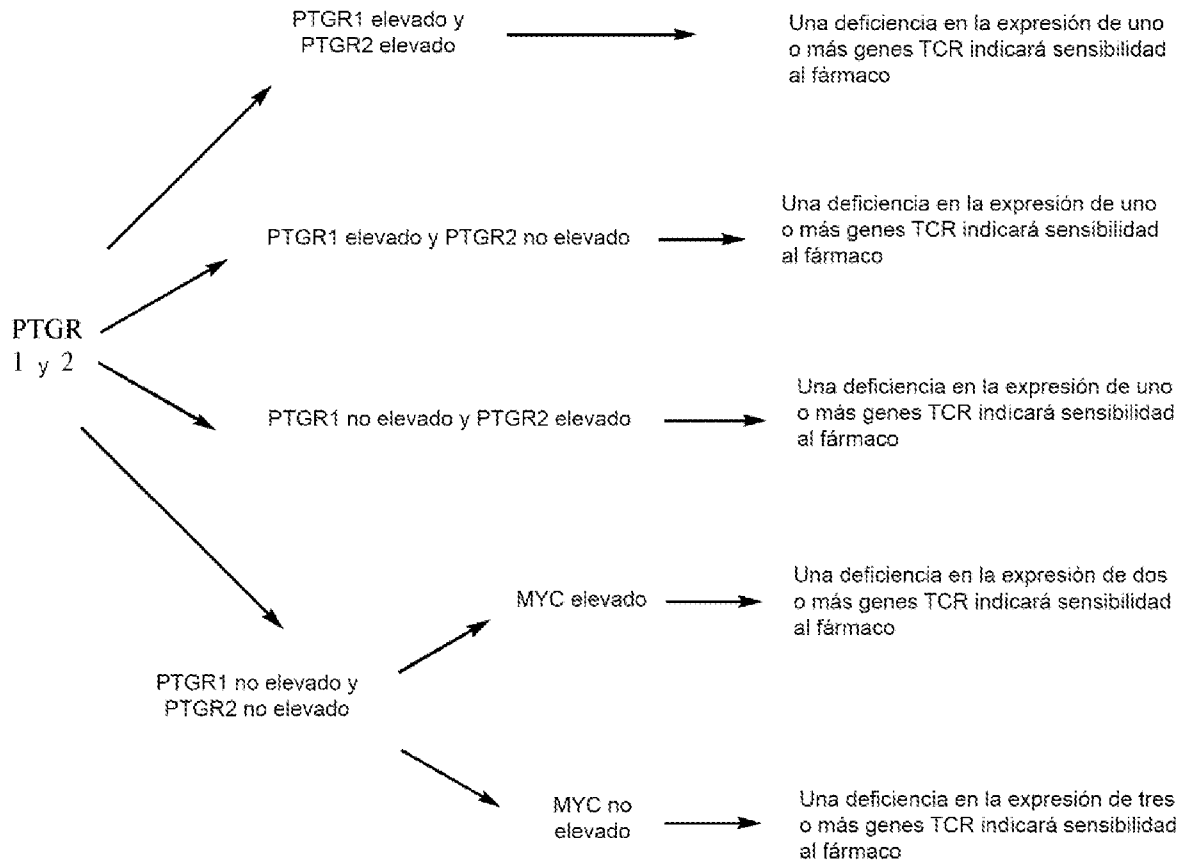
Sea en forma sólida o líquida, las presentes composiciones pueden incluir un agente farmacológico usado en el tratamiento del cáncer, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad infecciosa.

El iludofulveno también puede usarse de una manera *in vitro* o *ex vivo*, tal como para el tratamiento de determinados cánceres incluyendo, aunque sin limitación leucemia y linfomas, implicando dicho tratamiento trasplantes autólogos de células madre. Esto puede implicar un proceso de múltiples etapas en que las células madre hematopoyéticas autólogas del animal se recogen y purgan de todas las células cancerosas, entonces la población de células de médula ósea restantes del animal puede erradicarse mediante la administración de una dosis elevada de un iludofulvenos con o sin radioterapia de dosis elevada concomitante, y el injerto de células madre puede infundirse de nuevo en el animal. Entonces pueden proporcionarse cuidados paliativos mientras se restablece la función de la médula ósea y se recupera el paciente.

Un método de ablación de las células cancerosas comprende las etapas de seleccionar un iludofulveno que sea citotóxico para la célula cancerosa y tratar las células cancerosas con el iludofulveno.

En una realización de la presente divulgación, puede recogerse una muestra de tumor de un paciente y procesarse para identificar la expresión relativa de genes que codifican los biomarcadores descritos en esta solicitud, que predicen la sensibilidad del paciente a los iludofulvenos. Una vez se ha determinado la expresión relativa de los biomarcadores, puede determinarse la sensibilidad del paciente con cáncer al tratamiento con iludofulvenos, como se resume en el esquema 1.

Esquema 1.



En una realización de la presente invención, un paciente con cáncer que tiene una expresión regulada por incremento de PTGR1 o PTGR2 presentará sensibilidad al tratamiento con un iludofulveno si hay deficiencia en uno cualquiera (o más) de los genes TCR. En una realización de la presente invención, un paciente con cáncer que tiene una expresión regulada por incremento de PTGR1 o PTGR2 o una expresión regulada por incremento de Myc presentará sensibilidad al tratamiento con un iludofulveno si hay deficiencia en uno cualquiera (o más) de los genes TCR.

En una realización de la presente invención, un paciente con cáncer que tiene una expresión regulada por incremento de Myc y no tiene una expresión regulada por incremento de PTGR1 o PTGR2 presentará sensibilidad al tratamiento con un iludofulveno si hay deficiencia en dos cualesquiera (o más) de los genes TCR. En una realización de la presente invención, un paciente con cáncer que no tiene expresión regulada por incremento de PTGR1 y PTGR2, pero tiene una expresión regulada por incremento de Myc presentará sensibilidad al tratamiento con un iludofulveno si hay una deficiencia en dos cualesquiera (o más) de los genes TCR.

En una realización de la presente invención, un paciente con cáncer que no tiene una expresión regulada por incremento de PTGR1 y PTGR2 y no tiene una expresión regulada por incremento de Myc presentará sensibilidad al tratamiento con un iludofulveno si hay una deficiencia en tres cualesquiera (o más) de los genes TCR. En una realización de la presente invención, un paciente con cáncer que no tiene una expresión regulada por incremento de Myc y no tiene una expresión regulada por incremento de PTGR1 y PTGR2 presentará sensibilidad al tratamiento con un iludofulveno si hay deficiencia en tres cualesquiera (o más) de los genes TCR. En una realización de la presente invención, un paciente con cáncer que no tiene una expresión regulada por incremento de PTGR1, PTGR2 y Myc presentará sensibilidad al tratamiento con un iludofulveno si hay una deficiencia en tres cualesquiera (o más) de los genes TCR.

Cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas.

Puede recogerse tejido tumoral y puede purificarse el ARN total usando reactivo Trizol (Invitrogen Life Technology, 15596-018, Waltham, MA) y el kit RNeasy Mini (Qiagen, 74104, Germantown, MD). El ARNm entonces puede purificarse (del ARN total) usando un kit de ARNm Oliogotex (Qiagen, 70022, Germantown, MD). El ARNm de tejido aislado entonces puede fijarse a una membrana de nailon (ThermoFisher, AM10102, Waltham, MA), por reticulación UV (Stratagene, UC Crosslinker 2400 La Jolla, CA), para posterior análisis de la cantidad relativa expresada por un

gen específico. Entonces pueden prepararse sondas por marcaje por PCR. Las sondas pueden marcarse con un isótopo radiactivo, por ejemplo, P32 o P33, pero la estrategia preferida es el uso de un marcador no radiactivo tal como digoxigenina-11-dUTP (Sigma Aldrich, 1157315290, St Louis, MO). Otros posibles métodos de marcaje con sonda no radiactiva incluyen el uso de biotina-16-UTP, biotina-11-CTP o fluoresceína-12-UTP. En el marcaje por PCR, una polimerasa termoestable (Agilent, 600195, Santa Clara, CA) incorpora la digoxigenina-11-dUTP según amplifica una región específica de ADN molde que a menudo está contenido en un plásmido. La especificidad de la sonda (o gen en estudio) puede determinarse mediante los dos cebadores de PCR utilizados. El resultado puede ser una sonda muy marcada, muy específica y sensible para cuantificar la cantidad de ARNm correspondiente en una muestra de tejido. La hibridación de la sonda a la membrana puede realizarse normalmente en frascos rodantes en un horno de hibridación, seguido de lavados de alta rigurosidad a temperaturas elevadas de hasta 70 °C, para retirar la unión no específica y la señal de fondo. Las sondas marcadas con digoxigenina se detectan usando anticuerpos marcado antidigoxigenina (Abcam número de producto 420) o fragmentos Fab (Sigma Aldrich, 11207733910, St Louis, MO). Si se utiliza otro marcador para el marcaje de sondas, tal como biotina, entonces puede usarse un anticuerpo marcado antibiotina. La visualización y cuantificación de la señal pueden realizarse usando un aparato de fosfoimágenes (Storm, 860 imager, Ramsey, MN) o un aparato de fluoroimágenes, dependiendo del tipo de marcador usado en el anticuerpo de detección.

En una realización de la invención, el tejido tumoral se recoge y el ARNm se purifica del tumor. El ARNm se procesa, se somete a electroforesis y después se analiza con la sonda deseada para productos génicos individuales, así como para los tres genes “constitutivos” (ACTB, TFRC y GAPD). Las sondas requeridas específicas para detectar un producto génico se preparan usando PCR con los cebadores indicados específicos para ese gen (tabla 1) y se marcan con un producto de detección como se describe en esta solicitud. La expresión sin procesar de cada producto génico entonces se determina usando un densitómetro apropiado para el marcador usado (fluorescente, visible, fotómetro, radioisótopo, etc.). A continuación, se determina una “relación relativa de expresión” para cada uno de los productos génicos en investigación frente a los “genes constitutivos” individuales como se describe anteriormente en la sección de micromatriz. Estas relaciones entonces se comparan con las relaciones obtenidas de una célula que se sabe que es sensible a un iludofulveno, así como con las relaciones para una célula que se sabe que es resistente a un iludofulveno. Entonces puede determinarse si (i) un gen PTGR está regulado por incremento, y/o (ii) el gen MYC está regulado por incremento y (iii) hay una deficiencia en un gen TCR específico. Entonces el tumor puede clasificarse como sensible o resistente a iludofulvenos en función de este análisis.

Tabla 1. Cebadores para su uso con expresión de ARNm génico, de acuerdo con realizaciones de la invención.

Gen	Cebador superior SEQ ID NO:	Cebador inferior SEQ ID NO:	Sonda (pb)	Temp. de hibridación de cebador (°C)
ERCC1	275	276	467	59
ERCC2	277	278	601	60
ERCC3	279	280	415	59
ERCC4 (conjunto 1)	281	282	1217	56
ERCC4 (conjunto 2)	283	284	500	58
ERRC5	285	286	872	56
ERCC6	287	288	876	55
ERCC6L	289	290	629	62
ERCC6L2	291	292	594	63
ERCC8	293	294	534	50
GTF2H1	295	296	1139	66

ES 3 010 129 T3

GTF2H2	297	298	802	64
GTF2H3	299	300	344	62
GTF2H4	301	302	560	62
GTF2H5	303	304	606	63
MYC	305	306	630	63
PTGR1	307	308	621	61
PTGR2	309	310	626	63
RAD18	311	312	601	58
USP7	313	314	600	62
UVSSA	315	316	595	62
XPA	317	318	459	64
XPC	319	320	855	62
XPE	321	322	629	62
Controles				
β-Actina ACTB	323	324	566	59
TFRC	325	326	1096	53
GAPD	327	328	547	60

El ADNc de los genes en investigación se aisló internamente (por el solicitante) de un vector de expresión lambda gtl1 usando los cebadores anteriores, después se clonó en un plásmido. Todas las secuencias se confirmaron por secuenciación de nucleótidos. Los genes en ese momento no estaban disponibles de fuentes comerciales.

5

Análisis de micromatriz.

Puede recogerse tejido tumoral y puede purificarse el ARN total usando reactivo Trizol (Invitrogen Life Technology, 15596-018, Waltham, MA) y el kit RNeasy Mini (Qiagen, 74104, Germantown, MD). El ARNm entonces puede purificarse (del ARN total) usando un kit de ARNm Oliogotex (Qiagen, 70022, Germantown, MD). El kit de ARNm Oliogotex (Qiagen, 70022, Germantown, MD) es el método preferido para preparar ARNm para análisis Genechip® tal como la plataforma Affymetrix®. Antes de su uso en un análisis de micromatriz, el ARNm purificado (~1 a 2 µg) puede retrotranscribirse en primer lugar usando un cebador promotor T7-Oligo(dT) (Affymetrix GeneChip T7-Oligo(dT) Promoter Primer Kit 900375, Waltham, MA) en la reacción de síntesis de ADNc de primera hebra. Como alternativa, puede usarse el ARN total (de 10 µg a 15 µg) si es de alta calidad.

15

A continuación, puede realizarse síntesis de ADNc de segunda hebra mediada por RNasa H, el ADNc bicatenario puede purificarse y este ADN bicatenario sirve como molde en una reacción de transcripción *in vitro* (IVT) posterior (Affymetrix GeneChip IVT kit 900688, Waltham, MA). La reacción IVT puede realizarse en presencia de la ARN polimerasa T7 proporcionada y una mezcla de análogo nucleotídico biotinilado/ribonucleótido para la amplificación del ARN complementario (ARNc) y marcaje con biotina. Las dianas de ARNc biotiniladas entonces se limpian y fragmentan usando el tampón proporcionado en el kit.

20

A continuación, se prepara el ARNc en estudio y un oligonucleótido de control en una solución de hibridación (Affymetrix, 900454, Waltham, MA) y se añaden al cartucho de matriz Affymetrix HG-U133 Plus 2, después se coloca en el horno de hibridación a 45 °C con rotación a 60 RPM, durante 16 horas. El cartucho HG-U133 entonces puede

25

lavarse y tefirse usando el puesto Fluidics apropiado según el protocolo del fabricante. La matriz entonces se explora usando un dispositivo apropiado tal como el aparato de exploración Affymetrix GeneChip o un aparato de exploración genérico tal como el aparato de exploración Agilent GeneArray. La normalización y análisis de los datos pueden realizarse usando el programa informático NetAffx (Thermo Fisher, Waltham, MA), el programa informático Gene Spring GX 9 (Agilent, Santa Clara, CA) o programa informático académico de código abierto tal como R/Bioconductor.

Las secuencias de sonda específicas y las Affymetrix ID correspondientes, para los biomarcadores implicados, para la matriz de genoma humano U133 Plus 2.0 (HG-U133 Plus 2) se proporcionan en las tablas 2 y 3.

En una realización de la invención, el tejido tumoral se recoge y la expresión relativa de los productos génicos individuales, así como la expresión de ARNm para los tres genes “constitutivos” (ACTB, TFRC, GAPD), se cuantifica por un aparato de micromatriz usando las sondas específicas para cada producto génico (véanse las tablas 2 y 3). A continuación, se determina una “relación relativa de expresión” para cada uno de los productos génicos en investigación frente a los “genes constitutivos” individuales (por ejemplo, expresión de ERCC6/expresión de ACTB). Esto se consigue dividiendo el valor sin procesar de expresión para cada producto génico en estudio por el valor sin procesar de expresión para el “gen constitutivo” deseado. Como un ejemplo, se calculan las relaciones de expresión de ERCC6/ACTB, ERCC6/TFRC y ERCC6/GAPD para el tumor en estudio. A continuación, se realiza un análisis al comparar cada relación relativa para cada gen usando cada gen constitutivo, y comparar la relación con la misma relación para una célula que se sabe que es sensible a un iludofulveno, así como una célula que se sabe que es resistente a un iludofulveno. Como un ejemplo, se comparan las relaciones de expresión de ERCC6/ACTB, ERCC6/TFRC y ERCC6/GAPD para el tumor en estudio con las mismas relaciones en una célula que se sabe que es sensible a un iludofulveno, así como una célula que se sabe que es resistente a un iludofulveno. Obsérvese que solo una de las muchas relaciones génicas podría ser similar a una relación obtenida de una célula que se sabe que es sensible a un iludofulveno para clasificar el tumor como deficiente en TCR. Si algún componente individual de la ruta de TCR es deficiente, entonces esa sola deficiencia es suficiente para hacer que el tumor sea sensible a iludofulvenos (véase la tabla 10). Asimismo, pueden obtenerse las relaciones de la expresión individual de PTGR1, PTGR2 y MYC respecto a los tres genes “constitutivos” y cada relación puede compararse con la misma relación en una célula que se sabe que es sensible a un iludofulveno, así como una célula que se sabe que es resistente a un iludofulveno. Esto permite una clasificación en cuanto a si PTGR1, PTGR2 o MYC están regulados por incremento o no regulados por incremento y el o los genes específicos que están regulados por incremento para ese tumor individual. La clasificación también permite la determinación de los genes TCR específicos que son deficientes.

Tabla 2. Secuencias de sonda para analizar productos génicos no regulados por incremento que confieren sensibilidad a iludofulvenos.

Gen	Affymetrix ID	SEQ ID NO:
ERCC8	201562_at	35-45
ERCC6	207347_at	46-56
GTF2H1	202451_at	57-67
GTF2H2	230177_at	68-78
GTF2H3	239346_at	79-89
GTF2H4	203577_at	90-100
GTF2H5	213357_at	101-111
USP7	2014498_at	112-122
UVSSA	241201_at	123-133
ERCC3	202176_at	134-144
ERCC2	213468_at	145-155
ERCC4	210158_at	156-166
ERCC5	202414_at	167-177
XPA	205672_at	178-188
RAD18	223417_at	189-199
ERCC6/L	219650_at	200-210
ERCC6/L2	228211_at	211-221
ERCC1	203719_t	238-248

Las Affymetrix ID se refieren a la matriz de tipo U133 Plus 2.0 de genoma humano (HG-U133 Plus 2)

Tabla 3. Secuencias de sonda para analizar productos génicos regulados por incremento que confieren sensibilidad a iludofulvenos.

Gen	Affymetrix ID	SEQ ID NO:
MYC	20243_s_at	224-235
PTGR1	231897_at	251-261
PTGR2	230774_at	264-274

Las Affymetrix ID se refieren a la matriz de tipo U133 Plus 2.0 de genoma humano (HG-U133 Plus 2)

Análisis de RT-PCR.

En una realización de la invención, el análisis de RT-PCR puede realizarse usando la estrategia de sonda fluorescente Taqman de hidrólisis. Puede recogerse tejido tumoral y puede purificarse el ARN total usando reactivo Trizol (Invitrogen Life Technology, 15596-018, Waltham, MA) y el kit RNeasy Mini (Qiagen, 74104, Germantown, MD). El ARNm entonces puede purificarse (del ARN total) usando un kit de ARNm Oliogotex (Qiagen, 70022, Germantown, MD). Entonces puede realizarse retrotranscripción usando oligo(dT) y hexámeros aleatorios y SuperScript® II (ThermoFisher, n.º 18064014, Waltham, MA) para producir ADNc. Cada mezcla de reacción contiene aproximadamente 50 ng de ADNc derivado de tumor.

Los cebadores génicos deseados y la sonda oligonucleotídica de hidrólisis asociada (véase la tabla 4) con un indicador fluorescente 5' y un inactivador 3', se obtienen de Integrated DNA Technologies. Las condiciones de reacción de RT-PCR son una desnaturalización inicial durante 2 minutos a 95 °C y 45 ciclos de 94 °C durante 15 segundos, hibridación a 56 °C durante 15 segundos y 72 °C durante 30 segundos, con extensión final a 72 °C durante 10 minutos. La sonda de hidrólisis para el gen en estudio puede marcarse en el extremo 5' con el fluoróforo FAM (fluoresceína). Puede amplificarse un gen de control como control interno para comprobar la especificidad de la reacción. La sonda de hidrólisis puede marcarse en el extremo 5' con el fluoróforo HEX (555) para permitir la diferenciación de la fluorescencia que surge de la sonda de hidrólisis de biomarcador y la sonda de control interno. Todos los ensayos de RT-PCR se procesaron por triplicado usando mezcla fundamental de expresión génica TaqMan® (ThermoFisher, n.º 4369016, Waltham, MA).

Se obtienen resultados cuantitativos al supervisar el aumento en la fluorescencia (que se produce tras la liberación de la molécula indicadora fluorescente de la sonda de hidrólisis y el inactivador asociado) y puede ser proporcional a la cantidad de producto amplificado producido, usando un Roche Light Cycler modelo 2.0 (o versión posterior).

En una realización de la invención, el tejido tumoral se recoge y la expresión relativa de los productos génicos individuales, así como el ARNm de los tres genes "constitutivos" (ACTB, TFRC, GAPD), se cuantifica por RT-PCR usando los cebadores deseados (tabla 4) específicos para cada producto génico o "gen constitutivo". A continuación, se determina una "relación relativa de expresión" para cada uno de los productos génicos en investigación frente a los "genes constitutivos" individuales como se describe anteriormente en la sección de análisis de micromatriz. Estas relaciones entonces se comparan con las relaciones obtenidas de una célula que se sabe que es sensible a un iludofulveno, así como con las relaciones para una célula que se sabe que es resistente a un iludofulveno. Entonces puede determinarse si (i) un gen PTGR está regulado por incremento, o (ii) el gen MYC está regulado por incremento y (iii) hay una deficiencia en al menos un gen TCR específico. Entonces el tumor puede clasificarse como sensible o resistente a iludofulvenos en función de este análisis.

Tabla 4. Cebadores de RT-PCR requeridos y sonda de hidrólisis para cada biomarcador.

Gen	Cebador superior SEQ ID NO:	Sonda de hidrólisis SEQ ID NO:	Cebador inferior SEQ ID NO:	Sonda (pb)	Temp. (°C)
ERCC1	852	853	854	139	61
ERCC2	855	856	857	141	60

ES 3 010 129 T3

ERCC3	858	859	860	143	60
ERCC4	861	862	863	137	60
ERRC5	864	865	866	143	60
ERCC6	867	868	869	148	60
ERCC6L	870	871	872	137	61
ERCC6L2	873	874	875	148	60
ERCC8	876	877	878	142	60
GTF2H1	879	880	881	89	61
GTF2H2	882	883	884	146	60
GTF2H3	885	886	887	141	61
GTF2H4	888	889	890	150	61
GTF2H5	891	892	893	149	61
MYC	894	895	896	108	60
PTGR1	897	898	899	150	60
PTGR2	900	901	902	148	60
RAD18	903	904	905	137	60
USP7	906	907	908	135	60
UVSSA	909	910	911	114	61
XPA	912	913	914	140	60
XPC	915	916	917	144	61
β-Actina ACTB (control)	918	919	920	148	61

TFRC (control)	921	922	923	127	60
GAPD (control)	924	925	926	143	60

Análisis de panel de mutaciones tumorales con TCR (22 genes).

El panel de mutaciones tumorales con TCR aborda un total de 22 genes clínicamente relevantes. Específicamente, el panel explora todos los exones de 22 genes que se sabe que están asociados con sensibilidad a iludofulvenos.

El panel de mutaciones tumorales con TCR (véase la tabla 5) es un ensayo de resecuenciación dirigida altamente combinada para detectar variantes somáticas entre genes clave en genomas cancerosos [véase (i) Illumina HiSeq® 2500 System User Guide. Illumina parte exclusiva n.º 15035786 Rev. D, noviembre de 2014; (ii) HiSeq Rapid SBS Kit v2 Reagent Prep Guide. Illumina parte exclusiva n.º 15058772 Rev. A, noviembre de 2014; (iii) HiSeq Rapid Cluster Kit v2 Reagent Prep Guide. Illumina parte exclusiva n.º 15059131 Rev. A, noviembre de 2014; (iv) Sequencing Analysis Viewer Software User Guide. Illumina parte exclusiva n.º 15020619 Rev. F, octubre de 2014; de los que (i) -(iv)]. El análisis implica captura basada en hibridación de 513 sondas (síntesis de mezcla personalizada de Integrative DNA Technologies) que cubre 47.848 pares de bases que abarcan los 281 exones y regiones reguladoras de estos 22 genes. La generación de una colección de regiones genómicas enriquecidas combinadas puede estar seguida de un ensayo de secuenciación por síntesis usando lecturas masivamente paralelas de secuencias de 100 pares de bases. Una vez generados los datos, se usa una serie de herramientas bioinformáticas para alinear las lecturas al genoma, variantes de presentación y variantes de anotación con respecto al estado somático y las predicciones funcionales. Este análisis puede detectar variantes mononucleotídicas, inserciones/eliminaciones cortas y variantes de empalme que se prevén perjudiciales. Además, el análisis puede detectar un conjunto de fusiones dirigidas o reordenamiento.

El ADN genómico extraído de tejido tumoral puede cortarse, repararse en los extremos, añadirse una cola de A, ligarse a adaptador, amplificarse, hibridarse a cebadores de colección de captura (cebo), después reamplificarse según las directrices HiSeq Reagent Pre Guides (Illumina n.º 15058772 y n.º 15059131). La posterior combinación de muestra entonces puede secuenciarse a una profundidad de 300X en un puesto de trabajo Illumina HiSeq 2500 según las directrices de la guía del usuario (Illumina n.º 15035786). El análisis primario de los datos puede realizarse por el programa informático incorporado (análisis instantáneo). El análisis secundario puede realizarse mediante archivos de presentación de bases de carga (*.bcl) respecto a un servidor de genómica diseñado para generar lecturas y alineaciones de lecturas, seguido de comparación con la secuencia de ADN para los 22 genes enumerados en la última versión del Genomic Reference Consortium Human (versión actual 37). Esto permite la identificación de tumores que son deficientes en la capacidad TCR, en función de una deficiencia en uno (o más) de los componentes de las rutas de TCR, y que pueden ser sensibles al tratamiento con un iludofulveno. Además, también pueden identificarse tumores que son deficientes en la actividad metabólica de PTGR (PTGR1 o PTGR2), y dichos tumores pueden excluirse del tratamiento en función de la ausencia esperada de respuesta al tratamiento.

En una realización de la invención, se obtiene una muestra de tumor de un paciente, se prepara y el ADN genómico se aísla y procesa como se describe en esta solicitud. El panel de 22 mutaciones génicas con TCR (tabla 5) se obtiene entonces secuenciando en su totalidad estos genes, y los resultados se analizan frente a la última versión del Genomic Reference Consortium Human (versión actual 37, tabla 6), como se describe en esta solicitud. Entonces pueden identificarse tumores deficientes en la capacidad TCR, en función de una deficiencia en uno (o más) de los componentes de las rutas de TCR debido a una mutación, y que pueden ser sensibles al tratamiento con un iludofulveno. También pueden identificarse tumores que son deficientes en la actividad metabólica de PTGR (PTGR1 o PTGR2), y dichos tumores se excluyen del tratamiento en función de la ausencia esperada de respuesta al tratamiento, sujetos al diagrama de flujo del esquema 1. También puede determinarse si MYC está regulado por incremento o regulado por disminución.

Tabla 5. El panel de veintidós (22) mutaciones tumorales de TCR génicas

Gen	SEQ ID NO:
ERCC1	329-343
ERCC2	344-374
ERCC3	375-402
ERCC4	403-429

ERCC5	430-440 y 451-475
ERCC6	476-539
ERCC6L	540-571
ERCC6L2	572-596
GTF2H1	597-615
GTF2H2	616-631
GTF2H3	632-646
GTF2H4	647-665
GTF2H5	666-668
MYC	669-681
PTGR1	682-696
RAD18	697-714
PTGR2	715-727
XPA	728-736
XPC	737-777
USP7	768-809
UVSSA	810-835
ERCC8	836-851

Tabla 6. Una lista de genes que comprenden componentes de la ruta de TCR-NER, la ruta de reparación después de replicación o la bioactivación de iludofulvenos, cuya alteración de uno o más de los componentes conferirá sensibilidad a iludofulvenos, de acuerdo con diversas realizaciones de la invención.

5

Gen (símbolo HGNC)	Sobrenombre del gen	Secuencia de ARNm representativa	SEQ ID NO	Secuencia proteínica representativa	SEQ ID NO
ERCC8	CSA, CKN1, UVSS2	NM_001290285	1	NP_000073	2
ERCC6	CSB, ARMD5, CKN2, COFS, COFS1, RAD26 POF11, UVSS1	NM_001277058.1	3	NP_000115.1	4
GTF2H1	P62, BTF2P62, TFB 1, TFIIH subunidad 1	NM_001142307.1	5	NP_005307.1	6
GTF2H2	BTF2P44, P44	NM_001515.3	7	NP_001506.1	8
GTF2H3	P34, TFB4	NM_001516.4	9	NP_001507.2	10
GTF2H4	P52, TFB2	NM_001517.4	11	NP_001508.1	12

ES 3 010 129 T3

GTF2H5	TTDA, TFB5, TGF2H5, TTD3, C6orf175, bA120J8.2	NM_207118.2	13	NP_997001.1	14
USP7	HAUSP, TEF1	NM_003470.	15	NP_003461.2	16
UVSSA	KIAA1530, UVSS3	NM_020894.3	17	NP_001304863.1	18
ERCC3	XPB, RAD25, TTD2, BFT2	NM_001300418.1	19	NP_001290347.1	20
ERCC2	XPB, COFS2, EM9, TTD1	NM_000400.3	21	NP_000391.1	22
ERCC4	XPF, ERCC11, FANCF, RAD1, XFEPS	NM_005236.2	23	NP_005227.1	24
ERCC5	XPG, COFS3, ERCC2, UVDR, XPGC	NM_000123.3	25	NP_000114.2	26
XPA	XP1, XPAC	NM_001354975.1	27	NP_000371.1	29
RAD18	RNF73	NM_020165.3	29	NP_064550.3	30
ERCC6L	PICH, RAD26L	NM_017669.3	31	NP_060139.2	32
ERCC6/L2	BMFS2, C9orf102, RAD26L, SR278	NM_020207.4	33	NP_064592.2	34
MYC	v-myc, c-myc, bHLHe39, MYCC	NM_002467.5	222	NP_002458	223
ERCC1	COFS4, UV20, RAD10	NM_202001.2	236	NP_973730.1	237
PTGR1	PGR1, PRG-1, LTBD4H, ZADH3	NM_001146109.1	249	NP_001139581	250

ES 3 010 129 T3

PTGR2	PGR2, HEL-S-298	ZADH1, NM_001146154.1	262	NP_001139626.1	263

Tabla 7. Una lista de biomarcadores que, cuando están regulados por disminución (expresión disminuida) confieren sensibilidad a iludofulvenos, de acuerdo con diversas realizaciones de la invención.

Gen	Affymetrix ID	SEQ ID NO
ERCC8	201562_at	35-45
ERCC6	207347_at	46-56
GTF2H1	202451_at	57-67
GTF2H2	230177_at	68-78
GTF2H3	239346_at	79-89
GTF2H4	203577_at	90-100
GTF2H5	213357_at	101-111
USP7	2014498_at	112-122
UVSSA	241201_at	123-133
ERCC3	202176_at	134-144
ERCC2	213468_at	145-155
ERCC4	210158_at	156-166
ERCC5	202414_at	167-177
XPA	205672_at	178-188
RAD18	223417_at	189-199
ERCC6/L	219650_at	200-210
ERCC6/L2	228211_at	211-221
ERCC1	203719_t	238-248

5

Las Affymetrix ID se refieren a la matriz de tipo U133 Plus 2.0 de genoma humano (HG-U133 Plus 2).

Tabla 8. Una lista de biomarcadores que, cuando están regulados por incremento (expresión aumentada) confieren sensibilidad a iludofulvenos, de acuerdo con diversas realizaciones de la invención.

10

Gen	Affymetrix ID	SEQ ID NO
MYC	20243_s_at	224-235
PTGR1	231897_at	251-261
PTGR2	230774_at	264-274

Las Affymetrix ID se refieren a la matriz de tipo U133 Plus 2.0 de genoma humano (HG-U133 Plus 2).

15

Tabla 9. La toxicidad del análogo 001/análogo 002 de iludofulveno a incubación de 2 horas o 48 horas, de acuerdo con diversas realizaciones de la invención.

Línea celular tumoral	¿Citotoxicidad?

	Incubación de 2 h	Incubación de 48 h
Leucemias mielógenas	Sí	Sí
Carcinomas de mama	Sí	Sí
Epidermoide	Sí	Sí
Ovárico	Sí	Sí
Carcinomas pulmonares	Sí	Sí
Carcinomas de próstata	Sí	Sí
Leucemias de linfocitos B	No	Sí
Leucemias de linfocitos T	No	Sí
Fibroblastos (normal)	No	Sí

Tabla 10. Una comparación del perfil de daños en el ADN del análogo 001/análogo 002 de iludofulveno con otros fármacos e irradiación UV, de acuerdo con realizaciones de la invención.

Gen	Otros fármacos*	UV	Análogo de iludofulveno 001/002
XP-A	+	+	+
XP-B	0	+	+
XP-C	+	+	0
XP-D	0	+	+
XP-E	+	+	0
XP-F	+	+	+
CS-A	+/-	+	++
CS-B	+/-	+	++
ERCC1	+	+	+
ERCC5	+	+	+

5

*como se define en el párrafo en la parte superior de la página 7

Tabla 11. La resistencia a múltiples fármacos de análogo 001/análogo 002 de iludofulveno de acuerdo con diversas realizaciones de la invención.

10

Mecanismo de resistencia a múltiples fármacos	Resistencia a análogo 001 /análogo 002 de iludofulveno
Gp170/MDR1	No
Gp180/MRP	No
Topoisomerasa I	No
Topoisomerasa II	No
MVP/LRP (salto)	No
Contenido de tior/GST pi	No
Reparación de ADN	No
Expresión de Myc	No
Expresión de Bcl-2	No
Estado de BRCA	No
Estado de P53	No

ES 3 010 129 T3

Estado de P21	No
Expresión de MGMT	No
Alteración de microtubulina	No

Tabla 12. Los valores citotóxicos de CI50 (micromolar, exposición de 2 horas, N = 3, media $\pm$ DT) para iludina M, análogo de iludofulveno 108 y análogo de iludofulveno 110 para células que expresan el receptor de estrógenos (ER) (MCF7) y células que no expresan el ER (HT29), de acuerdo con realizaciones de la invención.

5

Análogo	HT29 (ER negativo)	MCF7 (ER positivo)
Iludina M	0,52 $\pm$ 0,10	0,48 $\pm$ 0,13
108	>55	14,1 $\pm$ 2,8
110	>19	2,0 $\pm$ 0,1

Tabla 13. La capacidad de análogos de iludofulveno de inhibir el crecimiento de células tumorales, de acuerdo con diversas realizaciones de la invención.

Análogo de iludofulveno	Valor medio de CI50 (nM) $\pm$ DT, N = 3 salvo que se indique de otro modo			
	Línea celular diana MV522		Línea celular inespecífica 8392B	
	Exposición de 2 h	Exposición de 48 h	Exposición de 2 h	Exposición de 48 h
001	2200 $\pm$ 100	350 $\pm$ 20		830 $\pm$ 100
002	110 $\pm$ 40	70 $\pm$ 10	26 000 $\pm$ 4500	800 $\pm$ 100
004	4200	600		
008	870 $\pm$ 90	630 $\pm$ 80	12 200 $\pm$ 700	15 100 $\pm$ 2200
009	500 $\pm$ 30	850 $\pm$ 180	47 100 $\pm$ 11 000	43 200 $\pm$ 2300
010	8900 $\pm$ 1500	170 $\pm$ 60	29 400 $\pm$ 1600	14 500 $\pm$ 1700
011	4900 $\pm$ 900	1200 (N = 2)	>100 000	40 400 $\pm$ 6700
012	5150 $\pm$ 1350	320 $\pm$ 90	42 200 $\pm$ 5000	18 800 $\pm$ 2800
013	5100 $\pm$ 700	270 $\pm$ 130	11 900 $\pm$ 1300	4200 $\pm$ 400
014	115 $\pm$ 30	460 $\pm$ 120	9650 $\pm$ 200	1100 $\pm$ 300
015	1800 $\pm$ 200	480 $\pm$ 110	810 $\pm$ 260	1300 $\pm$ 150
016	490 $\pm$ 130	440 $\pm$ 90	>100 000	870 $\pm$ 60
017	2400 $\pm$ 360	320 $\pm$ 60	14 700 $\pm$ 900	
018	8800 $\pm$ 2900		4200 $\pm$ 1300	
019	470 $\pm$ 60	660 $\pm$ 80	>75 000	
020	530 $\pm$ 140	230 $\pm$ 10	25 000 $\pm$ 3100	
021	2400 $\pm$ 1000	930 $\pm$ 250	34 400 $\pm$ 9400	
022	700 $\pm$ 200	680 $\pm$ 180	31 700 $\pm$ 1400	
023	2900 $\pm$ 1140	2750 $\pm$ 500	>138 000	
024	1800 $\pm$ 200	1200 $\pm$ 300	12 800 $\pm$ 2100	
025	1300 $\pm$ 310	1200 $\pm$ 100	>25 000	
030		>3000		
031		>3000		
032	600 $\pm$ 190	210 $\pm$ 30	>30 000	

ES 3 010 129 T3

033	10 000 ± 1100	4600 ± 200	29 900 ± 3300	
034	1400 ± 170	490 ± 40	>100 000	4400 ± 200
035	5600 ± 600		>150 000	
037	26 000 ± 5000	29 200 ± 2300	>85 000	
038	750 ± 60		24 900 ± 8000	
039	1500 ± 240	600 ± 40	24 600 ± 2400	820 ± 250
040	3400 ± 360	700 ± 90	24 000 ± 3300	5200 ± 470
060	19 400 ± 1800		27 600 ± 3000	
062	2600 ± 300	660 ± 200	37 100 ± 2300	
063	43 000 ± 5700	580 ± 250		
064	28 000 ± 4600	1200 ± 300		
065	6200 ± 1100	2500 ± 1200		
075	19 600 ± 9700		62 000 ± 3600	
076	24 000 ± 6100		39 500 ± 7200	
077	9200 ± 1200			
078	20 400 ± 6300		>100 000	
079	7700 ± 3500		>100 000	
080	8800 ± 2400		>100 000	
081	>80 000		>80 000	
082	50 600 ± 7100		>100 000	
083		37 200 ± 2900		>42 000
084		28 200 ± 1400		>42 000
085	>40 000	>40 000		
087	>40 000	24 700 ± 3900	>40 000	
089	19 300 ± 5700	15 500 ± 2800	>60 000	
090	2500 ± 400	2900 ± 400	1600 ± 200	3800 ± 300
094	800 ± 100	210 ± 20	9000 ± 1700	110 ± 10
096	2700 ± 400	6200 ± 600	>88 000	>3000
097	2900 ± 100		>82 000	
098	18 800 ± 2500	4600 ± 250	>65 000	11 700 ± 1800
099	8400 ± 1100	1800 ± 200	4000 ± 400	300 ± 20
100	>10 000	1700 ± 500		
101	>8000	>7500		
102	>13 000	1300 ± 100		
103	31 800 ± 4900	5900 ± 400	12 100 ± 2000	2300 ± 200
104	6300 ± 400	6000 ± 500	36 400 ± 6500	2700 ± 600
105	7300 ± 1200	2100 ± 400	>100 000	
106	5200 ± 1000		>83 000	
107	>50 000	1600 ± 100	>50 000	
108	12 300 ± 2300	520 ± 50	>55 000	6000 ± 1600
109	>50 000		>50 000	
110	>55 000	1400 ± 100	>55 000	25 300 ± 2100

ES 3 010 129 T3

111	16 700 ± 2100	11 900 ± 2800	34 600 ± 2100	10 200 ± 1000
112	10 000 ± 2000	6700 ± 1200	14 900 ± 100	5200 ± 300
113	85 000 ± 700	14 100 ± 3000	>93 000	7800 ± 1000
114	1500 ± 100	260 ± 70	25 100 ± 1000	700 ± 100
115	1500 ± 100	70 ± 5	1600 ± 700	630 ± 60
116	400 ± 100	1000 ± 50	7000 ± 400	170 ± 30
117	1100 ± 100	100 ± 30	7900 ± 1600	10 ± 2
118	14 000 ± 2000	740 ± 120	24 500 ± 4500	2000 ± 400
119	1100 ± 70	270 ± 40	>33 000	>10 000
120	2800 ± 900	600 ± 100	19 100 ± 4600	510 ± 110
121	300 ± 10	90 ± 10	15 200 ± 6000	1300 ± 500
122	6400 ± 300	2400 ± 300	14 500 ± 1200	1100 ± 300
123	1900 ± 400	600 ± 60	450 ± 30	2400 ± 500
124	2800 ± 700	870 ± 350	>30 000	2400 ± 550
125	3700 ± 600	1200 ± 200	15 500 ± 1400	600 ± 100
126	2100 ± 500	900 ± 100	>30 000	330 ± 80
127	870 ± 30	340 ± 90	>30 000	100 ± 40
128	840 ± 230	370 ± 50	>35 000	800 ± 70
129	>136 000	19 700 ± 1900	>136 000	39 400 ± 9200
130	700 ± 100	130 ± 40	27 000 ± 7000	4400 ± 500
133	58 800 ± 6600	15 800 ± 2600	12 200 ± 2300	2700 ± 400
134	50 000 ± 6000	28 000 ± 4000	43 900 ± 5100	8500 ± 2000
135	1600 ± 300	22 ± 4	70 ± 20	22 ± 2
136	430 ± 10	130 ± 10	>6200	25 ± 2
137	850 ± 110	1200 ± 100	8500 ± 1200	710 ± 60
138	2100 ± 200	1000 ± 200	5400 ± 200	820 ± 230
139	6400 ± 900	3400 ± 500	11 600 ± 900	2600 ± 1000
140	17 100 ± 5100	>14 000	12 700 ± 300	>14 000
141	11 400 ± 1000	3700 ± 800	13 700 ± 1900	1100 ± 140
142	90 ± 10	24 ± 7	6400 ± 1100	80 ± 6
143	43 500 ± 11 300	11 400 ± 1800	56 500 ± 20 000	3600 ± 700
146	2500 ± 400	740 ± 280	13 000 ± 1200	
147	>76 000	26 100 ± 12 900	>76 000	43 800 ± 3000
148	17 100 ± 1100	6800 ± 1100	61 000 ± 11 600	6700 ± 1600
149	2900 ± 1000	1500 500	44 600 ± 1400	4100 ± 900
150	9500 ± 1600	1400 ± 400	59 000 ± 5500	10 600 ± 800
151	7900 ± 400	4200 ± 1600	25 500 ± 1200	6600 ± 2300
152		6400 ± 1200	49 000 ± 7700	9100 ± 100
153	8700 ± 2700	10 900 ± 3400	>90 000	15 800 ± 9600
154	>70 000	61 300 ± 10 000	>70 000	46 700 ± 13 100
155	8200 ± 1200	3600 ± 400	17 000 ± 4000	9100 ± 1100

ES 3 010 129 T3

156	7200 ± 500	3100 ± 100	32 300 ± 9400	5500 ± 1200
157	>400 000	>123 000	>350 000	13 100 ± 1600
158	>175 000	>175 000	>200 000	61 000 ± 9000
159	2700 ± 400	120 ± 10	13 700 ± 4200	<10 nM
160	1900 ± 200	500 ± 200	52 400 ± 17 800	3200 ± 1100
161	2800 ± 500	3300 ± 700	13 800 ± 3400	>10 000
163	3500 ± 800	820 ± 40	18 600 ± 800	910 ± 100
164		70 ± 10	3500 ± 1600	130 ± 40
165	7700 ± 1100	290 ± 40	11 000 ± 3300	11 000 ± 1000
166	6500 ± 600	7200 ± 1900	6500 ± 2100	6000 ± 1500
167	14 800 ± 2200		18 500 ± 2300	
169	7100 ± 600		2300 ± 600	
177	7500 ± 800	1900 ± 800	73 000 ± 5000	4100 ± 1300
178	21 000 ± 4000	1000 ± 100	32 000 ± 9000	>8000
180	19 900 ± 300	>4000	5200 ± 1800	660 ± 50
182	99 000 ± 12 000	38 000 ± 8200	39 000 ± 7000	18 700 ± 2700
183	>120 000	>275 000	>120 000	>235 000
184	800 ± 300	210 ± 20	>100 000	>10 000
185	1700 ± 600	1900 ± 100		
186	144 000 ± 32 000	70 000 ± 16 000	79 000 ± 24 000	48 000 ± 2000
187	1300 ± 400	900 ± 200	3200 ± 800	3200 ± 700
189	8900 ± 2500	6100 ± 2600	41 000 ± 3700	
190	19 000 ± 4000	>9000	56 000 ± 2000	>9000
191	>140 000	49 000 ± 13 000	>140 000	15 000 ± 4000
192	1600 ± 200	700 ± 100	8700 ± 1700	200 ± 30
193	1400 ± 400	2500 ± 600	48 000 ± 7000	>11 000
195	1400 ± 200	390 ± 120	21 000 ± 6000	4300 ± 1200
196	840 ± 100	450 ± 120	80 000 ± 5000	>9200
197	950 ± 70	500 ± 100	9500 ± 400	11 300 ± 100
198	700 ± 100	2800 ± 600	>8200	>82 000
199	4700 ± 600	2500 ± 1100	>93 000	>9300
201	360 ± 110	260 ± 70	13 000 ± 1700	26 000 ± 7000
202	1200 ± 100	650 ± 100	>62 000	>6200
203	760 ± 170	940 ± 330	48 000 ± 6000	>5500
204	220 ± 40	1600 ± 300	4100 ± 800	8600 ± 800
205	8400 ± 2200	1200 ± 400	>185 000	>2600
206	610 ± 40	230 ± 20	20 000 ± 1000	8200 ± 200
207	570 ± 60	410 ± 60		
208	1200 ± 100	930 ± 160	25 000 ± 3000	
209	3900 ± 1100	610 ± 100	>90 000	
210	40 000 ± 4000	5500 ± 600		
211	470 ± 120	430 ± 100	59 000 ± 9000	

ES 3 010 129 T3

212	80 ± 10	55 ± 5		
213	2300 ± 700	1700 ± 700		
214	2900 ± 800	360 ± 30		
215	26 000 ± 3000	490 ± 120		
216	460 ± 60	150 ± 40		
217	2200 ± 100	2200 ± 100	43 000 ± 4000	>7000
218	10 000 ± 3000	600 ± 200	15 000 ± 6000	600 ± 100
219	>52 000	>52 000	>52 000	>52 000
220	90 ± 10	130 ± 10	101 000 ± 18 000	40 000 ± 3000
221	>21 000	2500 ± 200	>21 000	>21 000
222	5000 ± 100	1100 ± 100	9300 ± 200	330 ± 60
223	20 000 ± 3700	2700 ± 300	>185 000	>55 000
224	>200 000	>130 000	>200 000	>130 000
225	47 000 ± 4000	55 000 ± 11 000	>350 000	33 000 ± 13 000
226	>59 000	>59 000	>59 000	>59 000
227	>57 000	4400 ± 700	>57 000	16 000 ± 4000
228	>38 000	>38 000	24 000 ± 3000	>38 000
229	>56 000	>2000	>56 000	>2000
230	620 ± 80	100 ± 10	38 000 ± 5000	1000 ± 200
231	1500 ± 100	280 ± 10	14 000 ± 4000	
232	700 ± 100	460 ± 60	42 000 ± 6000	3300 ± 600
233	3200 ± 300	350 ± 80	>150 000	2400 ± 700
234	3000 ± 300	1100 ± 400	24 000 ± 6000	9000 ± 1000
235	3500 ± 400	2200 ± 400	49 000 ± 6000	6500 ± 1600
236	49 000 ± 11 000	29 000 ± 5000	48 000 ± 10 000	
237	1200 ± 300	730 ± 140	22 000 ± 1000	6600 ± 900
238	780 ± 190	57 ± 8	23 000 ± 2000	4700 ± 1200
239	420 ± 60	70 ± 20	39 000 ± 3000	28 000 ± 4000
240	2900 ± 100	1300 ± 200	>24 000	1300 ± 100
241	560 ± 90	110 ± 20	>28 000	18 000 ± 4000
242	2400 ± 400	580 ± 150	18 000 ± 2000	2900 ± 600
243	2200 ± 500	670 ± 240	64 000 ± 10 000	26 000 ± 6000
244	1600 ± 400	150 ± 10	87 000 ± 11 000	35 000 ± 7000
245	3400 ± 1000	440 ± 90	79 000 ± 7000	14 000 ± 1700
246	2800 ± 260	1900 ± 450	14 000 ± 2000	6200 ± 1300
247	6100 ± 2000	1200 ± 250	10 000 ± 1400	7100 ± 1700
248	830 ± 100	200 ± 25	23 000 ± 1000	610 ± 120
249	4100 ± 820	420 ± 100	18 000 ± 3500	19 000 ± 3800
250	99 000 ± 21 000	137 000 ± 14 000	>275 000	137 000 ± 10 000
251	128 000 ± 4000	51 000 ± 1000	>275 000	82 000 ± 8000

ES 3 010 129 T3

252	>380 000	33 000 ± 3000	>380 000	>380 000
253	>380 000	>38 000	>380 000	>380 000
254	2700 ± 800	1100 ± 100	43 000 ± 6000	>65 000
255	2900 ± 500	55 ± 2	119 000 ± 15 000	99 000 ± 4000
256	1500 ± 200	880 ± 200	7500 ± 800	7100 ± 300
257	2800 ± 600	320 ± 30	25 000 ± 2000	26 000 ± 3000
258	>45 000	>45 000	>45 000	>45 000
259	16 000 ± 3000	2400 ± 200	>85 000	4700 ± 400
260	1600 ± 500	150 ± 20	>64 000	19 000 ± 4500
261	6300 ± 1100	1000 ± 150	64 000 ± 2000	38 000 ± 2100
262	8700 ± 1300	3900 ± 570	287 000 ± 14 000	73 000 ± 17 000
263	2000 ± 300	1400 ± 200	124 000 ± 18 000	39 000 ± 7000
264	1400 ± 100	76 ± 17	>85 000	54 000 ± 20 000
265	810 ± 20	8 ± 1	1100 ± 200	250 ± 80
266	140 ± 20	70 ± 18	56 000 ± 15 000	32 000 ± 7000
267	900 ± 160	160 ± 20	>90 000	28 000 ± 8000
268	2100 ± 200	330 ± 90	54 000 ± 16 000	>8000
269	11 000 ± 3000	850 ± 320	52 000 ± 4000	>7000
270	8000 ± 1500	1300 ± 100	>84 000	7100 ± 700
271	1700 ± 200	200 ± 90	>93 000	>9300
272	>46 000	>4700	>47 000	>4700
273	30 000 ± 5000	>1500	>45 000	>4500
274	39 000 ± 3000	1200 ± 300	>46 000	>4500
275	1500 ± 300	370 ± 40	>62 000	>6200
276	1500 ± 200	760 ± 100	>61 000	>6100
277	760 ± 70	190 ± 20	31 000 ± 6000	9800 ± 1000
278	1000 ± 100	270 ± 10	>94 000	>9400
279	1700 ± 400	190 ± 20	>90 000	>9000
280	2400 ± 800	<80	>83 000	>2800
281	1800 ± 700	170 ± 10	27 000 ± 2000	5000 ± 700
282	680 ± 60	110 ± 10	>85 000	>8500
283	2900 ± 1200	300 ± 20	40 000 ± 4000	>9300
284	13 600 (N = 2)	340 ± 20		>8800
285	3800 ± 1100	310 ± 20	84 000 ± 9000	2000 ± 100
286	48 000 ± 10 000	6300 ± 200	51 000 ± 1700	>8800
287	455 000 ± 22 000	1100 ± 100	567 000 ± 17 000	4700 ± 400
288	1800 ± 600	150 ± 20	11 000 ± 3200	~9000
289	51 ± 4	530 ± 150	>290 000	>8800
294	960 ± 170			
295	200 ± 44			

ES 3 010 129 T3

296	250 (N = 2)			
297	2200 (N = 1)			
298	>7000			

Tabla 14. El nombre de la IUPAC de análogos de iludofulveno.

N.º de entrada	Análogo de iludofulveno	Nombre de la IUPAC de análogos de iludofulveno
1	001	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
2	002	(6'R)-6'-hidroxi-3'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetilespro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
3	003	(6'R,6'''R)-3',3'''-metilenobis(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona)
4	004	(R)-3'-bromo-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
5	005	(R)-6'-hidroxi-3'-yodo-2',4',6'-trimetilespro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
6	006	(R)-6'-hidroxi-3'-(4-hidroxibencil)-2',4',6'-trimetilespro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
7	007	(R)-6'-hidroxi-3'-(4-metoxibencil)-2',4',6'-trimetilespro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
8	008	acetato de (R)-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metoxi)metilo
9	009	(R)-6'-hidroxi-3'-(3-hidroxipropil)-2',4',6'-trimetilespro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
10	010	(R)-3'-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propanal
11	011	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespro[ciclopropano-1,5'-indene]-3'-carbaldehído
12	012	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-nitroespro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
13	013	4-hidroxi-5-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)ciclohexano-1,3-dicarbaldehído
14	014	(4a'S,7'R,9b'S)-7'-hidroxi-4a',7',9'-trimetil-4a',9b'-dihidro-4'H-espro[ciclopropano-1,8'-indeno[1,2-d][1,3]dioxin]-6'(7'H)-ona
15	015	acetato de (R)-3'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespro[ciclopropano-1,5'-inden]-6'-ilo
16	016	(R)-3'-(etoximetil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
17	017	(6'R,6'''R)-3',3'''-(oxibis(metileno))bis(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona)
18	018	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-(((2R,3S,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)espro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
19	019	(6'R)-3'-((2,3-dihidroxipropoxi)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona

ES 3 010 129 T3

20	020	(R)-3'-((2-bromoetoxi)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
21	021	(R)-6'-hidroxi-3'-(((2-metoxipropan-2-il)oxi)metil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
22	022	(R)-6'-hidroxi-3'-((2-hidroxietoxi)metil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
23	023	(R)-6'-hidroxi-3'-(((4-hidroxifenil)tio)metil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
24	024	(R)-3'-((benciltio)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
25	025	(R)-2-(((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)acetato de metilo
26	026	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-((p-toliltio)metil)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
27	027	carbonato de (R)-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil fenilo
28	028	benzoato de (R)-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metilo
29	029	ácido (R)-2-(((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)acético
30	030	(R)-2-(((6'-hidroxi-1'-((2-metoxi-2-oxoetil)tio)-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)acetato de metilo
31	031	2-(((6'R)-6',7a'-dihidroxi-1'-((2-metoxi-2-oxoetil)tio)-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-1',6',7',7a'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)acetato de metilo
32	032	(6'R)-3'-(((2,3-dihidroxiopropil)tio)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
33	033	7'-metil-4'H-diespiro[ciclopropano-1,6'-indeno-5',2"-[1,3]dioxolan]-4'-ona
34	034	acetato de (R)-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metilo
35	035	6'-hidroxi-4'-metilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
36	036	(R)-3'-((1H-imidazol-1-il)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
37	037	1-carboxi-2-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)etan-1-aminio
38	038	ácido (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propanoico
39	039	(R)-3'-(3,3-dimetoxipropil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona

ES 3 010 129 T3

40	040	(R)-3'-(3,3-dietoxipropil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
41	041	(R,Z)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)acrilaldehído
42	042	(R)-3'-(hidroximetil)-4',6'-dimetil-6'-(((trietilsilil)oxi)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
43	043	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-(((trietilsilil)oxi)metil)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
44	044	(R)-2',4',6'-trimetil-6'-(((trietilsilil)oxi)-3'-(((trietilsilil)oxi)metil)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
45	045	2-((7-hidroxi-5-(2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)-2,4,6-trimetil-1H-inden-1-il)tio)acetato de metilo
46	046	acetato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
47	047	(6'R)-3'-(2-(1,7-dihidroxi-2,4,6-trimetil-1H-inden-5-il)etil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
48	048	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-1-(p-toliltio)-3'-((p-toliltio)metil)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
49	049	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-(p-toliltio)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
50	050	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-1',3'-bis(p-toliltio)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
51	051	2-mercaptoacetato de (R)-2-(2-(((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)acetoxi)etilo
52	052	bis(2-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)acetato de etano-1,2-diilo
53	053	(R)-3'-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
54	054	(R)-6'-hidroxi-1'-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-3'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
55	055	5-(2-hidroxietil)-1-((4-hidroxifenil)tio)-3-(((4-hidroxifenil)tio)metil)-2,4,6-trimetil-1H-inden-7-ol
56	056	(R)-6'-hidroxi-3'-((4-hidroxifenil)tio)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
57	057	(R)-6'-hidroxi-1'-((4-hidroxifenil)tio)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
58	058	(R)-6'-hidroxi-1',3'-bis((4-hidroxifenil)tio)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
59	059	(6'S,7'R)-4'-metil-6'-(((trietilsilil)oxi)-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'-ol

ES 3 010 129 T3

60	060	(R)-7'-metil-4'H-diespiro[ciclopropano-1,6'-indeno-5',2''-[1,3]dioxolan]-4'-ol
61	061	(S)-4'-metil-6'-((trietilsilil)oxi)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
62	062	(R)-6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-4',6'-dimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
63	063	(R)-6'-hidroxi-2',3'-bis(hidroximetil)-4',6'-dimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
64	064	N-acetil-S-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-L-cisteína
65	065	(R)-2-acetamido-3-(((R)-6'-hidroxi-4',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)-N-((S)-1-feniletíl)propanamida
66	066	(S)-2-acetamido-3-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)-N-((S)-1-feniletíl)propanamida
67	067	4-metil-2,3-dihidro-5H-indeno[5,6-b]furan-5-ona
68	068	5-hidroxi-6-(2-hidroxietil)-7-metil-1H-inden-1-ona
69	069	5-(2-hidroxietoxi)-6-(2-hidroxietil)-7-metil-1H-inden-1-ona
70	070	(3a'R,4'R)-4'-hidroxi-7'-metil-3a',4'-dihidro-1'H-diespiro[ciclopropano-1,6'-indeno-5',2''-[1,3]dioxolan]-1'-ona
71	071	(3a'R,4'R)-7'-metil-4'-((trietilsilil)oxi)-3a',4'-dihidro-1'H-diespiro[ciclopropano-1,6'-indeno-5',2''-[1,3]dioxolan]-1'-ona
72	072	(7'R,7a'R)-7'-hidroxi-4'-metil-7',7a'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-indeno]-3',6'-diona
73	073	(7'R,7a'R)-4'-metil-7'-((trietilsilil)oxi)-7',7a'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-indeno]-3',6'-diona
74	074	(6'R)-3'-(((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)tio)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
75	075	acetato de (R)-(6'-hidroxi-4',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
76	076	diacetato de (R)-(6'-hidroxi-4',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-indeno]-2',3'-diil)bis(metileno)
77	077	acetato de (R)-(6'-hidroxi-3'-(hidroximetil)-4',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
78	078	acetato de (R)-(6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-4',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metilo
79	079	(R)-6'-hidroxi-2'-(metoximetil)-4',6'-dimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
80	080	(R)-6'-hidroxi-3'-(metoximetil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
81	081	(R)-6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3'-(metoximetil)-4',6'-dimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona

82	082	(R)-6'-hidroxi-2',3'-bis(metoximetil)-4',6'-dimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7' (6'H)-ona
83	083	(R)-2-acetamido-3-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespirociclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)-N-((S)-1-((2-(((S)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-oxoetil)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)propanamida
84	084	(S)-2-((R)-2-acetamido-3-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespirociclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)propanamido)-4-metil-N-(2-oxo-2-(((R)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)etil)pentanamida
85	085	(S)-2-((R)-2-acetamido-3-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespirociclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)propanamido)-4-metil-N-((S)-4-metil-1-oxo-1-(((R)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)pentan-2-il)pentanamida
86	086	(R)-2-acetamido-3-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespirociclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)-N-(2-oxo-2-(((R)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)etil)propanamida
87	087	(S)-2-((R)-2-acetamido-3-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespirociclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)propanamido)-4-metil-N-((R)-4-metil-1-((S)-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-1-oxopentan-2-il)pentanamida
88	088	acetato de (R)-(6'-acetoxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespirociclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metilo
89	089	N5-((R)-1-((carboximetil)amino)-3-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespirociclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)-1-oxopropan-2-il)-D-glutamina
90	090	acetato de (R)-2'-(hidroximetil)-4',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespirociclopropano-1,5'-inden]-6'-ilo
91	091	ácido (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespirociclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propanoico
92	092	(R)-6'-hidroxi-3'-(3-metoxipropil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7' (6'H)-ona
93	093	(R)-3'-(3,3-dietoxipropil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
94	094	acetato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespirociclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
95	095	(R)-6'-hidroxi-3'-(3-metoxipropil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7' (6'H)-ona
96	096	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)tio)metil)espirociclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
97	097	S-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespirociclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)homocisteína
98	098	((S)-3-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespirociclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)-2-metilpropanoil)prolina

ES 3 010 129 T3

99	099	(2'S,6'R)-6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden o]-3',7'(2'H,6'H)-diona
100	100	S-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inde n]-3'-il)metil)-N-S-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopr opano-1,5'-inden]-3'-il)metil)cisteinil-L-asparaginilglicil-L-arginilcisteína
101	101	S-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inde n]-3'-il)metil)-N-S-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopr opano-1,5'-inden]-3'-il)metil)cisteinil-L-arginilglicil-L-asparaginilcisteína
102	102	S-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inde n]-3'-il)metil)cisteinil-L-asparaginilglicil-L-arginilcisteína
103	103	acetato de (R)-(6'-acetoxi-2'-(hidroximetil)-4',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropan o-1,5'-inden]-3'-il)metilo
104	104	(R)-8'-hidroxi-6',8'-dimetil-1',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,7'-indeno[1,2-e][1,3] dioxepin]-9'(8'H)-ona
105	105	(E)-2-((2R,4S)-4-hidroxi-2-((1R,2S)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclopentil)-2-metilciclob utilideno)propanal
106	106	ácido 5-(((3'S,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclo propano-1,5'-inden]-3'-il)oxi)-5-oxopentanoico
107	107	((13S)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]f enantren-3-il)glutarato de (3'S,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopro pano-1,5'-inden]-3'-ilo
108	108	3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propanoato de (13S)-17-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]]fenantren-3-ilo
109	109	((3'S,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopro pano-1,5'-inden]-3'-il)glutarato de (13S)-17-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]]fenantren-3-ilo
110	110	3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propanoato de (13S)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fe nantren-3-ilo
111	111	3-(6'-hidroxi-2',4'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il) propanoato de (10R,13S)-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahi dro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo
112	112	3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propanoato de (13S)-10,13-dimetil-17-oxohexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo

ES 3 010 129 T3

113	113	(R)-3'-(but-3-en-1-il)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
114	114	(6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-(2-(oxiran-2-il)etil)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
115	115	(R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propanal oxima
116	116	(R)-3'-(terc-butoximetil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
117	117	ácido 5-(((2'S,6'R)-3'-((4-carboxibutanoil)oxi)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metoxi)-5-oxopentanoico
118	118	ácido 5-(((2'S,6'R)-2'-(((3,5-dinitrobenzoil)oxi)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)oxi)-5-oxopentanoico
119	119	(6'R)-3'-(3,4-dihidroxibutil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
120	120	(R)-6'-hidroxi-3'-(3-(((S)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilideno)hidrazinilideno)propil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
121	121	(R)-2-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilideno)hidrazina-1-carboxamida
122	122	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-(3-(2-fenilhidrazinilideno)propil)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
123	123	(R)-N'-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilideno)-4-metilbencenosulfonohidrazida
124	124	(R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propanal O-acetil oxima
125	125	(R)-3'-(3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilideno)propil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
126	126	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-indene]-3'-carbaldehído oxima
127	127	2-hidroxi-4-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)butanonitrilo
128	128	(6'R)-6'-hidroxi-3'-(3-hidroxibutil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
129	129	(6'R)-2,4',6'-trimetil-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-indeno]-6',7'-diol
130	130	(R)-6'-hidroxi-3'-(3-(hidroxiamino)propil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
131	131	(R)-N-bencil-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propanamida
132	133	(E)-7-(clorometileno)-5-hidroxi-5,9-dimetilespiro[3.5]non-8-en-6-ona
133	134	(E)-6-(clorometileno)-4-hidroxi-4,8-dimetilespiro[2.5]oct-7-en-5-ona

ES 3 010 129 T3

134	135	4-nitrobenzoato de ((2'S,6'R)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
135	136	4-(N-acetoxiacetamido)benzoato de ((2'S,6'R)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
136	137	4-nitrobenzoato de ((2'S,6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3',7'-dioxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
137	138	4-(N-acetoxiacetamido)benzoato de ((2'S,6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3',7'-dioxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
138	139	4-nitrobenzoato de (2'S,6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-2'-(((4-nitrobenzoil)oxi)metil)-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
139	140	4-(N-acetoxiacetamido)benzoato de ((2'S,6'R)-3'-((4-(N-acetoxiacetamido)benzoil)oxi)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
140	141	(5'R)-4',5'-dihidroxi-5',7',9'-trimetil-4',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,6'-[1,3a]etenoindeno]-2',3'-dicarboxilato de dimetilo
141	142	(5'R)-5'-hidroxi-5',7',9'-trimetil-4'-oxo-4',5'-dihidro-1'H-espiro[ciclopropano-1,6'-[1,3a]etenoindeno]-2',3'-dicarboxilato de dimetilo
142	143	(R)-6'-hidroxi-1',2',4',6'-tetrametilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
143	144	acetato de (R)-2'-((2'-etil-6'-hidroxi-4',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metoxi)etilo
144	145	ácido (R)-5'-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metoxi)-5-oxopentanoico
145	146	(R)-4-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)butanonitrilo
146	147	(R)-3'-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
147	148	(R)-3'-((benzo[d]oxazol-2-iltio)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
148	149	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-(((1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
149	150	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-(((5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tio)metil)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
150	151	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-(((1-fenil-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
151	152	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-(((5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)tio)metil)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona

ES 3 010 129 T3

152	153	(R)-3'-(((1H-1,2,4-triazol-3-il)tio)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
153	154	(R)-6'-hidroxi-3'-(((4-hidroxipteridin-2-il)tio)metil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
154	155	(R)-6'-hidroxi-3'-(((1-(4-hidroxifenil)-1H-tetrazol-5-il)tio)metil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
155	156	acetato de (R)-4-(5-(((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)tio)-1H-tetrazol-1-il)fenilo
156	157	7'-metil-4'H-diespiro[ciclobutano-1,6'-indeno-5',2''-[1,3]dioxolan]-4'-ona
157	158	5-hidroxi-2,2,6,8a-tetrametil-2,3,3a,8,8a,8b-hexahidro-1H-ciclobuta[d]ciclopenta[b]oxepin-7(5H)-ona
158	159	acetato de ((6'R)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
159	160	ácido 5-(((6'R)-2'-(acetoximetil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)oxi)-5-oxopentanoico
160	161	acetato de ((6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3',7'-dioxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
161	162	ácido 5-(((6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3',7'-dioxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metoxi)-5-oxopentanoico
162	163	2-cloroacetato de (6'R)-2'-(acetoximetil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
163	164	2-cloroacetato de (R)-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metilo
164	165	2-morfolinoacetato de (R)-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metilo
165	166	metil glutarato de (6'R)-2'-(acetoximetil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
166	167	metil glutarato de (6'R)-6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
167	168	metil glutarato de ((6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3',7'-dioxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo

ES 3 010 129 T3

168	169	2-cloroacetato de ((6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3',7'-dioxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
169	170	5-(2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)-2,4,6-trimetil-1H-inden-7-ol
170	171	6-(2-hidroxietil)-2,5,7-trimetil-1-metileno-1H-inden-4-ol
171	172	6-etil-2,5,7-trimetil-1-metileno-1H-inden-4-ol
172	173	acetato de 2-(4-hidroxi-2,5,7-trimetil-1-metileno-1H-inden-6-il)etilo
173	174	5-(2-hidroxietil)-3-(hidroximetil)-2,4,6-trimetil-1H-indeno-1,7-diol
174	175	triacetato de (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(acetoximetil)-6-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metoxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triilo
175	176	leucinato de 3-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
176	177	ácido (R)-5-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propoxi)-5-oxopentanoico
177	178	ácido (R)-4-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propoxi)-4-oxobutanoico
178	179	glicinato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
179	180	(1a'R,3'R,7'S,7a'R)-3',7'-dihidroxi-1a',3',6',6'-tetrametil-6',7'-dihidro-1a'H-espiro[ciclopropano-1,2'-indeno[3a,4-b]oxiren]-4'(3'H)-ona
180	181	acetato de (((1a'R,3'R,6'S,7'S,7a'R)-3',7'-dihidroxi-1a',3',6'-trimetil-4'-oxo-3',4',6',7'-tetrahidro-1a'H-espiro[ciclopropano-1,2'-indeno[3a,4-b]oxiren]-6'-il)metilo
181	182	(2'R,7'S,7a'S)-2'-cloro-7'-hidroxi-2',4'-dimetil-1',2',7',7a'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indeno]-3',6'-diona
182	183	(2'S,7'S,7a'S)-7'-hidroxi-2'-isopropoxi-2',4'-dimetil-1',2',7',7a'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indeno]-3',6'-diona
183	184	(R)-1-hidroxi-1-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)urea
184	185	(S)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
185	186	(6'S,7'R)-6',7'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-7',7a'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'(6'H)-ona
186	187	(S)-6'-hidroxi-3'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
187	188	(6'S,6'''S)-3',3'''-metilenobis(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona)
188	189	(R)-1-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-1H-pirrol-2,5-diona

ES 3 010 129 T3

189	190	(R)-1-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)-1H-pirrol-2,5-diona
190	191	6'-hidroxi-4',6'-dimetilespiro[ciclobutano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
191	192	(R)-2-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)isoindolina-1,3-diona
192	193	(R)-3'-(azidometil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
193	194	(R)-3'-(((R)-3'-(azidometil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-1'-il)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
194	195	(R)-3'-(3-azidopropil)-6'-hidroxi-4',6'-dimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
195	196	L-prolinato de 3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
196	197	(R)-2-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)isoindolina-1,3-diona
197	198	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-((4-nitrofenoxi)metil)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
198	199	(R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-(fenoximetil)espiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
199	200	(R)-6'-hidroxi-3'-(2-hidroxibencil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
200	201	(R)-N-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)acetamida
201	202	(S)-N-(3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)pirrolidina-2-carboxamida
202	203	L-seril-L-prolinato de 3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
203	204	2'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
204	205	(2'R,3'S,6'R)-3-amino-2'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
205	206	(2'R,3'S,6'R)-3-amino-6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
206	207	(S)-2-amino-N-(3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)-4-metilpentanamida
207	208	(terc-butoxicarbonil)-L-seril-L-prolinato de 3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo

208	209	L-seril-L-seril-L-prolinato de 3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
209	210	((S)-2-((S)-2-((S)-2((2S,4R)-1-acetil-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxamido)-3-hidroxi-propanamido)-3-hidroxi-propanamido)-2-ciclohexilacetil)-L-glutaminil-L-seril-L-seril-L-prolinato de 3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
210	211	(R)-3'-(3-aminopropil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'-(6'H)-ona
211	212	L-prolinato de (3'S,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
212	213	L-prolinato de (2'S,3'R,6'R)-2'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
213	214	L-seril-L-seril-L-prolinato de (2'S,3'R,6'R)-2'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
214	215	((S)-2-((S)-2-((S)-2((2S,4R)-1-acetil-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxamido)-3-hidroxi-propanamido)-3-hidroxi-propanamido)-2-ciclohexilacetil)-L-glutaminil-L-seril-L-seril-L-prolinato de (2'S,3'R,6'R)-2'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
215	216	((S)-2-((S)-2-((S)-2((2S,4R)-1-acetil-4-hidroxi-pirrolidina-2-carboxamido)-3-hidroxi-propanamido)-3-hidroxi-propanamido)-2-ciclohexilacetil)-L-glutaminil-L-seril-L-seril-L-prolinato de (3'S,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
216	217	6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoato de (R)-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metilo
217	218	6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanoato de (3'S,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
218	219	4-(fluorosulfonil)benzoato de (2'S,3'R,6'R)-2'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
219	220	(R)-1-acetoxi-1-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)urea
220	221	(S)-2-((3S,6s,9s,12s,15S)-3-((1H-imidazol-4-il)metil)-12-(4-aminobutil)-6,9-bis(hidroxi)metil)-15-isobutil-1-morfolino-1,4,7,10,13-penta-oxo-2,5,8,11,14-pentaazahexadecan-16-amido)-N1-((S)-1-((3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)urea

ES 3 010 129 T3

		droespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)amino)-4-metil-1-oxopentan-2-il)p entanodiamida
221	222	4-(fluorosulfonyl)benzoato de (3'S,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopro pano-1,5'-inden]-3'-ilo
222	223	((4R,7S,13S)-13-(2-amino-2-oxoetil)-7-(3-guanidinopropil)-6,9,12,15-tetraoxo-1, 2-ditia-5,8,14-triazacicloheptadecano-4-carbonil)glicinato de 3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
223	224	(R,E)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona oxima
224	225	(2'R,3'R,6'R,E)-2'3'6'-trihidroxi-2',4',6'-trimetil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1, 5'-inden]-7'(6'H)-ona oxima
225	226	(E)-octadec-9-enoato de (R)-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]- 3'-il)metilo
226	227	(E)-octadec-9-enoato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
227	228	(E)-octadec-9-enoato de (2'S,6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-2'-(((E)-octadec-9-enoil)oxi)metil)-7'-oxo-2',3', 6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
228	229	(R,E)-N-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-i nden]-3'-il)propil)octadec-9-enamida
229	230	N-((3'R,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclo propano-1,5'-inden]-3'-il)metanosulfonamida
230	231	N-((3'R,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclo propano-1,5'-inden]-3'-il)-4-metilbencenosulfonamida
231	232	hidroxicarbamato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
232	233	(R)-hidroxi((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-i nden]-3'-il)metil)carbamato de etilo
233	234	(R)-hidroxi((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-i nden]-3'-il)metil)carbamato de bencilo
234	235	(R)-hidroxi((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-i nden]-3'-il)metil)carbamato de terc-butilo
235	236	(R)-6'-hidroxi-3'-(hidroximetil)-1',2',4',6'-tetrametilespiro[ciclopropano-1,5'-inden] -7'(6'H)-ona
236	237	(2-bromoetil)carbamato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo

ES 3 010 129 T3

237	238	(2-cloroetil)carbamato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
238	239	(2-hidroxietil)carbamato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
239	240	acetoxi(acetil)carbamato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
240	241	(R)-N-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)metanosulfonamida
241	242	(R)-N-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)-4-metilbencenosulfonamida
242	243	(2-fluoroetil)carbamato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
243	244	(R)-1-hidroxi-1-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)urea
244	245	(R)-1-hidroxi-1-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)tiourea
245	246	morfolina-4-carboxilato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
246	247	morfolina-4-carboxilato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
247	248	[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
248	249	(R)-6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-3',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
249	250	acetato de ((1a'R,2'S,3'R,6'R,7a'S)-3'-acetoxi-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-1',1a',2',3',6',7'-hexahidroespiro[ciclopropano-1,5'-ciclopropa[c]inden]-2'-il)metilo
250	251	acetato de ((1a'S,2'S,3'R,6'R,7a'R)-3'-acetoxi-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-1',1a',2',3',6',7'-hexahidroespiro[ciclopropano-1,5'-ciclopropa[c]inden]-2'-il)metilo
251	252	(1a'R,3'S,6'R,7a'S)-3',6'-dihidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-1',1a',2',3'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-ciclopropa[c]inden]-7'(6'H)-ona
252	253	(1a'S,3'S,6'R,7a'R)-3',6'-dihidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-1',1a',2',3'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-ciclopropa[c]inden]-7'(6'H)-ona

ES 3 010 129 T3

253	254	4-sulfamoilbenzoato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
254	255	sulfamato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
255	256	1-(3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de 3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
256	257	1-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de 3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
257	258	ácido (4-carboxi-4-(4-carboxi-4-((3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)amino)butanamido)butanoil)glutámico
258	259	(R)-3'-((S)-2,2-dioxido-1,2,3-oxatiazinan-4-il)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
259	260	(R)-N-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxamida
260	261	1H-imidazol-1-carboxilato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
261	262	(R)-2-(((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)sulfonyl)acetato de metilo
262	263	2-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)sulfinil)acetato de metilo
263	264	diamida N-[3-(6'-hidroxi-2',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil]sulfúrica
264	265	diamida N-hidroxi-N'-[3-(6'-hidroxi-2',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil]sulfúrica
265	266	diamida N-[3-(6'-hidroxi-2',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil]-N-metoxisulfúrica
266	267	(R)-2-amino-N-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-N-metoxiacetamida
267	268	(R)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)acetamida

ES 3 010 129 T3

268	269	(4-metoxifenil)sulfamato de (R)-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metilo
269	270	(R)-3'-(aminometil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
270	271	(R)-N-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)metanosulfonamida
271	272	5-óxido del ácido (5S,6S,7S)-3-(((3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propanoil)oxi)metil)-8-oxo-7-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico
272	273	5-óxido del ácido (5S,6S,7S)-3-(((3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)carbamoil)oxi)metil)-8-oxo-7-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico
273	274	5,5-dióxido del ácido (6S,7S)-3-(((3-((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)carbamoil)oxi)metil)-8-oxo-7-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico
274	275	N-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)pirrolidina-2-carboxamida
275	276	2-amino-N-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-4-metilpentanamida
276	277	(R)-1-hidroxi-3-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)urea
277	278	(R)-1-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-3-metoxiurea
278	279	(R)-1-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-3-(2-hidroxietil)urea
279	280	(R)-1-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)-3-(2-hidroxietil)urea
280	281	(R)-1-(2-cloroetil)-3-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)urea
281	282	(R)-1-(2-cloroetil)-3-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)urea
282	283	diamida N-[(6'-hidroxi-2',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil]sulfúrica
283	284	(R)-3-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona
284	285	diamida N-hidroxi-N-[(6'-hidroxi-2',6'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil]sulfúrica

ES 3 010 129 T3

285	286	(R)-5-fluoro-1-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona
286	287	(R)-5-fluoro-3-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona
287	288	(R)-1-hidroxi-3-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)urea
288	289	(R)-1-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona
289	290	5-oxo-5-(((S)-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidrobenzo[a]heptalen-7-il)amino)pentanoato de ((S)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metilo
290	291	5-oxo-5-(((S)-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidrobenzo[a]heptalen-7-il)amino)pentanoato de 3-((S)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
291	292	N1-(((S)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-NS-((S)-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidrobenzo[a]heptalen-7-il)glutaramida
292	293	3-((S)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)-N-((S)-1,2,3,10-tetrametoxi-9-oxo-5,6,7,9-tetrahidrobenzo[a]heptalen-7-il)propanamida
293	294	2-amino-N-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-N-metoxipropanamida
294	295	2-amino-N-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-N-metoxi-4-metilpentanamida
295	296	2-amino-N-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-N-metoxi-4-(metiltio)butanamida
296	297	2-amino-N-(((R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)-3-(1H-indol-3-il)-N-metoxipropanamida
297	298	(terc-butoxicarbonil)glicinato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
298	299	(2'S,3'R,6'R)-2'-(azidometil)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
299	300	(2'R,3'R,6'R)-3'-azido-6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
300	301	6-oxo-6-fenilhexanoato de (R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
301	302	3,5-dinitrobenzoato de ((2'S,3'R,6'R)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo

ES 3 010 129 T3

302	303	3,5-dinitrobenzoato de (2'S,3'R,6'R)-2'-(((3,5-dinitrociclohexa-2,4-dieno-1-carbonil)oxi)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
303	304	propiolato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
304	305	(4-nitrofenil)carbonato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
305	306	4-metilbencenosulfonato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
306	307	(3'R,6'R)-3'-azido-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
307	308	(3'R,6'R)-3'-amino-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
308	309	(2'R,3'S,6'R)-3'-azido-2'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
309	310	4-sulfamoilbenzoato de (R)-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metilo
310	311	4-sulfamoilbenzoato de (3'S,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
311	312	4-metilbencenosulfonato de (R)-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metilo
312	313	2,3,4,5,6-pentafluoro-N-((3'R,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)bencenosulfonamida
313	314	4-metilbencenosulfonato de (R)-3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilo
314	315	(R)-3'-((2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
315	316	4-(fluorosulfonil)benzoato de ((2'S,3'R,6'R)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
316	317	4-(fluorosulfonil)benzoato de (2'S,3'R,6'R)-6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
317	318	4-(fluorosulfonil)benzoato de ((2'S,3'R,6'R)-3'-((4-(fluorosulfonil)benzoil)oxi)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo

ES 3 010 129 T3

318	332	(R)-6'-hidroxi-3'-((metoxiamino)metil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
319	333	acetato de ((2'S,3'R,6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
320	334	acetato de ((2'S,3'R,6'R)-3'-(((2'-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)(metil)carbamoil)oxi)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
321	335	((2'S,3'R,6'R)-6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)etano-1,2-diilbis(metilcarbamato) de terc-butilo
322	337	(R)-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)carbamato de 4-nitrofenilo
323	338	(R)-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)carbamato de 4-nitrofenilo
324	339	4-metilbencenosulfonato de ((2'S,3'R,6'R)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
325	340	(R)-N-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)metanosulfonamida
326	345	4-(N-(2-(2-(2-(2-aminoacetamido)acetamido)acetamido)etil)-N-metilsulfamoil)benzoato de ((2'S,3'R,6'R)-2'-(acetoximetil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
327	346	4-(N-(2-(2-(2-(2-aminoacetamido)acetamido)acetamido)etil)-N-metilsulfamoil)benzoato de ((2'S,3'R,6'R)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
328	347	4-sulfamoilbenzoato de ((2'S,3'R,6'R)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
330	348	4-sulfamoilbenzoato de (3'S,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
331	351	4-(N-(2-(2-(2-(2-aminoacetamido)acetamido)acetamido)etil)-N-metilsulfamoil)benzoato de (3'S,6'R)-6'-hidroxi-2',2',4',6'-tetrametil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
332	353	acetato de ((6'R)-3'-(((2-(((4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanamido)-3-metilbutanamido)-5-ureidopentanamido)bencil)oxi)carbonil)(metil)amino)e

ES 3 010 129 T3

		til)(metil)carbamoil)oxi)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahydroespiro [ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
333	354	(2-(3-((S)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propilideno)hidrazina-1-carbonil)carbamato de 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)hexanamido)-3-metilbutan amido)-5-ureidopentanamido)bencilo
334	356	acetato de ((2'S,3'S,6'R)-3'(((1-(9H-fluoren-9-il)-13-metil-3,6,9,12-tetraoxo-2-oxa-4,7,10,13-tetraazapentadecan-15-il)(metil)carbamoil)oxi)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
335	357	acetato de ((2'S,3'S,6'R)-3'(((2-(2-(2-(2-aminoacetamido)acetamido)-N-metilacetamido)etil) (metil)carbamoil)oxi)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
336	359	acetato de ((2'S,3'S,6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-3'-((metil(2,2,14-trimetil-4,7,10,13-tetraoxo-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-il)carbamoil)oxi)-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
337	361	acetato de ((2'S,3'R,6'R)-3'-(((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
338	362	metanosulfonato de ((2'S,3'R,6'R)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
339	363	(2'S,3'R,6'R)-2'-(aminometil)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-2',3'-dihydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
340	364	(2'R,3'R,6'R)-3'-amino-6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetil-2',3'-dihydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
341	366	(R)-((6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)metil)carbamato de terc-butilo
342	367	(R)-(3-(6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-6',7'-dihydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-il)propil)carbamato de terc-butilo
343	368	acetato de ((2'S,3'R,6'R)-3'-acetoxi-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
344	369	(2'S,3'R,6'R)-2'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-2',3'-dihydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
345	370	acetato de (2'S,3'R,6'R)-2'-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
346	371	acetato de (2'S,3'R,6'R)-6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahydroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo

ES 3 010 129 T3

347	372	acetato de (2'R,3'R,6'R)-2'-formil-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
348	373	acetato de (2'S,3'R,6'R)-2'-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
349	374	acetato de (2'S,3'R,6'R)-2'-(aminometil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
350	377	acetato de ((2'S,3'R,6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-3'-((tributilsilil)oxi)-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
351	378	acetato de (2'S,3'R,6'R)-2'-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-3'-ilo
352	379	acetato de ((2'S,3'R,6'R)-3'-(((2-(((4-((14S,17S)-1-(9H-fluoren-9-il)-14-isopropil-3,6,9,12,15-pentaoxo-17-(3-ureidopropil)-2-oxa-4,7,10,13,16-pentaazaoctadecan-18-amido)encil)oxi)carbonil)(metil)amino)etil)(metil)carbamoil)oxi)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
353	380	acetato de ((2'S,3'R,6'R)-3'-(((2-(((4-((2S,5S)-14-amino-5-isopropil-4,7,10,13-tetraoxo-2-(3-ureidopropil)-3,6,9,12-tetraazatetradecanamido)encil)oxi)carbonil)(metil)amino)etil)(metil)carbamoil)oxi)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
354	381	(2'S,3'R,6'R)-6'-hidroxi-2'-(hidroximetil)-2',4',6'-trimetil-3'-((tributilsilil)oxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona
355	382	(2'R,3'R,6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-3'-((tributilsilil)oxi)-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indeno]-2'-carbaldehído
356	383	(2'R,3'R,6'R)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-indeno]-2'-carbaldehído
357	384	((2'S,3'R,6'R)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-3'-((tributilsilil)oxi)-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metil)carbamato de terc-butilo
358	389	((2'S,3'R,6'R)-3',6'-dihidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metil)carbamato de terc-butilo
359	392	acetato de ((2'S,3'S,6'R)-3'(((2-(2-(2-(2-azidoacetamido)acetamido)-N-metilacetamido)etil)(metil)carbamoil)oxi)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo
360	393	acetato de ((2'S,3'R,6'R)-3'-(((2-(2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)etil)carbamoil)oxi)-6'-hidroxi-2',4',6'-trimetil-7'-oxo-2',3',6',7'-tetrahidroespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-2'-il)metilo

361	394	(R)-6'-hidroxi-3'-((hidroxiamino)metil)-2',4',6'-trimetilespiro[ciclopropano-1,5'-inden]-7'(6'H)-ona

Tabla 15. Un resumen de las 60 líneas celulares NCI DTP que muestra inhibición del crecimiento (IC), inhibición del crecimiento total (ICT, la concentración de fármaco de ensayo donde $100 \times (T - T_0)/(C - T_0) = 0$, es decir ICT significa un efecto citostático) y la dosis de concentración letal (un efecto citotóxico, DL). Datos para otros fármacos seleccionados, iludinas de origen natural y análogos de iludofulveno.

Nombre/NSC	Inhibición IC50 media	ICT media citostática	DL50 media citotóxica
Pirrolobenzodiazepinas 694501	7 nM	302 nM	>23 000 nM
Maitansina 153858	19 nM	318 nM	49 200 nM
Fumagilol 642492	6130 nM	9850 nM	>50 000 nM
Dolastatina-10 376128	17 nM	2680 nM	>50 000 nM
Auristatinas 654663	1,4 nM	902 nM	>5000 nM
Enadiina 157365	2900 nM	>100 000 nM	>100 000 nM
Halicondrina B 609395	1,2 nM	199 nM	>1000 nM
Tubulisina A	12 nM	1318 nM	>10 000 nM
Iludina S	10 nM	64 nM	511 nM
Iludina M	3 nM	20 nM	291 nM
Análogo de iludofulveno 0016	102 nM	1070 nM	4270 nM
Análogo de iludofulveno 0142	447 nM	4667 nM	53 700 nM
Análogo de iludofulveno 0159	117 nM	2090 nM	14 790 nM

Tabla 16. Una comparación de los valores de inhibición del crecimiento del análogo de iludofulveno 002 obtenidos de células en el panel de 60 líneas celulares NCI DTP con la expresión de diversos genes de reparación de ADN, de acuerdo con una realización de la invención.

Gen	SEQ ID NO del gen	Valor de P
ERCC2	21, 22, 145 a 155	P = 0,0246
ERCC8	1, 2, 35 a 45	P = 0,007
GTF2H1	5, 6, 57 a 67	P = 0,0007
PTGR1	249, 250, 251 a 261	P <0,0001
USP7	1, 16, 112 a 122	P <0,0001
XPC	ninguno	P >0,20
XRCC1	ninguno	P >0,20
RAD50	ninguno	P >0,20

Tabla 17. Una comparación de los valores de inhibición del crecimiento del análogo de iludofulveno 142 obtenidos de células en el panel de 60 líneas celulares NCI DTP con la expresión de diversos genes de reparación de ADN, de acuerdo con una realización de la invención.

Gen	SEQ ID NO del gen	Valor de P
ERCC2	21, 22, 145 a 155	P = 0,029
ERCC3	19, 20, 134 a 144	P = 0,0167
ERCC6	3, 4, 46 a 56	P = 0,0297

ES 3 010 129 T3

ERCC8	1, 2, 35 a 45	P = 0,0159
PTGR1	249, 250, 251 a 261	P <0,0001
USP7	1, 16, 112 a 122	P <0,0001
XPC	ninguno	P >0,20
XRCC1	ninguno	P >0,20
RAD50	ninguno	P >0,20

Tabla 18. Una comparación de los valores de inhibición del crecimiento del análogo de iludofulveno 184 obtenidos de células en el panel de 60 líneas celulares NCI DTP con la expresión de diversos genes de reparación de ADN, de acuerdo con una realización de la invención.

5

Gen	SEQ ID NO del gen	Valor de P
ERCC3	19, 20, 134 a 144	P = 0,0252
ERCC8	1, 2, 35 a 45	P = 0,0125
GTF2H2	5, 6, 68 a 78	P = 0,0107
PTGR1	249, 250, 251 a 261	P <0,0001
USP7	15, 16, 112 a 122	P <0,0001
MYC	222, 223, 224 a 235	P <0,005
XPA	27, 28, 178 a 188	P = 0,0219
XPC	ninguno	P >0,20
XRCC1	ninguno	P >0,20
RAD50	ninguno	P >0,20

Tabla 19. Una comparación de los valores de inhibición del crecimiento del análogo de iludofulveno 176 obtenidos de células en el panel de 60 líneas celulares NCI DTP con la expresión de diversos genes de reparación de ADN, de acuerdo con una realización de la invención.

10

Gen	SEQ ID NO del gen	Valor de P
ERCC3	19, 20, 134 a 144	P = 0,0258
ERCC8	1, 2, 35 a 45	P = 0,042
RAD18	29, 30, 189 a 199	P = 0,0147
GTF2H3	9, 10, 79 a 89	P = 0,0037
GTF2H5	13, 14 101 a 111	P = 0,0387
PTGR1	249, 250, 251 a 261	P <0,0001
USP7	15, 16, 112 a 122	P <0,0001
MYC	222, 223, 224 a 235	P <0,002
XPC	ninguno	P >0,20
XRCC1	ninguno	P >0,20
RAD50	ninguno	P >0,20

Tabla 20. Una comparación de los valores de inhibición del crecimiento de la iludina S obtenidos de células en el panel de 60 líneas celulares NCI DTP con la expresión de diversos genes de reparación de ADN.

Gen	SEQ ID NO del gen	Valor de P
ERCC3	19, 20, 134 a 144	P = 0,032
ERCC1	236, 237, 238 a 248	P = 0,0102
GTF2H1	5, 6, 57 a 67	P = 0,0003

PTGR1	249, 250, 251 a 261	P <0,0244
PTGR2	262, 263, 264 a 274	P = 0,0382
PTGR1+2*	249 a 274	P = 0,0031
USP7	15, 16, 112 a 122	P <0,0103
MYC	222, 223, 224 a 235	P <0,0134
XPC	ninguno	P >0,20
XRCC1	ninguno	P >0,20
RAD50	ninguno	P >0,20

*PTGR1+2 se refiere a la suma de la actividad del gen PTGR1 y el gen PTGR2.

Análisis de sensibilidad de células tumorales primarias.

Los residuos visibles de tejido sano se retiran de la muestra de tumor escindida del paciente u obtenida de sangre periférica u otros fluidos. El tumor puede lavarse con PBS, colocarse en una placa de Petri y 2 ml de medio de células cancerosas primarias D-ACF (PromoCell n.º C-2081) añadidos y el tumor puede diseccionarse en pequeños trozos, después puede homogeneizarse en partículas de 1 mm³. El tejido puede sedimentarse, lavarse, suspenderse, después sembrarse en placa en recipientes de histocultivo tratados con NCDD (PromoCell n.º C-43080) que contenían medio de célula cancerosas primarias D-ACF. Después de 7 días, las células adherentes se recogieron, se dividieron y se sembraron en placa en recipientes de histocultivo tratados con NCDD (PromoCell n.º C-43080) que contenían medio de células cancerosas primarias D-ACF. Una parte de las células tumorales adherentes recogidas se sembró en placas de histocultivo de 6 pocillos que contenían medio de células cancerosas primarias D-ACF. Se dejó que las células se adhirieran durante una noche. Entonces se añadió un iludofulveno a: 0 ng/ml (control), 30 ng/ml, 100 ng/ml, 300 ng/ml, 1000 ng/ml, 3000 ng/ml. Después se determinó la viabilidad celular a cada concentración y se comparó con la población de control a las 48 horas después usando un tinte de viabilidad tal como MTT, azul tripano o sulforrodamina B. Las poblaciones de células tumorales con una CI50 de menos de 300 ng/ml pueden considerarse sensibles al iludofulveno, mientras aquellas con una CI50 mayor de 3000 ng/ml pueden considerarse resistentes. El iludofulveno puede administrarse al paciente en función de la sensibilidad. Por ejemplo, en una realización de la invención, la muestra de tumor puede exponerse al análogo de iludofulveno deseado en estudio a concentraciones internas semilogarítmicas de 1 ng/ml a 10 000 ng/ml, y puede determinarse la viabilidad celular usando un tinte de viabilidad (MTT, azul tripano, sulforrodamina B, etc.) después de 48 horas de exposición al análogo de iludofulveno, y puede determinarse la CI50. Las células tumorales con una CI50 menor de la mediana de CI50 obtenida para el análogo de iludofulveno en el panel de 60 líneas celulares NCI DTP pueden considerarse sensibles, mientras aquellas con una CI50 mayor que la mediana de CI50 obtenida para ese iludofulveno en el panel de 60 líneas celulares NCI DTP pueden considerarse resistentes.

Puntos específicos

Los puntos contemplados en este documento incluyen los puntos P1-P125 siguientes.

Punto P1. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un biomarcador TCR atenuado, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que comprende moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con los nucleótidos de un gen TCR; (b) detectar un nivel de expresión de un biomarcador TCR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; y (c) determinar que el biomarcador TCR está atenuado.

Punto P2. El iludofulveno del punto P1, donde el gen TCR se selecciona del grupo que consiste en un gen ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto P3. El iludofulveno del punto P2, donde el gen ERCC se selecciona del grupo que consiste en gen ERCC1, gen ERCC2, gen ERCC3, gen ERCC4, gen ERCC5, gen ERCC6, gen ERCC6L, gen ERCC6L2 y gen ERCC8.

Punto P4. El iludofulveno del punto P1, donde el iludofulveno es un acilfulveno.

Punto P5. El iludofulveno del punto P1, donde el iludofulveno es una iludina.

Punto P6. Un iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar si una muestra de ensayo de un paciente tiene un biomarcador TCR atenuado; y (b) si la muestra de ensayo del paciente incluye el biomarcador TCR atenuado, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

Punto P7. El iludofulveno del punto P6, donde la cantidad eficaz se administra en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.

Punto P8. El iludofulveno del punto P6, donde la muestra de ensayo incluye una o más moléculas de ácido nucleico.

Punto P9. El iludofulveno del punto P6, donde la muestra de ensayo hibridó específicamente con los nucleótidos de un gen TCR.

Punto P10. El iludofulveno del punto P9, donde el gen TCR se selecciona del grupo que consiste en gen ERCC, gen XPA, gen de la serie GTF, gen UV y gen USP.

Punto P11. El iludofulveno del punto P6, donde el biomarcador TCR se determina atenuado al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra de ensayo.

Punto P12. El iludofulveno del punto P6, donde el iludofulveno es un acilfulveno.

Punto P13. El iludofulveno del punto P6, donde el iludofulveno es una iludina.

Punto P14. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un biomarcador MYC potenciado, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que comprende moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con los nucleótidos de un gen MYC; (b) detectar un nivel de expresión de un biomarcador MYC al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; y (c) determinar que el biomarcador MYC está potenciado.

Punto P15. El iludofulveno del punto P14, que comprende además donde un biomarcador PTGR está potenciado en la muestra.

Punto P16. El iludofulveno del punto P14, que comprende además donde un biomarcador TCR está atenuado en la muestra.

Punto P17. El iludofulveno del punto P14, donde el iludofulveno es un acilfulveno.

Punto P18. El iludofulveno del punto P14, donde el iludofulveno es una iludina.

Punto P19. Un iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar si una muestra de ensayo de un paciente tiene un biomarcador MYC que está potenciado; y (b) si la muestra de ensayo del paciente incluye el biomarcador MYC potenciado, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

Punto P20. El iludofulveno del punto P18, donde la cantidad eficaz se administra en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.

Punto P21. El iludofulveno del punto P19, donde la muestra de ensayo incluye una o más moléculas de ácido nucleico.

Punto P22. El iludofulveno del punto P19, donde la muestra de ensayo hibridó específicamente con los nucleótidos de un gen MYC.

Punto P23. El iludofulveno del punto P19, donde el biomarcador MYC se determina potenciado al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra de ensayo.

Punto P24. El iludofulveno del punto P19, donde el iludofulveno es un acilfulveno.

Punto P25. El iludofulveno del punto P19, donde el iludofulveno es una iludina.

Punto P26. El iludofulveno del punto P19, que comprende además donde un biomarcador PTGR está potenciado en la muestra de ensayo.

Punto P27. El iludofulveno del punto P26, que comprende además donde un biomarcador TCR está atenuado en la muestra de ensayo.

- Punto P28. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un biomarcador MYC potenciado y un biomarcador TCR atenuado, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que comprende moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con los nucleótidos de un gen TCR y un gen MYC; (b) detectar un nivel de expresión de un biomarcador TCR y un biomarcador MYC al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; y (c) determinar que el biomarcador MYC está potenciado y el biomarcador TCR está atenuado.
- Punto P29. El iludofulveno del punto P28, que comprende además donde un biomarcador PTGR está potenciado en la muestra.
- Punto P30. El iludofulveno del punto P28, donde el iludofulveno es un acilfulveno.
- Punto P31. El iludofulveno del punto P28, donde el iludofulveno es una iludina.
- Punto P32. El iludofulveno del punto P28, donde el gen TCR se selecciona del grupo que consiste en gen ERCC, gen XPA, gen de la serie GTF, gen UV y gen USP.
- Punto P33. El iludofulveno del punto P28, donde el biomarcador TCR está atenuado debido a mutaciones de truncamiento, mutaciones que anulan la actividad enzimática, eliminaciones u otro acontecimiento cromosómico, de transcripción, traduccional y postraduccional que interfiera con la expresión génica de TCR y/o la posterior actividad del gen TCR.
- Punto P34. El iludofulveno del punto P28, donde el biomarcador MYC está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.
- Punto P35. Un iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar si una muestra de ensayo de un paciente tiene un biomarcador MYC potenciado; (b) determinar si la muestra de ensayo de un paciente tiene un biomarcador TCR atenuado; (c) si la muestra de ensayo del paciente incluye el biomarcador MYC potenciado y el biomarcador TCR atenuado, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.
- Punto P36. El iludofulveno del punto P35, donde la cantidad eficaz se administra en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.
- Punto P37. El iludofulveno del punto P35, donde la muestra de ensayo incluye una o más moléculas de ácido nucleico.
- Punto P38. El iludofulveno del punto P35, donde la muestra de ensayo hibridó específicamente con los nucleótidos de un gen MYC.
- Punto P39. El iludofulveno del punto P35, donde la muestra de ensayo hibridó específicamente con los nucleótidos de un gen TCR.
- Punto P40. El iludofulveno del punto P35, donde el biomarcador MYC se determina potenciado al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra de ensayo.
- Punto P41. El iludofulveno del punto P35, donde el biomarcador TCR se determina atenuado al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra de ensayo.
- Punto P42. El iludofulveno del punto P35, donde el iludofulveno es un acilfulveno.
- Punto P43. El iludofulveno del punto P35, donde el iludofulveno es una iludina.
- Punto P44. El iludofulveno del punto P35, que comprende además donde un biomarcador PTGR está potenciado en la muestra de ensayo.
- Punto P45. El iludofulveno del punto P35, que comprende además donde el gen TCR se selecciona del grupo que consiste en gen ERCC, gen XPA, gen de la serie GTF, gen UV y gen USP.
- Punto P46. El iludofulveno del punto P35, donde el biomarcador MYC está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con

fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

Punto P47. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un biomarcador PTGR potenciado, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que comprende moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con los nucleótidos de un gen PTGR; (b) detectar un nivel de expresión de un biomarcador PTGR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; y (c) determinar que el biomarcador PTGR está atenuado.

Punto P48. El iludofulveno del punto P47, donde el gen PTGR se selecciona del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto P49. El iludofulveno del punto P47, donde el iludofulveno es un acilfulveno.

Punto P50. El iludofulveno del punto P47, donde el iludofulveno es una iludina.

Punto P51. El iludofulveno del punto P47, donde el biomarcador PTGR está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

Punto P52. Un iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar si una muestra de ensayo de un paciente tiene un biomarcador PTGR potenciado; y (b) si la muestra de ensayo del paciente incluye el biomarcador PTGR potenciado, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

Punto P53. El iludofulveno del punto P52, donde la cantidad eficaz se administra en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.

Punto P54. El iludofulveno del punto P53, donde la muestra de ensayo incluye una o más moléculas de ácido nucleico.

Punto P55. El iludofulveno del punto P53, donde la muestra de ensayo hibridó específicamente con los nucleótidos de un gen PTGR.

Punto P56. El iludofulveno del punto P53, donde el gen PTGR se selecciona del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto P57. El iludofulveno del punto P53, donde el biomarcador PTGR se determina atenuado al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra de ensayo.

Punto P58. El iludofulveno del punto P53, donde el iludofulveno es un acilfulveno.

Punto P59. El iludofulveno del punto P53, donde el iludofulveno es una iludina.

Punto P60. El iludofulveno del punto P53, donde el gen PTGR incluye PTGR1 y PTGR2.

Punto P61. El iludofulveno del punto P53, donde el biomarcador PTGR está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

Punto P62. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un biomarcador MYC potenciado, un biomarcador potenciado PTGR y un biomarcador TCR atenuado, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que comprende moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con los nucleótidos de un gen TCR, un gen PTGR y un gen MYC; (b) detectar un nivel de expresión de un biomarcador TCR, un biomarcador PTGR y un biomarcador MYC al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; y (c) determinar que el biomarcador MYC está potenciado, el biomarcador PTGR está potenciado y el biomarcador TCR está atenuado.

Punto P63. El iludofulveno del punto P62, donde el gen PTGR se selecciona del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto P64. El iludofulveno del punto P62, donde el gen TCR se selecciona del grupo que consiste en gen ERCC, gen XPA, gen de la serie GTF, gen UV y gen USP.

Punto P65. El iludofulveno del punto P62, donde el biomarcador TCR está atenuado debido a mutaciones de truncamiento, mutaciones que anulan la actividad enzimática, eliminaciones u otro acontecimiento cromosómico, de transcripción, traduccional y postraduccional que interfiera con la expresión génica de ERCC y la posterior actividad del gen.

Punto P66. El iludofulveno del punto P62, donde el biomarcador PTGR está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

Punto P67. El iludofulveno del punto P62, donde el biomarcador MYC está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

Punto P68. El iludofulveno del punto P62, donde el iludofulveno es un acilfulveno.

Punto P69. El iludofulveno del punto P62, donde el iludofulveno es una iludina.

Punto P70. Un iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar si una muestra de ensayo de un paciente tiene un biomarcador MYC potenciado; (b) determinar si la muestra de ensayo de un paciente tiene un biomarcador TCR atenuado; (c) determinar si la muestra de ensayo de un paciente tiene un biomarcador PTGR potenciado; (d) si la muestra de ensayo del paciente incluye el biomarcador MYC potenciado, el biomarcador PTGR potenciado y el biomarcador TCR atenuado, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

Punto P71. El iludofulveno del punto P70, donde la cantidad eficaz se administra en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.

Punto P72. El iludofulveno del punto P70, donde la muestra de ensayo incluye una o más moléculas de ácido nucleico.

Punto P73. El iludofulveno del punto P70, donde la muestra de ensayo hibridó específicamente con los nucleótidos de un gen MYC.

Punto P74. El iludofulveno del punto P70, donde la muestra de ensayo hibridó.

Punto P75. El iludofulveno del punto P70, donde la muestra de ensayo hibridó específicamente con los nucleótidos de un gen PTGR.

Punto P76. El iludofulveno del punto P70, donde el biomarcador MYC se determina potenciado al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra de ensayo.

Punto P77. El iludofulveno del punto P70, donde el biomarcador TCR se determina atenuado al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra de ensayo.

Punto P78. El iludofulveno del punto P70, donde el iludofulveno es un acilfulveno.

Punto P79. El iludofulveno del punto P70, donde el iludofulveno es una iludina.

Punto P80. El iludofulveno del punto P70, que comprende además donde el gen TCR se selecciona del grupo que consiste en gen ERCC, gen XPA, gen de la serie GTF, gen UV y gen USP.

Punto P81. El iludofulveno del punto P70, donde el gen PTGR se selecciona del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto P82. El iludofulveno del punto P70, donde el biomarcador MYC está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

Punto P83. El iludofulveno del punto P70, donde el biomarcador TCR está atenuado debido a mutaciones de truncamiento, mutaciones que anulan la actividad enzimática, eliminaciones u otro acontecimiento cromosómico, de transcripción, traduccional y/o postraduccional que interfiera con la expresión génica de TCR y/o la posterior actividad del gen TCR.

Punto P84. El iludofulveno del punto P70, donde el biomarcador PTGR está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

Punto P85. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un biomarcador PTGR potenciado y un biomarcador TCR atenuado, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que comprende moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con los nucleótidos de un gen TCR y un gen PTGR; (b) detectar un nivel de expresión de un biomarcador TCR y un biomarcador PTGR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; y (c) determinar que el biomarcador PTGR está potenciado y el biomarcador TCR está atenuado.

Punto P86. El iludofulveno del punto P85, donde el gen PTGR se selecciona del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto P87. El iludofulveno del punto P85, donde el gen TCR se selecciona del grupo que consiste en gen ERCC, gen XPA, gen de la serie GTF, gen UV y gen USP.

Punto P88. El iludofulveno del punto P85, donde el biomarcador TCR está atenuado debido a mutaciones de truncamiento, mutaciones que anulan la actividad enzimática, eliminaciones u otro acontecimiento cromosómico, de transcripción, traduccional y postraduccional que interfiera con la expresión génica de ERCC y la posterior actividad del gen.

Punto P89. El iludofulveno del punto P85, donde el biomarcador PTGR está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

Punto P90. El iludofulveno del punto P85, donde el iludofulveno es un acilfulveno.

Punto P91. El iludofulveno del punto P85, donde el iludofulveno es una iludina.

Punto P92. Un iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar si la muestra de ensayo de un paciente tiene un biomarcador TCR atenuado; (b) determinar si la muestra de ensayo de un paciente tiene un biomarcador PTGR potenciado; (c) si la muestra de ensayo del paciente incluye el biomarcador PTGR potenciado y el biomarcador TCR atenuado, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

Punto P93. El iludofulveno del punto P92, donde la cantidad eficaz se administra en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.

Punto P94. El iludofulveno del punto P92, donde la muestra de ensayo incluye una o más moléculas de ácido nucleico.

Punto P95. El iludofulveno del punto P92, donde la muestra de ensayo hibridó específicamente con los nucleótidos de un gen TCR.

Punto P96. El iludofulveno del punto P92, donde la muestra de ensayo hibridó específicamente con los nucleótidos de un gen PTGR.

Punto P97. El iludofulveno del punto P92, donde el biomarcador TCR se determina atenuado al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra de ensayo.

Punto P98. El iludofulveno del punto P92, donde el iludofulveno es un acilfulveno.

Punto P99. El iludofulveno del punto P92, donde el iludofulveno es una iludina.

Punto P100. El iludofulveno del punto P92, que comprende además donde el gen TCR se selecciona del grupo que consiste en gen ERCC, gen XPA, gen de la serie GTF, gen UV y gen USP.

Punto P101. El iludofulveno del punto P92, donde el gen PTGR se selecciona del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

5 Punto P102. El iludofulveno del punto P92, donde el biomarcador TCR está atenuado debido a mutaciones de truncamiento, mutaciones que anulan la actividad enzimática, eliminaciones u otro acontecimiento cromosómico, de transcripción, traduccional y/o postraduccional que interfiera con la expresión génica de TCR y/o la posterior actividad del gen TCR.

10 Punto P103. El iludofulveno del punto P92, donde el biomarcador PTGR está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

15 Punto P104. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un biomarcador MYC potenciado y un biomarcador PTGR potenciado, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que comprende moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con los nucleótidos de un gen PTGR y un gen MYC; (b) detectar un nivel de expresión de un biomarcador PTGR y un biomarcador MYC al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; y (c) determinar que el biomarcador MYC está potenciado y el biomarcador PTGR está potenciado.

20 Punto P105. El iludofulveno del punto P104, donde el gen PTGR se selecciona del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

25 Punto P106. El iludofulveno del punto P104, donde el biomarcador PTGR está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

30 Punto P107. El iludofulveno del punto P104, donde el biomarcador MYC está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

35 Punto P108. El iludofulveno del punto P104, donde el iludofulveno es un acilfulveno.

Punto P109. El iludofulveno del punto P104, donde el iludofulveno es una iludina.

40 Punto P110. Un iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar si una muestra de ensayo de un paciente tiene un biomarcador MYC potenciado; (b) determinar si la muestra de ensayo de un paciente tiene un biomarcador PTGR potenciado; (c) si la muestra de ensayo del paciente incluye el biomarcador MYC potenciado y el biomarcador PTGR potenciado, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

45 Punto P111. El iludofulveno del punto P110, donde la cantidad eficaz se administra en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.

50 Punto P112. El iludofulveno del punto P110, donde la muestra de ensayo incluye una o más moléculas de ácido nucleico.

Punto P113. El iludofulveno del punto P110, donde la muestra de ensayo hibridó específicamente con los nucleótidos de un gen MYC.

55 Punto P114. El iludofulveno del punto P110, donde la muestra de ensayo hibridó específicamente con los nucleótidos de un gen PTGR.

60 Punto P115. El iludofulveno del punto P110, donde el biomarcador MYC se determina potenciado al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra de ensayo.

Punto P116. El iludofulveno del punto P110, donde el iludofulveno es un acilfulveno.

65 Punto P117. El iludofulveno del punto P110, donde el iludofulveno es una iludina.

Punto P118. El iludofulveno del punto P110, donde el gen PTGR se selecciona del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto P119. El iludofulveno del punto P110, donde el biomarcador MYC está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

Punto P120. El iludofulveno del punto P110, donde el biomarcador PTGR está potenciado cuando las células se transforman desde un estado normal en células cancerosas, o cuando las células se exponen a tratamiento previo con fármaco antineoplásico y queda regulado por incremento como respuesta al tratamiento previo con fármaco antineoplásico.

Punto P121. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que es resistente a uno o más otros fármacos, que comprende: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que comprende moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con los nucleótidos seleccionados del grupo que consiste en ERCC8 (SEQ ID NO: 1, 2, 35-45), ERCC6 (SEQ ID NO: 3, 4, 46-56), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5, 6, 57-67), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7, 8, 68-78), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9, 10, 79-89), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11, 12, 90-100), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13, 14, 101-111), USP7 (SEQ ID NO: 15, 16, 112-122), UVSSA (SEQ ID NO: 17, 18, 123-133), ERCC3 (SEQ ID NO: 19, 20, 134-144), ERCC2 (SEQ ID NO: 21, 22, 145-155), ERCC4 (SEQ ID NO: 23, 24, 156-166), ERCC5 (SEQ ID NO: 25, 26, 167-177), XPA (SEQ ID NO: 27, 28, 178-188), RAD18 (SEQ ID NO: 29, 30, 189-199), ERCC6L (SEQ ID NO: 31, 32, 200-210), ERCC6L2 (SEQ ID NO: 33, 34, 211-221), MYC (SEQ ID NO: 222, 223, 224-235), ERCC1 (SEQ ID NO: 236, 237, 238-248), PTGR1 (SEQ ID NO: 249, 250, 251-261) y/o PTGR2 (SEQ ID NO: 262, 263, 264-274); (b) detectar un nivel de expresión de una pluralidad de biomarcadores seleccionados de ERCC8 (SEQ ID NO: 1, 2, 35-45), ERCC6 (SEQ ID NO: 3, 4, 46-56), GTF2H1 (SEQ ID NO: 5, 6, 57-67), GTF2H2 (SEQ ID NO: 7, 8, 68-78), GTF2H3 (SEQ ID NO: 9, 10, 79-89), GTF2H4 (SEQ ID NO: 11, 12, 90-100), GTF2H5 (SEQ ID NO: 13, 14, 101-111), USP7 (SEQ ID NO: 15, 16, 112-122), UVSSA (SEQ ID NO: 17, 18, 123-133), ERCC3 (SEQ ID NO: 19, 20, 134-144), ERCC2 (SEQ ID NO: 21, 22, 145-155), ERCC4 (SEQ ID NO: 23, 24, 156-166), ERCC5 (SEQ ID NO: 25, 26, 167-177), XPA (SEQ ID NO: 27, 28, 178-188), RAD18 (SEQ ID NO: 29, 30, 189-199), ERCC6L (SEQ ID NO: 31, 32, 200-210), ERCC6L2 (SEQ ID NO: 33, 34, 211-221), MYC (SEQ ID NO: 222, 223, 224-235), ERCC1 (SEQ ID NO: 236, 237, 238-248), PTGR1 (SEQ ID NO: 249, 250, 251-261) y/o PTGR2 (SEQ ID NO: 262, 263, 264-274) al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra para generar un perfil de biomarcadores; y (c) determinar la administración del iludofulveno en función del perfil de biomarcadores.

Punto P122. El iludofulveno del punto P121, que comprende además administrar uno o más tratamientos adicionales antes de, simultáneamente con o después de la administración del iludofulveno.

Punto P123. El iludofulveno del punto P122, donde uno o más tratamientos adicionales incluyen cirugía, radiación o uno o más otros fármacos.

Punto P124. El iludofulveno del punto P121, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular (HCC), cáncer cervicouterino, carcinoma de células renales (RCC), cáncer esofágico, melanoma, glioma, cáncer pancreático, tumores estromales gastrointestinales (GIST), sarcoma, cáncer de mama positivo al receptor de estrógenos (ERpos), carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC), cáncer de colon, cáncer de vejiga, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (SCCHN), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielógena crónica-fase crónica (CMLCP), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL), linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) y linfoma de Hodgkin.

Punto P125. El iludofulveno del punto P121, donde el perfil de biomarcadores incluye (c) calcular una puntuación de diferencia al restar los niveles medios de expresión de uno o más de la pluralidad de biomarcadores de los niveles medios de expresión del uno o más de la pluralidad de biomarcadores de sensibilidad.

Los puntos contemplados en este documento incluyen además los puntos Q1-Q54 siguientes.

Punto Q1. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un biomarcador TCR atenuado, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente humano con un medio para determinar la regulación de un gen PTGR, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutación tumoral con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias; (b) determinar el nivel de regulación del gen PTGR; (c) analizar la muestra del paciente humano con un medio para determinar la regulación de un gen MYC, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) RT-PCR, (iv) panel de mutaciones tumorales con TCR y (v) sensibilidad de células tumorales primarias; (d) determinar el nivel de regulación del gen MYC; (e) analizar la muestra del paciente humano

con un medio para determinar la regulación de tres (3) o más genes TCR, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) RT-PCR, (iv) panel de mutaciones tumorales con TCR y (v) sensibilidad de células tumorales primarias; donde se cumple una o más de las siguientes condiciones: (I) el gen PTGR está regulado por incremento, el gen MYC está regulado por incremento y al menos uno (1) de los tres (3) o más genes TCR está regulado por disminución; (II) el gen PTGR está regulado por incremento, el gen MYC no está regulado por incremento y al menos uno (1) de los tres (3) o más genes TCR está regulado por disminución; (III) el gen PTGR no está regulado por incremento, el gen MYC está regulado por incremento y al menos dos (2) de los tres (3) o más genes TCR están regulados por disminución; y (IV) el gen PTGR no está regulado por incremento, el gen MYC está regulado por incremento y al menos tres (3) de los tres (3) o más genes TCR están regulados por disminución.

Punto Q2. El iludofulveno del punto Q1, donde el gen TCR se selecciona del grupo que consiste en un gen ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto Q3. El iludofulveno del punto Q1, donde el gen PTGR regulado por incremento es PTGR1, donde el proceso de análisis es cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 307-308.

Punto Q4. Un iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar si una muestra de ensayo de un paciente tiene un gen PTGR regulado por incremento; (b) analizar la muestra con un medio para determinar que al menos un gen TCR está regulado por disminución, donde la muestra de ensayo se analiza con uno o más métodos seleccionados del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias; y (c) si la muestra de ensayo del paciente incluye el gen PTGR regulado por incremento y al menos un gen TCR regulado por disminución, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

Punto Q5. El iludofulveno del punto Q4, donde el gen TCR se selecciona del grupo que consiste en un gen ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto Q6. El iludofulveno del punto Q4, donde el gen PTGR regulado por incremento es PTGR1, donde el proceso de análisis es cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 307-308.

Punto Q7. El iludofulveno del punto Q4, donde el gen PTGR regulado por incremento es PTGR1, donde el proceso de análisis es análisis de micromatriz, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261.

Punto Q8. El iludofulveno del punto Q4, donde el gen PTGR regulado por incremento es PTGR1, donde el proceso de análisis es RT-PCR, donde uno o ambos cebadores y la sonda seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 897-899.

Punto Q9. El iludofulveno del punto Q4, donde el gen PTGR regulado por incremento es PTGR1, donde el proceso de análisis es panel de mutaciones tumorales con TCR, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 682-696.

Punto Q10. El iludofulveno del punto Q4, donde el gen PTGR regulado por incremento es PTGR1, donde el proceso de análisis es sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto Q11. El iludofulveno del punto Q4, donde el gen PTGR regulado por incremento es PTGR2, donde el proceso de análisis es cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 309-310.

Punto Q12. El iludofulveno del punto Q4, donde el gen PTGR regulado por incremento es PTGR2, donde el proceso de análisis es análisis de micromatriz, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 264-274.

Punto Q13. El iludofulveno del punto Q4, donde el gen PTGR regulado por incremento es PTGR2, donde el proceso de análisis es RT-PCR, donde uno o ambos cebadores y la sonda seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 900-902.

Punto Q14. El iludofulveno del punto Q4, donde el gen PTGR regulado por incremento es PTGR2, donde el proceso

de análisis es panel de mutaciones tumorales con TCR, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 715-727.

Punto Q15. El iludofulveno del punto Q4, donde el gen PTGR regulado por incremento es PTGR2, donde el proceso de análisis es sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto Q16. El iludofulveno del punto Q4, donde el uno o más genes TCR determinados regulados por disminución se analizan usando el panel de mutaciones tumorales con TCR, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 329-440 y 451-851.

Punto Q17. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita, que incluye administrar el iludofulveno al paciente humano, donde se ha determinado que el paciente humano es sensible al iludofulveno de acuerdo con un proceso, que incluye: (a) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen PTGR; (b) detectar un nivel de expresión de un ARNm de PTGR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (c) determinar que el ARNm de PTGR está regulado por incremento en el paciente humano; (d) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen TCR; (e) detectar un nivel de expresión de una pluralidad de ARNm de TCR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (f) determinar que el nivel de expresión de al menos uno de la pluralidad de ARNm de TCR está regulado por disminución en el paciente humano; y (g) administrar el iludofulveno al paciente humano, tratando de ese modo el cáncer en el paciente humano.

Punto Q18. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita, que incluye administrar el iludofulveno al paciente humano, donde se ha determinado que el paciente humano es sensible al iludofulveno de acuerdo con un proceso, que incluye: (a) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye una pluralidad de cebadores que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen PTGR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 307-310; (b) detectar un nivel de expresión de un ARNm de PTGR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (c) determinar que el gen PTGR está regulado por incremento en el paciente humano; (d) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye una pluralidad de cebadores que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen TCR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 275-304 y 311-322; (e) detectar un nivel de expresión de una pluralidad de ARNm de TCR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (f) determinar que al menos uno de la pluralidad de ARNm de TCR no está regulado por incremento en el paciente humano; y (g) administrar el iludofulveno al paciente humano, tratando de ese modo el cáncer en el paciente humano.

Punto Q19. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita, que incluye administrar el iludofulveno al paciente humano, donde se ha determinado que el paciente humano es sensible al iludofulveno de acuerdo con un proceso, que incluye: (a) analizar una muestra del paciente humano con un medio para determinar la regulación de un gen PTGR, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias; (b) determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento; (c) analizar una muestra del paciente humano con un medio para determinar la regulación de un gen MYC, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) RT-PCR, (iv) panel de mutaciones tumorales con TCR y (v) sensibilidad de células tumorales primarias; (d) determinar que el gen MYC está regulado por incremento; (e) analizar una muestra del paciente humano con un medio para determinar la regulación de una pluralidad de genes TCR, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) RT-PCR, (iv) panel de mutaciones tumorales con TCR y (v) sensibilidad de células tumorales primarias; (f) determinar que al menos dos de la pluralidad de genes TCR están regulados por disminución; y (g) administrar el iludofulveno al paciente humano, tratando de ese modo el cáncer en el paciente humano.

Punto Q20. El iludofulveno del punto Q19, donde el gen MYC determinado regulado por incremento se analiza usando el panel de mutaciones tumorales con TCR, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 669-681.

Punto Q21. El iludofulveno del punto Q19, donde el proceso de análisis para determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento es cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que

consiste en SEQ ID NO: 307-310.

Punto Q22. El iludofulveno del punto Q19, donde el proceso de análisis para determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento es análisis de micromatriz, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, 264-274.

Punto Q23. El iludofulveno del punto Q19, donde el proceso de análisis para determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento es RT-PCR, donde uno o ambos cebadores y la sonda seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 897-902.

Punto Q24. El iludofulveno del punto Q19, donde el proceso de análisis para determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento es panel de mutaciones tumorales con TCR, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 682-696, 715-727.

Punto Q25. El iludofulveno del punto Q19, donde el proceso de análisis para determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento es sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto Q26. El iludofulveno del punto Q19, donde el proceso de análisis para determinar que uno o más genes TCR están regulados por disminución es cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 275-304 y 311-322.

Punto Q27. El iludofulveno del punto Q19, donde el proceso de análisis para determinar que uno o más genes TCR están regulados por disminución es análisis de micromatriz, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 35-248.

Punto Q28. El iludofulveno del punto Q19, donde el proceso de análisis para determinar que uno o más genes TCR están regulados por disminución es RT-PCR, donde uno o ambos cebadores y la sonda seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 852-893 y 903-917.

Punto Q29. El iludofulveno del punto Q19, donde el proceso de análisis para determinar que uno o más genes TCR están regulados por disminución es panel de mutaciones tumorales con TCR, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 329-440 y 451-851.

Punto Q30. El iludofulveno del punto Q19, donde el proceso de análisis para determinar que uno o más genes TCR están regulados por disminución es sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto Q31. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita, que incluye administrar el iludofulveno al paciente humano, donde se ha determinado que el paciente humano es sensible al iludofulveno de acuerdo con un proceso, que incluye: (a) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más métodos seleccionados del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias para determinar el nivel de expresión de genes PTGR; (b) determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento; (c) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más métodos seleccionados del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) RT-PCR, (iv) panel de mutaciones tumorales con TCR y (v) sensibilidad de células tumorales primarias para determinar el nivel de expresión de un gen MYC; (d) determinar que el gen MYC está regulado por incremento; (e) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más métodos seleccionados del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) RT-PCR, (iv) panel de mutaciones tumorales con TCR y (v) sensibilidad de células tumorales primarias para determinar el nivel de expresión de una pluralidad de genes TCR; (f) determinar que el nivel de expresión de al menos dos de la pluralidad de genes TCR están regulados por disminución; y (g) administrar el iludofulveno al paciente humano, tratando de ese modo el cáncer en el paciente humano.

Punto Q32. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita, que incluye administrar el iludofulveno al paciente humano, donde se ha determinado que el paciente humano es sensible al iludofulveno de acuerdo con un proceso, que incluye: (a) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen PTGR; (b) detectar un nivel de expresión de un ARNm de PTGR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa

con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (c) determinar que el nivel de expresión del ARNm de PTGR no está regulado por incremento en el paciente humano; (d) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen MYC; (e) detectar un nivel de expresión de un ARNm de MYC al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; y (f) determinar que el nivel de expresión del ARNm de MYC está regulado por incremento en el paciente humano; (g) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de una pluralidad de genes TCR; (h) detectar un nivel de expresión de una pluralidad de ARNm de TCR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (i) determinar que el nivel de expresión de al menos dos de la pluralidad de ARNm de TCR está regulado por disminución en el paciente humano; y (j) administrar el iludofulveno al paciente humano, tratando de ese modo el cáncer en el paciente humano.

Punto Q33. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita, que incluye administrar el iludofulveno al paciente humano, donde se ha determinado que el paciente humano es sensible al iludofulveno de acuerdo con un proceso, que incluye: (a) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen PTGR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 307-310; (b) detectar un nivel de expresión de un ARNm de PTGR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (c) determinar que el nivel de expresión del ARNm de PTGR no está regulado por incremento en el paciente humano; (d) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen MYC seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 305-306; (e) detectar un nivel de expresión de un ARNm de MYC al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; y (f) determinar que el nivel de expresión del ARNm de MYC está regulado por incremento en el paciente humano; (g) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de una pluralidad de genes TCR seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 275-304 y 311-322; (h) detectar un nivel de expresión de un ARNm de TCR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (i) determinar que el nivel de expresión de al menos dos de la pluralidad de ARNm de TCR está regulado por disminución en el paciente humano; y (j) administrar el iludofulveno al paciente humano, tratando de ese modo el cáncer en el paciente humano.

Punto Q34. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita, que incluye administrar el iludofulveno al paciente humano, donde se ha determinado que el paciente humano es sensible al iludofulveno de acuerdo con un proceso, que incluye: (a) analizar una muestra del paciente humano con un medio para determinar la regulación de un gen PTGR, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias; (b) determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento; (c) analizar una muestra del paciente humano con un medio para determinar la regulación de un gen MYC, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) RT-PCR, (iv) panel de mutaciones tumorales con TCR y (v) sensibilidad de células tumorales primarias; (d) determinar que el gen MYC no está regulado por incremento; (e) analizar una muestra del paciente humano con un medio para determinar la regulación de tres (3) o más genes TCR, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) RT-PCR, (iv) panel de mutaciones tumorales con TCR y (v) sensibilidad de células tumorales primarias; (f) determinar que al menos tres (3) de los tres (3) o más genes TCR están regulados por disminución; y (g) administrar el iludofulveno al paciente humano, tratando de ese modo el cáncer en el paciente humano.

Punto Q35. El iludofulveno del punto Q34, donde el gen MYC determinado no regulado por incremento se analiza usando el panel de mutaciones tumorales con TCR, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 669-681.

Punto Q36. El iludofulveno del punto Q34, donde el proceso de análisis para determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento es cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 307-310.

Punto Q37. El iludofulveno del punto Q34, donde el proceso de análisis para determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento es análisis de micromatriz, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, 264-274.

Punto Q38. El iludofulveno del punto Q34, donde el proceso de análisis para determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento es RT-PCR, donde uno o ambos cebadores y la sonda seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 897-902.

Punto Q39. El iludofulveno del punto Q34, donde el proceso de análisis para determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento es panel de mutaciones tumorales con TCR, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 682-696, 715-727.

Punto Q40. El iludofulveno del punto Q34, donde el proceso de análisis para determinar que el gen PTGR no está regulado por incremento es sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto Q41. El iludofulveno del punto Q34, donde el proceso de análisis para determinar que uno o más genes TCR están regulados por disminución es cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 275-304 y 311-322.

Punto Q42. El iludofulveno del punto Q34, donde el proceso de análisis para determinar que uno o más genes TCR están regulados por disminución es análisis de micromatriz, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 35-248.

Punto Q43. El iludofulveno del punto Q34, donde el proceso de análisis para determinar que uno o más genes TCR están regulados por disminución es RT-PCR, donde uno o ambos cebadores y la sonda seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 852-893 y 903-917.

Punto Q44. El iludofulveno del punto Q34, donde el proceso de análisis para determinar que uno o más genes TCR están regulados por disminución es panel de mutaciones tumorales con TCR, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 329-440 y 451-851.

Punto Q45. El iludofulveno del punto Q34, donde el proceso de análisis para determinar que uno o más genes TCR están regulados por disminución es sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto Q46. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita, que incluye administrar el iludofulveno al paciente humano, donde se ha determinado que el paciente humano es sensible al iludofulveno de acuerdo con un proceso, que incluye: (a) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más métodos seleccionados del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias para determinar el nivel de expresión de genes PTGR; (b) determinar que el nivel de expresión del gen PTGR no está regulado por incremento; (c) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más métodos seleccionados del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) RT-PCR, (iv) panel de mutaciones tumorales con TCR y (v) sensibilidad de células tumorales primarias para determinar el nivel de expresión de un gen MYC; (d) determinar que el gen MYC no está regulado por incremento; (e) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más métodos seleccionados del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) RT-PCR, (iv) panel de mutaciones tumorales con TCR y (v) sensibilidad de células tumorales primarias para determinar el nivel de expresión de tres (3) o más genes TCR; (f) determinar que el nivel de expresión de al menos tres (3) de los tres (3) o más genes TCR está regulado por disminución; y (g) administrar el iludofulveno al paciente humano, tratando de ese modo el cáncer en el paciente humano.

Punto Q47. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita, que incluye administrar el iludofulveno al paciente humano, donde se ha determinado que el paciente humano es sensible al iludofulveno de acuerdo con un proceso, que incluye: (a) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen PTGR; (b) detectar un nivel de expresión de un ARNm de PTGR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (c) determinar que el nivel de expresión del ARNm de PTGR no está regulado por incremento en el paciente humano; (d) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen MYC; (e) detectar un nivel de expresión de un ARNm de MYC al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa

(qRT-PCR) de la muestra; y (f) determinar que el nivel de expresión del ARNm de MYC no está regulado por incremento en el paciente humano; (g) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de una pluralidad de genes TCR; (h) detectar un nivel de expresión de tres (3) o más ARNm de TCR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (i) determinar que el nivel de expresión de al menos tres (3) de los tres (3) o más ARNm de TCR está regulado por disminución en el paciente humano; y (j) administrar el iludofulveno al paciente humano, tratando de ese modo el cáncer en el paciente humano.

Punto Q48. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita, que incluye administrar el iludofulveno al paciente humano, donde se ha determinado que el paciente humano es sensible al iludofulveno de acuerdo con un proceso, que incluye: (a) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen PTGR seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 307-310; (b) detectar un nivel de expresión de un ARNm de PTGR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (c) determinar que el nivel de expresión del ARNm de PTGR no está regulado por incremento en el paciente humano; (d) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen MYC seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 305-306; (e) detectar un nivel de expresión de un ARNm de MYC al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; y (f) determinar que el nivel de expresión del ARNm de MYC no está regulado por incremento en el paciente humano; (g) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de una pluralidad de genes TCR seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 275-304 y 311-322; (h) detectar un nivel de expresión de tres (3) o más ARNm de TCR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (i) determinar que el nivel de expresión de al menos tres (3) de los tres (3) o más ARNm de TCR está regulado por disminución en el paciente humano; y (j) administrar el iludofulveno al paciente humano, tratando de ese modo el cáncer en el paciente humano.

Punto Q49. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita, que incluye administrar el iludofulveno al paciente humano, donde se ha determinado que el paciente humano es sensible al iludofulveno de acuerdo con un proceso, que incluye: (a) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen PTGR; (b) detectar un nivel de expresión de un ARNm de PTGR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (c) determinar que el nivel de expresión del ARNm de PTGR no está regulado por incremento en el paciente humano; (d) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de un gen MYC; (e) detectar un nivel de expresión de un ARNm de MYC al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; (f) determinar que el nivel de expresión del ARNm de MYC no está regulado por incremento en el paciente humano; (g) poner en contacto una muestra del paciente humano, que incluye una o más moléculas de ácido nucleico con un dispositivo que incluye moléculas de ácido nucleico monocatenarias que pueden hibridar específicamente con nucleótidos de tres (3) o más genes TCR; (h) detectar un nivel de expresión de al menos tres (3) de los tres (3) o más ARNm de TCR al realizar análisis de micromatriz o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscriptasa (qRT-PCR) de la muestra; y (i) determinar que al menos tres (3) de los tres (3) o más ARNm de TCR están regulados por incremento en el paciente humano.

Punto Q50. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente humano que lo necesita, que incluye administrar el iludofulveno al paciente humano, donde se ha determinado que el paciente humano es sensible al iludofulveno de acuerdo con un proceso, que incluye: (a) analizar una muestra del paciente humano con un medio para determinar que un gen PTGR está regulado por incremento; (b) analizar una muestra del paciente humano con un medio para determinar que al menos uno de los genes TCR está regulado por disminución; y (c) administrar el iludofulveno al paciente humano, tratando de ese modo el cáncer en el paciente humano.

Punto Q51. El iludofulveno del punto Q19, donde el gen MYC determinado regulado por incremento no está regulado por incremento por RT-PCR, donde uno o ambos cebadores y la sonda seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 894-896.

Punto Q52. El iludofulveno del punto Q19, donde el gen MYC determinado regulado por aumento es por análisis de micromatriz, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 224-235.

Punto Q53. El iludofulveno del punto Q19, donde el proceso de análisis para determinar que el gen MYC está regulado

por incremento es sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto Q54. El iludofulveno del punto Q19, donde el gen MYC determinado regulado por incremento es por cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 305-306.

Los puntos contemplados en este documento incluyen además los puntos R1-R82 siguientes.

Punto R1. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un gen PTGR regulado por incremento y un gen MYC regulado por incremento, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de uno o más genes PTGR; (b) poner en contacto la muestra del paciente con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de un gen MYC; (c) poner en contacto la muestra del paciente con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de uno o más genes TCR; (d) detectar un nivel de expresión del uno o más genes PTGR que están regulados por incremento; (e) detectar un nivel de expresión del gen MYC que está regulado por incremento; y (f) detectar una deficiencia en un nivel de expresión de uno o más genes TCR.

Punto R2. El iludofulveno del punto R1, donde el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en un gen ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto R3. El iludofulveno de los puntos R1 o R2, donde el uno o más genes PTGR se seleccionan del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto R4. El iludofulveno de los puntos R1-R3, donde el uno o más genes PTGR incluyen PTGR1.

Punto R5. El iludofulveno de los puntos R1-R4, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto R6. El iludofulveno de los puntos R1-R5, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

Punto R7. El iludofulveno de los puntos R1-R3, donde el uno o más genes PTGR incluyen PTGR2.

Punto R8. El iludofulveno de los puntos R1-R3 o R7, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto R9. El iludofulveno de los puntos R1-R3 o R7-R8, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

Punto R10. Un iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar si una muestra de ensayo de un paciente tiene un nivel de expresión de uno o más genes PTGR que están regulados por incremento, un nivel de expresión de un gen MYC que está regulado por incremento y una deficiencia en un nivel de expresión de uno o más genes TCR; y (b) si la muestra de ensayo del paciente incluye el uno o más genes PTGR regulados por incremento, el gen MYC regulado por incremento y la deficiencia en el nivel de expresión de uno o más genes TCR, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

Punto R11. El iludofulveno del punto R10, donde el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en un gen ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto R12. El iludofulveno de los puntos R10 o R11, donde el uno o más genes PTGR se seleccionan del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto R13. El iludofulveno de los puntos R10-R12, donde el medio es donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con

reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto R14. El iludofulveno de los puntos R10-R13, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

Punto R15. El iludofulveno del punto R10-R14, donde la cantidad eficaz se administra en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.

Punto R16. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un gen PTGR y uno o más genes TCR, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de uno o más genes PTGR; (b) poner en contacto la muestra del paciente con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de uno o más genes TCR; (c) detectar un nivel de expresión del uno o más genes PTGR que están regulados por incremento; y (d) detectar una deficiencia en un nivel de expresión de uno o más genes TCR.

Punto R17. El iludofulveno del punto R16, donde el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en un gen ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto R18. El iludofulveno de los puntos R16 o R11, donde el uno o más genes PTGR se seleccionan del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto R19. El iludofulveno de los puntos R16-R8, donde el uno o más genes PTGR incluyen PTGR1.

Punto R20. El iludofulveno de los puntos R16-R19, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto R21. El iludofulveno de los puntos R16-R20, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

Punto R22. El iludofulveno de los puntos R16-R18, donde el uno o más genes PTGR incluyen PTGR2.

Punto R23. El iludofulveno de los puntos R16-R18 o R22, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto R24. El iludofulveno de los puntos R16-R18 o R22-R23, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

Punto R25. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un gen MYC y uno o más genes TCR, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de un gen MYC; (b) poner en contacto la muestra del paciente con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de uno o más genes TCR; (c) detectar un nivel de expresión del gen MYC que está regulado por incremento; y (d) detectar una deficiencia en un nivel de expresión de uno o más genes TCR.

Punto R26. El iludofulveno del punto R25, donde el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en un gen ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto R27. El iludofulveno de los puntos R25 o R26, donde el uno o más genes PTGR se seleccionan del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto R28. El iludofulveno de los puntos R25-R27, donde el uno o más genes PTGR incluyen PTGR1.

Punto R29. El iludofulveno de los puntos R25-R28, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto R30. El iludofulveno de los puntos R25-R29, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

Punto R31. El iludofulveno de los puntos R25-R27, donde el uno o más genes PTGR incluyen PTGR2.

Punto R32. El iludofulveno de los puntos R25-R27 o R31, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto R33. El iludofulveno de los puntos R25-R27 o R31-R32, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

Punto R34. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un gen PTGR, un gen MYC y uno o más genes TCR, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de uno o más genes PTGR; (b) poner en contacto la muestra del paciente con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de un gen MYC; (c) poner en contacto la muestra del paciente con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de uno o más genes TCR; (d) detectar un nivel de expresión del uno o más genes PTGR que están regulados por incremento o detectar un nivel de expresión del gen MYC que está regulado por incremento; y (e) detectar una deficiencia en un nivel de expresión de uno o más genes TCR.

Punto R35. El iludofulveno del punto R34, donde el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en uno o más genes ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto R36. El iludofulveno de los puntos R34 o R35, donde el uno o más genes PTGR se seleccionan del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto R37. El iludofulveno de los puntos R34-R36, donde el uno o más genes PTGR incluyen PTGR1.

Punto R38. El iludofulveno de los puntos R34-R37, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto R39. El iludofulveno de los puntos R34-R38, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

Punto R40. El iludofulveno de los puntos R34-R37, donde el uno o más genes PTGR incluyen PTGR2.

Punto R41. El iludofulveno de los puntos R34-R37 o R40, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto R42. El iludofulveno de los puntos R34-R37 o R40-R41, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

Punto R43. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa tres o más genes TCR, en donde

dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de tres o más genes TCR; y (b) detectar una deficiencia en un nivel de expresión de tres o más genes TCR.

- 5 Punto R44. El iludofulveno del punto R43, donde los tres o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en uno o más genes ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

- 10 Punto R45. El iludofulveno de los puntos R43 o R44, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

- 15 Punto R46. Un iludofulveno para su uso en el tratamiento de un cáncer que expresa un gen PTGR, un gen MYC y uno o más genes TCR, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de uno o más genes PTGR; (b) poner en contacto la muestra del paciente con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de un gen MYC; (c) poner en contacto la muestra del paciente con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de uno o más genes TCR; (d) detectar un nivel de expresión del uno o más genes PTGR que están regulados por incremento o detectar un nivel de expresión del gen MYC que está regulado por incremento; (e) si uno o más genes PTGR están regulados por incremento, entonces detectar una deficiencia en un nivel de expresión de uno o más genes TCR; y (f) si el gen MYC está regulado por incremento, entonces detectar una deficiencia en un nivel de expresión de dos o más genes TCR.

- 25 Punto R47. El iludofulveno del punto R45, donde el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en uno o más genes ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto R48. El iludofulveno del punto R46 o R47, donde el uno o más genes PTGR se seleccionan del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

- 30 Punto R49. El iludofulveno del punto R46 a R48, donde el uno o más genes PTGR incluyen PTGR1.

- 35 Punto R50. El iludofulveno del punto R46 a R49, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

- 40 Punto R51. El iludofulveno del punto R46 a R50, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

Punto R52. El iludofulveno del punto R46 a R48, donde el uno o más genes PTGR incluyen PTGR2.

- 45 Punto R53. El iludofulveno del punto R46 a R48 o R52, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

- 50 Punto R54. El iludofulveno del punto R46 a R48 o R52 a 53, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

- 55 Punto R55. Un iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar si una muestra de ensayo de un paciente tiene un nivel de expresión de uno o más genes PTGR que están regulados por incremento, un nivel de expresión de un gen MYC que está regulado por incremento y una deficiencia en un nivel de expresión de uno o más genes TCR; (b) si la muestra de ensayo del paciente incluye el uno o más genes PTGR regulados por incremento y la deficiencia en el nivel de expresión de uno o más genes TCR, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno; o (c) si la muestra de ensayo del paciente incluye el gen MYC regulado por incremento y la deficiencia en el nivel de expresión de dos o más genes TCR, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

- 65 Punto R56. El iludofulveno del punto R55, donde el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en uno o más genes ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto R57. El iludofulveno del punto R55 o R56, donde el uno o más genes PTGR se seleccionan del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

5 Punto R58. El iludofulveno del punto R55 a R57, donde el medio es donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

10 Punto R59. El iludofulveno del punto R55 a R58, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

15 Punto R60. El iludofulveno del punto R55 a R59, donde la cantidad eficaz se administra en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.

20 Punto R61. Un análogo de iludofulveno para su uso en el tratamiento de un tumor canceroso que expresa un gen PTGR, un gen MYC o uno o más genes TCR, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar la regulación de la expresión de uno o más genes PTGR, la regulación de la expresión de un gen MYC y la regulación de la expresión de uno o más genes TCR; y (b) determinar si un tumor canceroso es sensible a un análogo de
25 iludofulveno en función de una primera relación relativa de expresión del uno o más genes PTGR en comparación con un gen constitutivo y una segunda relación relativa de expresión de los genes TCR en comparación con un gen constitutivo o una tercera relación relativa de expresión del gen MYC en comparación con un gen constitutivo y la segunda relación relativa de expresión.

30 Punto R62. El iludofulveno del punto R61, donde el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en uno o más genes ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto R63. El iludofulveno del punto R61 o 62, donde el uno o más genes PTGR se seleccionan del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

35 Punto R64. El iludofulveno del punto R61 a 63, donde el uno o más genes constitutivos se seleccionan del grupo que consiste en beta actina (ACTB), receptor de transferrina (TFRC) y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD).

Punto R65. El iludofulveno del punto R61 a 64, donde el uno o más genes PTGR incluyen PTGR1.

40 Punto R66. El iludofulveno del punto R61 a 65, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

45 Punto R67. El iludofulveno del punto R61 a 66, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

50

Punto R68. El iludofulveno del punto R61 a 64, donde el uno o más genes PTGR incluyen PTGR2.

55 Punto R69. El iludofulveno del punto R61 a 44 o 68, donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

60 Punto R70. Un iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar, a partir de una muestra de ensayo de un paciente, una primera relación relativa de expresión del uno o más genes PTGR en comparación con al menos uno del uno o más genes constitutivos o determinar una segunda relación relativa de expresión del gen MYC en comparación con al menos uno del uno o más genes constitutivos; (b) determinar una tercera relación relativa de expresión de los genes TCR en comparación con al menos uno del uno o más genes constitutivos; (c) si la primera relación relativa de expresión es elevada y la tercera relación
65 relativa de expresión es deficiente o la segunda relación relativa de expresión es elevada y la tercera relación relativa de expresión es deficiente, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

Punto R71. El iludofulveno del punto R70, donde el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en uno o más genes ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

- 5 Punto R72. El iludofulveno del punto R70 o R71, donde el uno o más genes PTGR se seleccionan del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

10 Punto R73. El iludofulveno del punto R70 a R72, donde el medio es donde el medio se selecciona del grupo que consiste en (i) cuantificación de la expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

15 Punto R74. El iludofulveno del punto R70 a R73, donde uno o más cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico usadas para cuantificar la expresión de uno o más genes PTGR, el gen MYC y el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899 y SEQ ID NO: 900-902.

20 Punto R75. El iludofulveno del punto R70 a R74, donde la cantidad eficaz se administra en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.

25 Punto R76. Un análogo de iludofulveno seleccionado del grupo que consiste en derivados cíclicos de iludina, derivados alquílicos de iludina y acilfulvenos para su uso en el tratamiento de un tumor canceroso que expresa un gen PTGR, un gen MYC o uno o más genes TCR, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar: (i) la regulación de la expresión de uno o más genes PTGR; (ii) la regulación de la expresión de al menos un gen TCR; (iii) la regulación de la expresión de al menos un gen constitutivo; (b) determinar si un tumor canceroso es sensible a un análogo de iludofulveno en función de una primera relación relativa de expresión del uno o más genes PTGR en comparación con el al menos un gen constitutivo, cuando la primera relación relativa de expresión es elevada, y una segunda relación relativa de expresión del al menos un gen TCR en comparación con el al menos un gen constitutivo, cuando la segunda relación relativa de expresión es deficiente; o (c) poner en contacto la muestra que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar: (iv) la regulación de la expresión de un gen MYC; (v) la regulación de la expresión de dos o más genes TCR; (vi) la regulación de la expresión de uno o más genes constitutivos; (d) determinar si el tumor canceroso es sensible al análogo de iludofulveno en función de una tercera relación relativa de expresión del gen MYC en comparación con el uno o más genes constitutivos, cuando la tercera relación relativa de expresión es elevada, y una cuarta relación relativa de expresión de dos o más genes TCR en comparación con el uno o más genes constitutivos, cuando la cuarta relación relativa de expresión es deficiente.

40 Punto R77. Un análogo de iludofulveno seleccionado del grupo que consiste en derivados cíclicos de iludina y derivados alquílicos de iludina para su uso en el tratamiento de un tumor canceroso que expresa un gen PTGR, un gen MYC o uno o más genes TCR, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar: (i) la regulación de la expresión de uno o más genes PTGR; (ii) la regulación de la expresión de al menos un gen TCR; (iii) la regulación de la expresión de al menos un gen constitutivo; (b) determinar si un tumor canceroso es sensible a un análogo de iludofulveno en función de una primera relación relativa de expresión del uno o más genes PTGR en comparación con el al menos un gen constitutivo, cuando la primera relación relativa de expresión es elevada, y una segunda relación relativa de expresión del al menos un gen TCR en comparación con el al menos un gen constitutivo, cuando la segunda relación relativa de expresión es deficiente; o (c) poner en contacto la muestra que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar: (iv) la regulación de la expresión de un gen MYC; (v) la regulación de la expresión de dos o más genes TCR; (vi) la regulación de la expresión de uno o más genes constitutivos; (d) determinar si el tumor canceroso es sensible al análogo de iludofulveno en función de una tercera relación relativa de expresión del gen MYC en comparación con el uno o más genes constitutivos, cuando la tercera relación relativa de expresión es elevada, y una cuarta relación relativa de expresión de dos o más genes TCR en comparación con el uno o más genes constitutivos, cuando la cuarta relación relativa de expresión es deficiente.

60 Punto R78. Un análogo de iludofulveno seleccionado del grupo que consiste en iludinas y acilfulvenos para su uso en el tratamiento de un tumor canceroso que expresa un gen PTGR, un gen MYC o uno o más genes TCR, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar: (i) la regulación de la expresión de uno o más genes PTGR; (ii) la regulación de la expresión de al menos un gen TCR; (iii) la regulación de la expresión de al menos un gen constitutivo; (b) determinar si un tumor canceroso es sensible a un análogo de iludofulveno en función de una primera relación relativa de expresión del uno o más genes PTGR en comparación con el al menos un gen constitutivo, cuando la primera relación relativa de expresión es elevada, y una segunda relación relativa de expresión del al menos un gen TCR en comparación con el al menos un gen constitutivo, cuando la segunda relación relativa de expresión es deficiente; o (c) poner en contacto la muestra que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más

medios para determinar: (iv) la regulación de la expresión de un gen MYC; (v) la regulación de la expresión de dos o más genes TCR; (vi) la regulación de la expresión de uno o más genes constitutivos; (d) determinar si el tumor canceroso es sensible al análogo de iludofulveno en función de una tercera relación relativa de expresión del gen MYC en comparación con el uno o más genes constitutivos, cuando la tercera relación relativa de expresión es elevada, y una cuarta relación relativa de expresión de dos o más genes TCR en comparación con el uno o más genes constitutivos, cuando la cuarta relación relativa de expresión es deficiente.

Punto R79. Un análogo de iludofulveno seleccionado del grupo que consiste en derivados cíclicos de iludina, derivados alquílicos de iludina y acilfulvenos para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar, a partir de una muestra de un paciente, una primera relación relativa de expresión en función de la expresión del uno o más genes PTGR en comparación con la expresión de al menos un gen constitutivo; (b) determinar, a partir de la muestra de ensayo del paciente, una segunda relación relativa en función de la expresión de al menos uno de los genes TCR en comparación con la expresión de al menos un gen constitutivo; (c) determinar que el paciente es sensible, si la primera relación relativa de expresión es elevada y la segunda relación relativa de expresión es deficiente, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno; o (d) determinar, a partir de una muestra de ensayo de un paciente, una tercera relación relativa de expresión en función de la expresión de un gen MYC en comparación con al menos uno de los genes constitutivos; (e) determinar, a partir de una muestra de ensayo de un paciente, una cuarta relación relativa de expresión en función de la expresión de dos o más genes TCR en comparación con al menos uno de los genes constitutivos; (f) determinar que el paciente es sensible, si la tercera relación relativa de expresión es elevada y la cuarta relación relativa de expresión es deficiente, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

Punto R80. Un análogo de iludofulveno seleccionado del grupo que consiste en derivados cíclicos de iludina y derivados alquílicos de iludina para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar, a partir de una muestra de un paciente, una primera relación relativa de expresión en función de la expresión del uno o más genes PTGR en comparación con la expresión de al menos un gen constitutivo; (b) determinar, a partir de la muestra de ensayo del paciente, una segunda relación relativa en función de la expresión de al menos uno de los genes TCR en comparación con la expresión de al menos un gen constitutivo; (c) determinar que el paciente es sensible, si la primera relación relativa de expresión es elevada y la segunda relación relativa de expresión es deficiente, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno; o (d) determinar, a partir de una muestra de ensayo de un paciente, una tercera relación relativa de expresión en función de la expresión de un gen MYC en comparación con al menos uno de los genes constitutivos; (e) determinar, a partir de una muestra de ensayo de un paciente, una cuarta relación relativa de expresión en función de la expresión de dos o más genes TCR en comparación con al menos uno de los genes constitutivos; (f) determinar que el paciente es sensible, si la tercera relación relativa de expresión es elevada y la cuarta relación relativa de expresión es deficiente, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

Punto R81. Un análogo de iludofulveno seleccionado del grupo que consiste en iludinas y acilfulvenos para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye: (a) determinar, a partir de una muestra de un paciente, una primera relación relativa de expresión en función de la expresión del uno o más genes PTGR en comparación con la expresión de al menos un gen constitutivo; (b) determinar, a partir de la muestra de ensayo del paciente, una segunda relación relativa en función de la expresión de al menos uno de los genes TCR en comparación con la expresión de al menos un gen constitutivo; (c) determinar que el paciente es sensible, si la primera relación relativa de expresión es elevada y la segunda relación relativa de expresión es deficiente, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno; o (d) determinar, a partir de una muestra de ensayo de un paciente, una tercera relación relativa de expresión en función de la expresión de un gen MYC en comparación con al menos uno de los genes constitutivos; (e) determinar, a partir de una muestra de ensayo de un paciente, una cuarta relación relativa de expresión en función de la expresión de dos o más genes TCR en comparación con al menos uno de los genes constitutivos; (f) determinar que el paciente es sensible, si la tercera relación relativa de expresión es elevada y la cuarta relación relativa de expresión es deficiente, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

Punto R82. Un análogo de iludofulveno seleccionado del grupo que consiste en derivados cíclicos de iludina, derivados alquílicos de iludina y acilfulvenos para su uso en el tratamiento de un tumor canceroso que expresa un gen PTGR, un gen MYC o uno o más genes TCR, en donde dicha expresión incluye: (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar: (i) la regulación de la expresión de uno o más genes PTGR; (ii) la regulación de la expresión de al menos un gen TCR; (iii) la regulación de la expresión de al menos un gen constitutivo; (b) determinar si un tumor canceroso es sensible a un análogo de iludofulveno en función de una primera relación relativa de expresión del uno o más genes PTGR en comparación con el al menos un gen constitutivo, cuando la primera relación relativa de expresión es elevada, y una segunda relación relativa de expresión del al menos un gen TCR en comparación con el al menos un gen constitutivo, cuando la segunda relación relativa de expresión es deficiente; o (c) poner en contacto la muestra que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar: (iv) la regulación de la expresión de un gen MYC; (v) la regulación de la expresión de dos o más genes TCR; (vi) la regulación de la expresión de uno o más genes constitutivos; (d) determinar si el tumor canceroso es sensible al análogo de iludofulveno en función de una tercera relación relativa de expresión del gen MYC en comparación con el uno o más genes constitutivos, cuando la tercera relación relativa de expresión es elevada, y una cuarta relación relativa de expresión de dos o más genes TCR

en comparación con el uno o más genes constitutivos, cuando la cuarta relación relativa de expresión es deficiente; o (e) poner en contacto la muestra que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar: (vii) la regulación de la expresión de tres o más genes TCR; (viii) la regulación de la expresión de uno o más genes constitutivos; (f) determinar si el tumor canceroso es sensible al análogo de iludofulveno en función de una quinta relación relativa de expresión de los tres o más genes TCR en comparación con el uno o más genes constitutivos.

Los puntos contemplados en este documento incluyen además los puntos S1-S16 siguientes.

Punto S1. Un análogo de iludofulveno para su uso en el tratamiento de un tumor canceroso que expresa un gen PTGR, un gen MYC o uno o más genes TCR en un paciente, en donde dicha expresión incluye (a) expresión aumentada de uno o más genes PTGR en comparación con un gen constitutivo en el tumor canceroso; (b) expresión aumentada de un gen MYC en comparación con un gen constitutivo en el tumor canceroso; y/o (c) expresión disminuida de uno o más genes TCR en comparación con un gen constitutivo.

Punto S2. El análogo de iludofulveno del punto S1, donde el iludofulveno se selecciona del grupo que consiste en 002, 008, 012, 039, 040, 41, 42, 43, 44, 46, 75, 76, 77, 78, 79, 88, 90, 94, 103, 104, 108, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 130, 141, 142, 146, 149, 150, 160, 164, 165, 177, 178, 184, 189, 190, 196, 198, 199, 201, 202, 203, 207, 208, 209, 210, 217, 221, 223, 233, 234, 235, 240, 244, 254, 255, 259, 262, 263, 266, 267, 268, 269, 275, 276, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 304, 305, 306, 310, 314, 315, 317, 321, 323, 324, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 345, 346, 347, 348, 351, 352, 354, 356, 357, 368, 359, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 389, 392, 393 y 394.

Punto S3. El análogo de iludofulveno del punto S1 o S2, donde el uno o más genes constitutivos se seleccionan del grupo que consiste en beta actina (ACTB), receptor de transferrina (TFRC) y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD) y ubiquitina.

Punto S4. Un análogo de iludofulveno para su uso en el tratamiento de un tumor canceroso que expresa un gen PTGR, un gen MYC o uno o más genes TCR en un paciente, en donde dicha expresión incluye (a) el ARN mensajero y/o producto génico (proteína) de uno o más genes PTGR está aumentado por encima de un nivel basal de un gen constitutivo en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas en el tumor canceroso; (b) el ARN mensajero y/o producto génico (proteína) de un gen MYC en comparación con un gen constitutivo está aumentado por encima de un nivel basal de un gen constitutivo en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas en el tumor canceroso; y/o (c) el ARN mensajero y/o producto génico (proteína) de uno o más genes TCR está disminuido por debajo de un nivel basal de un gen constitutivo en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas.

Punto S5. El análogo de iludofulveno del punto S4, donde el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en uno o más genes ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto S6. El análogo de iludofulveno de los puntos S4 o S5, donde el uno o más genes PTGR se seleccionan del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto S7. El análogo de iludofulveno de los puntos S4-S6, donde el uno o más genes constitutivos se seleccionan del grupo que consiste en beta actina (ACTB), receptor de transferrina (TFRC) y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD) y ubiquitina.

Punto S8. El análogo de iludofulveno de los puntos S4-S7, donde la expresión génica se midió por un medio seleccionado del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto S9. El análogo de iludofulveno del punto S8, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899, SEQ ID NO: 900-902.

Punto S10. Un análogo de iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye (a) determinar, a partir de una muestra de ensayo de un paciente, una primera relación relativa de expresión de ARN mensajero y/o producto génico (proteína) de uno o más genes PTGR en comparación con un nivel basal de un gen constitutivo o determinar una segunda relación relativa de expresión de ARN mensajero y/o producto génico (proteína) de un gen MYC en comparación con un nivel basal de un gen constitutivo; y (b) determinar una tercera relación relativa de expresión de los genes TCR en comparación con un nivel basal de un gen constitutivo; en donde el paciente se trata con el análogo de iludofulveno si la primera relación relativa de expresión está aumentada en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas y la tercera relación relativa de expresión

está disminuida en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas o la segunda relación relativa de expresión está aumentada en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas y la tercera relación relativa de expresión está disminuida en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas.

Punto S11. El análogo de iludofulveno para el uso del punto S10, donde el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en uno o más genes ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

Punto S12. El análogo de iludofulveno para el uso del punto S10 o S11, donde el uno o más genes PTGR se seleccionan del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

Punto S13. El análogo de iludofulveno para el uso del punto S10 a S12, donde la relación de expresión génica se mide por un medio seleccionado del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

Punto S14. El análogo de iludofulveno para el uso del punto S10 a S13, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 682-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899, SEQ ID NO: 900-902.

Punto S15. El análogo de iludofulveno para el uso del punto S10 a S14, donde la cantidad eficaz se administra en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del iludofulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.

Punto S16. El análogo de iludofulveno para el uso del punto S10 a S15, donde el iludofulveno se selecciona del grupo que consiste en 002, 008, 012, 039, 040, 41, 42, 43, 44, 46, 75, 76, 77, 78, 79, 88, 90, 94, 103, 104, 108, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 130, 141, 142, 146, 149, 150, 160, 164, 165, 177, 178, 184, 189, 190, 196, 198, 199, 201, 202, 203, 207, 208, 209, 210, 217, 221, 223, 233, 234, 235, 240, 244, 254, 255, 259, 262, 263, 266, 267, 268, 269, 275, 276, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 304, 305, 306, 310, 314, 315, 317, 321, 323, 324, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 345, 346, 347, 348, 351, 352, 354, 356, 357, 368, 359, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 389, 392, 393 y 394.

Punto S17. Un análogo de iludofulveno para su uso en el tratamiento de un tumor canceroso que expresa un gen PTGR, un gen MYC o uno o más genes TCR, en donde dicha expresión incluye (a) poner en contacto una muestra de un paciente, que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar (i) la regulación de la expresión de uno o más genes PTGR; (ii) la regulación de la expresión de al menos un gen TCR; (iii) la regulación de la expresión de al menos un gen constitutivo; (b) determinar si un tumor canceroso es sensible a un análogo de iludofulveno en función de una primera relación relativa de expresión del uno o más genes PTGR en comparación con el al menos un gen constitutivo, cuando la primera relación relativa de expresión es elevada, y una segunda relación relativa de expresión del al menos un gen TCR en comparación con el al menos un gen constitutivo, cuando la segunda relación relativa de expresión es deficiente; o (c) poner en contacto la muestra que comprende una o más moléculas de ácido nucleico con uno o más medios para determinar (iv) la regulación de la expresión de un gen MYC; (v) la regulación de la expresión de dos o más genes TCR; (vi) la regulación de la expresión de uno o más genes constitutivos; y (d) determinar si el tumor canceroso es sensible al análogo de iludofulveno en función de una tercera relación relativa de expresión del gen MYC en comparación con el uno o más genes constitutivos, cuando la tercera relación relativa de expresión es elevada, y una cuarta relación relativa de expresión de dos o más genes TCR en comparación con el uno o más genes constitutivos, cuando la cuarta relación relativa de expresión es deficiente.

Punto S18. Un análogo de iludofulveno para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método incluye (a) determinar, a partir de una muestra de un paciente, una primera relación relativa de expresión en función de la expresión del uno o más genes PTGR en comparación con la expresión de al menos un gen constitutivo; (b) determinar, a partir de la muestra de ensayo del paciente, una segunda relación relativa en función de la expresión de al menos uno de los genes TCR en comparación con la expresión de al menos un gen constitutivo; y (c) determinar que el paciente es sensible, si la primera relación relativa de expresión es elevada y la segunda relación relativa de expresión es deficiente, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno; o (d) determinar, a partir de una muestra de ensayo de un paciente, una tercera relación relativa de expresión en función de la expresión de un gen MYC en comparación con al menos uno de los genes constitutivos; (e) determinar, a partir de una muestra de ensayo de un paciente, una cuarta relación relativa de expresión en función de la expresión de dos o más genes TCR en comparación con al menos uno de los genes constitutivos; y (f) determinar que el paciente es sensible, si la tercera relación relativa de expresión es elevada y la cuarta relación relativa de expresión es deficiente, entonces administrar una cantidad eficaz del iludofulveno.

Ejemplos

Ejemplo 1.

Identificación de biomarcadores de sensibilidad a un iludofulveno usando líneas celulares deficientes en un gen de reparación de ADN específico. Se realizaron ensayos de inhibición del crecimiento celular usando iludofulveno contra un banco de líneas celulares que eran deficientes en reparación del ADN basada en la ausencia de expresión de un gen de reparación del ADN específico (tabla 21).

Tabla 21: Sensibilidad de células deficientes en reparación de ADN a análogo de iludofulveno

Línea celular	Gen de reparación de ADN deficiente	Valor de IC50 (nM) Media +/- DT (N = 3)	SEQ ID NO: del gen correspondiente
AA8	Ninguno (natural)	1440 ± 70	Ninguno
UV20	ERCC1	144 ± 4	236-237
UV5	ERCC2	60 ± 7	21, 22, 145-155
UV24	ERCC3	127 ± 13	19, 20, 134-144
UV41	ERCC4	167 ± 10	23, 24, 156-166
UV135	ERCC5	174 ± 22	25, 26, 167-177
UV61	ERCC6	366 ± 18	3, 4, 46-56
EM9	XRCC1	1197 ± 44	Ninguno

Los estudios identificaron claramente que una célula que es deficiente en la reparación acoplada a la transcripción (TCR) (por ejemplo, ERCC2 o ERCC3) es sensible a iludofulveno en comparación con su línea precursora (AA8), mientras que células deficientes en otros componentes de reparación del ADN, tales como recombinación homóloga (por ejemplo, XRCC1). Estos resultados son coherentes con el hallazgo de que los análogos de iludofulveno producen daños que se reparan solamente por los genes TCR y que otras rutas de reparación del ADN (por ejemplo, recombinación homóloga, escisión de bases, etc.) no están implicadas (Kelner, *et al.* Cancer Research, 55:4936-40, 1995; y Jaspers, *et al.* DNA Repair 1:1027-38, 2002). Genes TCR significa genes de complementación cruzada de reparación por escisión (ERCC) 1 (ERCC1), ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERCC6L, ERCC6L2, reconocimiento de daños del ADN y factor de reparación (XPA), peptidasa 7 específica de ubiquitina (USP7), proteína A estructural estimulada por UV (UVSSA), proteína ligasa RAD18 de ubiquitina E3 (RAD18), factor de transcripción general IIH (GTF2H) subunidad 1 (GTF2H1), GTF2H2, GTF2H2, GTF2H3, GTF2H4, GTF2H5.

Ejemplo 2.

Identificación de biomarcadores de sensibilidad a un iludofulveno usando datos de expresión génica obtenidos de análisis de chip de ADN de las 60 líneas de células cancerosas del conjunto de datos NCI60.

La expresión de miles de genes en cada una de las líneas celulares que componen las 60 líneas celulares NCI DTP se ha analizado usando una diversidad de diferentes chips de ADN (o micromatrices) y está disponibles al público en el ciber sitio dtp.cancer.gov/compare-web-public_compare/SearchAndDisplay/SearchAndDisplay.

Los datos se han generado usando una diversidad de chips de ADN Affymetrix incluyendo la matriz HG-U133A (conjunto de datos GENELOGIC_133), matriz HG-U133 Plus 2.0 (conjunto de datos GENELOGIC_133PLUS2), HG-95 (conjunto de datos GENELOGIC_U95), así como otras. Los resultados de los microchips de ADN producidos por otras empresas, por ejemplo, Novartis, también están disponibles. Los datos de estos experimentos de matrices se han normalizado a lógitos para permitir una comparación directa de la expresión génica entre diferentes líneas celulares. Para cada matriz, la transformación de lógitos se realizó seguido de una transformación Z a la media de cero y DT.

Se puede determinar la inhibición del crecimiento (IC50), la inhibición del crecimiento total (ICT) o la concentración letal (CL50) para un fármaco para cada una de las líneas celulares en el panel de 60 líneas celulares NCI DTP. Se pueden usar estos 3 valores para buscar correlaciones frente a todas las expresiones génicas en todas las líneas celulares usando el programa informático CELLMINER disponible al público del NCI. Como alternativa, se puede descargar para un gen específico su expresión relativa en cada una de las 60 líneas celulares usando el programa informático COMPARE disponible al público del NCI, y realizar la expresión para un gen específico.

La expresión de un gen en cada línea celular entonces puede correlacionarse con la capacidad de un iludofulveno de impedir el crecimiento celular (valor de IC50, ICT o CL50) y determinarse un coeficiente de correlación para identificar genes correlacionados positiva y negativamente con la sensibilidad a un análogo de iludofulveno. Los genes correlacionados positivamente pueden ser aquellos en que según aumenta la expresión del gen, las células tumorales

se vuelven sensibles al fármaco. Los genes correlacionados negativamente pueden ser aquellos que en que según disminuye la expresión del gen, las células tumorales se vuelven sensibles al fármaco.

El análisis de los valores de inhibición del crecimiento celular para el análogo de iludofulveno 002, con respecto a valores de expresión génica específicos recuperados por COMPARE de los datos generados por la matriz Affymetrix HG-U133 Plus 2.0 de nuevo confirma que una deficiencia en la expresión de componentes de la ruta de TCR confiere sensibilidad al análogo de iludofulveno 002 (tabla 16), incluyendo ERCC2, ERCC8, GTF2H1, USP7 y XPC. Sin embargo, no hubo correlación con componentes de otras rutas de reparación del ADN, tales como reparación bicatenaria (RAD50), NER (XPC), reparación por rayos X (XRCC1), etc.

Se obtienen resultados similares con los análogos de iludofulveno 142, 176, 184 (véanse las tablas 17-20).

Ejemplo 3.

Identificación de biomarcadores cuya expresión provoca sensibilidad al análogo de iludofulveno 002, seguida de confirmación usando datos de expresión génica obtenidos por análisis de chip de ADN de las 60 líneas de células cancerosas del conjunto de datos NCI60 (véase el ejemplo 2 anterior) y también confirmada usando líneas celulares deficientes en un gen específico (véase el ejemplo 1 anterior).

Para explorar más el o los mecanismos de acción del análogo de iludofulveno 002, usamos tecnología de presentación en fagos para identificar los péptidos que podían unirse al fármaco y se utilizó esta información para identificar posibles proteínas diana para la unión del análogo de iludofulveno 002. El protooncogén *c-myc* (símbolo del gen MYC) se identificó como una supuesta diana, y se confirmó su función en sensibilizar células tumorales a un análogo de iludofulveno usando datos de expresión génica obtenidos de análisis de chip de ADN de las 60 líneas de células cancerosas del conjunto de datos NCI60 (véase el ejemplo 2 anterior) y después se confirmó *in vitro* usando líneas celulares deficientes en un gen específico (véase el ejemplo 1 anterior).

Se usaron tres colecciones de fagos derivadas de ER2537 diferentes (New England Biolabs, Beverly, MA) para estudios de bioselección; oligómero de 7 unidades, oligómeros de 12 unidades y C7C. El último consistía en una colección de oligómeros de 7 unidades flanqueados por dos cisteínas para permitir la formación de disulfuro. El derivado de aldehído del análogo de iludofulveno 002 se preparó haciendo reaccionar el análogo de iludofulveno 001 con acroleína, y después se ligó a biotina usando biotina-LC-hidrazida (Pierce). Una placa recubierta con avidina de 96 pocillos se recubrió con 75 µg de la molécula diana (conjugado de análogo de iludofulveno 001-biotina) en 150 µl de PBS, y se balanceó suavemente durante una noche a 4 °C. La colección de fagos deseada se añadió a los pocillos y la placa se balanceó suavemente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Los pocillos se aclararon diez veces con TBST (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, 0,1 % v/v de Tween-20). El fago unido se eluyó aplicando un exceso de molécula diana (análogo de iludofulveno 001) y aumentando la concentración salina. Se usó un µl del eluido para la valoración y el eluido restante se amplificó usando técnicas convencionales.

Usando selección de presentación en fagos se aislaron 157 secuencias no redundantes que podían unirse al análogo de iludofulveno 002. Se usaron dos algoritmos para predecir una secuencia y estructura 3D de una proteína con capacidad de unión al análogo de iludofulveno 002; "elongación de péptido sin sustitución" y "elongación de péptido con sustitución". Cada una de las 157 secuencias se alineó inicialmente usando un programa FASTA para proteínas en la base de datos PIR seguido del proceso de elongación de péptido deseado. Se ha publicado una descripción completa del proceso (Tsigelny I, Sharikov Y, Kelner MJ, y Ten Eyck LF., Protein structure prediction on the basis of combinatorial peptide libraries screening. En: Protein Structure Prediction: A Bioinformatics Approach. Ed: I Tsigelny. International University Line Publishing, 2001). El algoritmo de elongación sin sustitución identificó *c-myc* como una posible diana del análogo de iludofulveno 002 y estudios de acoplamiento revelaron un posible sitio de unión para el análogo de iludofulveno 002 que coincidía con los péptidos recuperados por selección de fagos.

Para determinar si el gen MYC tenía importancia clínica con respecto a la actividad terapéutica del análogo de iludofulveno 002, se introdujeron los valores de cultivo celular *in vitro* (es decir, valores de inhibición del crecimiento (IC50), o la inhibición del crecimiento total (ICT), o la concentración letal (CL50) obtenidos para el análogo de iludofulveno 002 de líneas celulares contenidas en el panel de 60 líneas celulares NCI y usó CELLMINER para cribar la correlación frente a la expresión normalizada de genes en líneas celulares en el panel de 60 líneas celulares NCI.

Usando CELLMINER, después de la normalización, los genes con, por ejemplo, un coeficiente de correlación de Pearson mayor de aproximadamente 0,2 o por debajo de aproximadamente -0,2 pueden clasificarse como biomarcadores de sensibilidad o resistencia, respectivamente. En particular, un coeficiente de correlación de aproximadamente 0,2 o mayor es un corte estadísticamente significativo conocido en la técnica para establecer si el nivel de expresión de un gen, por ejemplo, los genes mostrados en las tablas 1-8, se correlacionan con la probabilidad de sensibilidad a tratamiento contra el cáncer, tal como sensibilidad al análogo de iludofulveno 002. Por tanto, un coeficiente de correlación de aproximadamente 0,2 o mayor o de aproximadamente -0,2 o menor puede usarse para estimar la significación estadística del nivel de expresión de los genes de las tablas 1-8 para predecir la sensibilidad del paciente al tratamiento con un análogo de iludofulveno de acuerdo con los métodos descritos en este documento.

Usando CELLMINER, la correlación de la expresión de MYC con la actividad del análogo de iludofulveno 002 se identificó en 0,42, y un valor de p de 0,000941 (altamente significativo) que indica expresión de MYC en el tumor de un paciente puede ser predictivo de respuesta al tratamiento con el análogo de iludofulveno 002. Una correlación significativa similar entre la expresión de MYC y los valores de IC50 para CAP-0142 ($P < 0,001$) y CAP-0241 ($P < 0,001$).
 5 Para confirmar la función de *c-myc* en la citotoxicidad del análogo de iludofulveno 002, se realizaron estudios usando la línea Rat 1A negativa a *c-myc*, y la línea hija positiva a *c-myc* Myc/Rat1A. La expresión de *c-myc* en esta línea celular está bajo el control de un receptor modificado que responde a 4-hidroxitamoxifeno (4HOT). La figura 2 muestra que la presencia de 4HOT expresa *c-myc* e induce sensibilidad a la expresión de MYC, provocando que las células cancerosas se vuelvan sensibles a iludofulveno (análogo 002) en la línea hija Myc/ER, pero no en la línea celular precursora Rat 1A.

La figura 3 muestra la influencia de la expresión de *c-myc* sobre la citotoxicidad del análogo de iludofulveno 002 en una comparación del recuento celular (%) como una función de la concentración del análogo 002 para una línea celular que expresa *c-myc* (NIH3T3 MYC+) y una línea celular que no expresa *c-myc* (NIH3T3) o nula emparejadas.
 15 La expresión de *c-myc* celular confirió más de 10 veces de aumento en la sensibilidad al análogo de iludofulveno 002 a la línea celular hija NIH3T3 MYC+ en comparación con la línea celular precursora NIH3T3 nula o que no expresa *c-myc*, en función de la disminución en el recuento celular. También se estudió la capacidad de la expresión de *c-myc* de alterar la sensibilidad celular a otros agentes. La expresión de *c-myc*, sin embargo, no alteró la sensibilidad celular hacia una diversidad de otros agentes antineoplásicos (incluyendo mitramicina, mitomicina C, topotecán (como se muestra en la figura 4B - figura 4D) o cisplatino (datos no mostrados) en comparación con el análogo de iludofulveno 002 (véase la figura 4A).

Ejemplo 4.

25 Muy pertinente para aplicaciones clínicas, la actividad del análogo de iludofulveno 002 es independiente de los mecanismos de resistencia comunes tales como el fenotipo de resistencia a múltiples medicamentos, sobreexpresión de proteína antiapoptótica 2 de linfoma de linfocitos B (Bcl-2), así como mutaciones de proteína tumoral 53 (p53) e inhibidor 1 de cinasa dependiente de ciclina (p21/WAF1) (véanse las tablas 7 y 11).

30 Los factores de crecimiento, incluyendo péptidos y proteínas son mediadores cruciales de una amplia gama de comunicaciones entre células. Son importantes mensajeros endocrinos, paracrinós y autocrinos. Los factores de crecimiento funcionan como neurotransmisores y neuromoduladores, regulan la quimiotaxia, la función inmunitaria, el desarrollo, el crecimiento celular y pueden influir en las células tumorales. Los receptores que reconocen los factores de crecimiento son muy selectivos y definen poblaciones celulares específicas. Como resultado, los receptores de
 35 factores de crecimiento son una clase grande e importante de dianas de medicamentos (incluyendo fármacos). Además de las poblaciones de células no cancerosas fisiológicas, estos receptores también pueden expresarse en diversas poblaciones de células cancerosas.

La figura 1 muestra la capacidad del análogo de iludofulveno 002 de inducir regresión tumoral en la línea celular MV522 (una línea celular de adenocarcinoma derivada de pulmón) en comparación con otros compuestos alternativos (es decir, fludarabina, citarabina y doxorubicina). En diversas realizaciones de la invención, la línea celular MV522 representa una línea celular "diana". Es decir, un análogo de iludofulveno que presenta toxicidad contra esta línea celular de tumor sólido muestra un resultado deseable. La línea celular 8392B representa una línea celular hematopoyética. En diversas realizaciones de la invención, la línea celular 8392B se considera una línea celular
 45 "inespecífica". Los datos de toxicidad de dos horas representan la concentración de un análogo dado para el que una exposición de dos horas inhibirá un 50 % de la actividad de síntesis de ADN en una línea celular dada. Los datos de exposición de 48 horas representan la concentración a la que un análogo dado con una exposición de 48 horas inhibirá el crecimiento o la viabilidad en una línea celular dada como se define por el ensayo convencional de exclusión de azul tripano. Como un ejemplo, el análogo de iludofulveno 002 inhibirá la línea celular MV522 diana a 110 nM con solamente una exposición de 2 horas, pero no tiene efecto inhibidor sobre la línea celular 8392B inespecífica a 26 000 nM (26 μ M), véase la tabla 13. El análogo de iludofulveno 002 con un periodo de exposición prolongado (por ejemplo, 48 horas) finalmente puede inhibir la línea celular inespecífica 8392B, véase la tabla 13. En contraste, el análogo de iludofulveno 201 inhibirá la línea celular MV522 diana con solamente una exposición de 2 horas (CI50 = 360 nM), pero tiene efecto mínimo sobre la línea celular inespecífica 8392B con incluso una exposición de 48 horas (CI50 = 26 000
 50 nM), lo que indica actividad antineoplásica superior como agente monoterapéutico, véase la tabla 13. En contraste con estos dos análogos, el análogo de iludofulveno 224 presentó toxicidad mínima, así como ausencia de toxicidad diferencial entre la línea celular diana y la inespecífica, lo que indica que puede tener propiedades mínimas como agente antineoplásico monoterapéutico, véase la tabla 13. La tabla 10 indica que el análogo de iludofulveno 001 o el análogo de iludofulveno 002 tiene un mecanismo novedoso de acción frente a agentes quimioterápicos que incluyen
 60 otros fármacos como se expone en este documento.

Lista de secuencias

	<110> Kelner, Michael J.	
5	<120> Métodos, composiciones y dispositivos para tratar el cáncer con iludofulvenos	
	<130> MKEL-01048EP0	
	<150> US 62/777.774	
10	<151> 11-12-2018	
	<150> US 62/796.409	
	<151> 24-01-2019	
15	<150> US 62/940.081	
	<151> 25-11-2019	
	<160> 926	
20	<170> PatentIn versión 3.5	
	<210> 1	
	<211> 1962	
	<212> ADN	
25	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 1	
	gctgttccag tcccgcccct gagctctgtc atggcgacgt ccagtgtctc agccggtgtg	60
	aggacacgat atgctgggggt ttttgtccgc acgcaaacg ggtttgagg accctcttcg	120
	ccttcggaga gcagagtcaa cacggagagt tttgggactg gaattaaata aagacagaga	180
	tgttgaaaga atccacggcg gtggaattaa cacccttgac attgaacctg ttgaaggagg	240
	atacatgtta tcagggtggt cagatggtgt gattgtactt tatgacctg agaactccag	300
	cagacaatct tattacacat gtaaagcagt gtgttcatt ggacagagatc atcctgatgt	360
	tcacagatac agtgtggaga ctgtacagt gtatcctcat gacactggca tgttcacatc	420
	aagctcattt gataaaactc tgaaagtatg ggatacaaat acattacaat tggtagtaga	480
	ggacccaaag tacaactttg tgacttgaag tctggatcct gttctcacat tctacagggt	540
	cacagacaag aaatattagc agtttcctgg tctccacgtt atgactatat ctggcaaca	600
	gcaagtgtc acagtagagt aaaattatgg gatgtgagaa gagcatcagg atgtttgatt	660
	actcttgatc aacataatgg gaaaaagtca caagctgttg aatcagcaaa cactgctcat	720
	aatgggaaag ttaatggctt atgttttaca agtgatggac ttcacctcct cactgttggt	780
	acagataatc gaatgaggct ctggaatagt tccaatggag aaaacacact tgtgaactat	840
	ggaaaagttt gtaataacag taaaaaagga ttgaaattca ctgtctcctg tggctgcagt	900
	tcagaatttg tttttgtacc atatggttagc accattgctg ttatatacagt ttactcagga	960
	gaacagataa ctatgcttaa gggacattat aaaactgttg actgctgtgt atttcagtca	1020

ES 3 010 129 T3

```

aatttccagg aactttatag tggtagcaga gactgcaaca ttctggcttg gggtccatcc 1080
ttatatgaac cagttcctga tgatgatgag actacaacaa aatcacaatt aaatccggcc 1140
tttgaagatg cctggagcag cagtgatgaa gaaggatgaa tatcatcttt agtacctttt 1200
tgtctctgct gaaacttttt aaatgagact gtgttttttt caactgtatg gtctattcct 1260
gacagctaaa ttagccctaa atgtgggtaa tatttttcct catgttttaa aatgaggtta 1320
atatttgcag aaaatcctaa aacagacttc tgtatagttt atttagtcaa aatgtgttcc 1380
ttgatcccag atgttgtggc ctgggaaagc cctcattgct acagtacaag taacacaagt 1440
cgttgtacct cagttgtgac cttcagcaga ttttatgaac tataagatgc agtctcagag 1500
gatcagcaag tggaggccat cagtattgac tttctcttac ttgctgtact atcagcctgc 1560
tcgtttccac ctttaagaat gattttgcca agaattgatta tatcaaaaat agtagttgaa 1620
atggtaacat caaaattatt ttattctttc ttcttcatgt attcacattt ttcagtgggt 1680
tcatttaatt aaccatgctt tatgttaaac attttggggc tcaatgtctc ctactatcca 1740
aaatgtgcat cacaggaggc ttttaacttt gtgaaaatcc catgtttgct ttattttatt 1800
ttaatgtcag aaggcagttt gcgctaatac ttgaactctt tttctgtgaa actcattaag 1860
gtatgaccaa atcctgcctc attaatccaa gcagaaaata tcctggcagg gaatctggct 1920
taaacatgaa atgctgtaat aaaatttcta tgttattgtc tc 1962

```

<210> 2
 <211> 396
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

```

Met Leu Gly Phe Leu Ser Ala Arg Gln Thr Gly Leu Glu Asp Pro Leu
1           5           10          15

Arg Leu Arg Arg Ala Glu Ser Thr Arg Arg Val Leu Gly Leu Glu Leu
          20          25          30

Asn Lys Asp Arg Asp Val Glu Arg Ile His Gly Gly Gly Ile Asn Thr
          35          40          45

Leu Asp Ile Glu Pro Val Glu Gly Arg Tyr Met Leu Ser Gly Gly Ser
50          55          60

```

ES 3 010 129 T3

Asp Gly Val Ile Val Leu Tyr Asp Leu Glu Asn Ser Ser Arg Gln Ser
65 70 75 80

Tyr Tyr Thr Cys Lys Ala Val Cys Ser Ile Gly Arg Asp His Pro Asp
85 90 95

Val His Arg Tyr Ser Val Glu Thr Val Gln Trp Tyr Pro His Asp Thr
100 105 110

Gly Met Phe Thr Ser Ser Ser Phe Asp Lys Thr Leu Lys Val Trp Asp
115 120 125

Thr Asn Thr Leu Gln Thr Ala Asp Val Phe Asn Phe Glu Glu Thr Val
130 135 140

Tyr Ser His His Met Ser Pro Val Ser Thr Lys His Cys Leu Val Ala
145 150 155 160

Val Gly Thr Arg Gly Pro Lys Val Gln Leu Cys Asp Leu Lys Ser Gly
165 170 175

Ser Cys Ser His Ile Leu Gln Gly His Arg Gln Glu Ile Leu Ala Val
180 185 190

Ser Trp Ser Pro Arg Tyr Asp Tyr Ile Leu Ala Thr Ala Ser Ala Asp
195 200 205

Ser Arg Val Lys Leu Trp Asp Val Arg Arg Ala Ser Gly Cys Leu Ile
210 215 220

Thr Leu Asp Gln His Asn Gly Lys Lys Ser Gln Ala Val Glu Ser Ala
225 230 235 240

Asn Thr Ala His Asn Gly Lys Val Asn Gly Leu Cys Phe Thr Ser Asp
245 250 255

Gly Leu His Leu Leu Thr Val Gly Thr Asp Asn Arg Met Arg Leu Trp
260 265 270

Asn Ser Ser Asn Gly Glu Asn Thr Leu Val Asn Tyr Gly Lys Val Cys
275 280 285

Asn Asn Ser Lys Lys Gly Leu Lys Phe Thr Val Ser Cys Gly Cys Ser
290 295 300

Ser Glu Phe Val Phe Val Pro Tyr Gly Ser Thr Ile Ala Val Tyr Thr
305 310 315 320

Val Tyr Ser Gly Glu Gln Ile Thr Met Leu Lys Gly His Tyr Lys Thr
325 330 335

Val Asp Cys Cys Val Phe Gln Ser Asn Phe Gln Glu Leu Tyr Ser Gly
340 345 350

Ser Arg Asp Cys Asn Ile Leu Ala Trp Val Pro Ser Leu Tyr Glu Pro
355 360 365

Val Pro Asp Asp Asp Glu Thr Thr Thr Lys Ser Gln Leu Asn Pro Ala
370 375 380

Phe Glu Asp Ala Trp Ser Ser Ser Asp Glu Glu Gly
385 390 395

<210> 3
<211> 3590
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 3
gcgccacggg cctccccgca ccagcagaag tcggagtcgc tgttgggggc ggtgtctatg 60
gttgagctga gggcgcaggc gccacggccc gtcgagctgg gttccaaggc ggctggcggc 120

ggtagcgtct ctgtttcctt gtgggcgctc gcgcggccct gggtagtctg tagagaatgc	180
caaatgaggg aatccccac tcaagtcaaa ctcaggagca agactgttta cagagtcaac	240
ctgtcagtaa taatgaagaa atggcaatca agcaagaaag tgggtggtgat ggggaggtgg	300
aggagtacct ctcctttcgt tctgtgggtg acgggctgtc cacctctgct gtgggggtgcg	360
catcagcagc tccgaggaga gggccagccc tgctgcacat cgaccgacat cagatccagg	420
cagtagagcc tagcgcgccag gcccttgagc tgcagggttt ggggtgtggac gtctatgacc	480
aggacgtgct ggaacagggg gtgcttcagc aggtggacaa tgccatccat gaggccagcc	540
gtgcctccca gctcgttgac gtggagaagg agtatcggtc ggtcctggat gacctcacgt	600
catgtacgac atccctaagg caaatcaata aaattattga acagcttagc cctcaagctg	660
ccaccagcag agacatcaac aggaaactag attctgtaaa acgacagaag tataataagg	720
aacaacagct aaaaaagatc actgcaaaac aaaagcatct ccaggccatc cttggaggag	780
cagaggtgaa aattgaacta gatcacgcca gtctggaggga ggatgcagag ccggggccat	840
ccagtcttgg cagcatgctc atgcctgtcc aggagactgc ctgggaagag ctcacccgca	900
ctggccagat gacacctttt ggtacccaga tccctcagaa acaggagaaa aagcccagaa	960
aaatcatgct taatgaagca tcaggcttcg aaaagtattt ggcagatcaa gcaaaaactgt	1020
cttttgaaag gaagaagcaa ggttgtaata aaagagcagc tagaaaagct ccagccccag	1080
tcacgcctcc agccccagtg caaaataaaa acaaaccaaa caagaaagcc agagttctgt	1140
ccaaaaaaga ggagcgtttg aaaaagcaca tcaagaaact ccagaagagg gctttgcagt	1200
tccaggggaa agtgggattg ccaaaggcaa ggagaccttg ggagtcagac atgaggccag	1260
aggcagaggg agactctgag ggtgaagagt ctgagtattt cccacagag gaggaggaag	1320
aggaggaaga tgacgaggtg gagggggcag aggcggacct gtctggagat ggtactgact	1380
atgagctgaa gcctctgccc aagggcggga aacggcagaa gaaagtgcc a gtgcaggaga	1440
ttgatgatga ctttttccca agttctgggg aagaagctga agctgcttct gtaggagaag	1500

gaggaggagg aggtcggaaa gtgggaagat accgagatga tggagatgaa gattattata	1560
agcagcgggtt aagtcccaag atgcctcgaa cactaagttt acatgaaata actgaccttt	1620
tagagacaga tgacagcata gaagcaagtg ctatagtgat acaaccacct gaaaatgcta	1680
cagcacctgt ttctgatgag gaatcaggag atgaagaagg tggacaata aataatctgc	1740
caggttcttt gttgcacaca gctgcgtatc ttattcaaga tggctctgat gctgagtctg	1800
actcagatga tccctcatal gcacctaaag atgactctcc tgatgaagtt ccatctacgt	1860
ttactgtgca gcaacctcca ccatcaagga ggaggaaaat gacaaaaatt ctttgcaa	1920
ggaaaaaagc cgacctaaact gtacaacccg tagcaggtag agttacagca ccaccaa	1980
atttcttcac cgtaatgaga actcccacag aaattcttga actttttctt gatgacgagg	2040
tcattgaact cattgtcaag tactccaact tatatgcttg cagtaaaggt gtacatcttg	2100
gcttgactag ctctgaattc aaatgttttc tgggaattat ttttctgagt ggttatgtct	2160
cagttcctag aaggcgtatg ttttgggaaac aaagaacaga tgtgcataat gtactgg	2220
gtgctgccat gagacgtgac cggtttgaaa ctatatatttc taatttgcat gttgctgaca	2280
atgcaaattt ggatccagtg gacaaatttt ccaaattgag acctctcata agcaaactta	2340
atgagagatg catgaaattt gttccaaatg aaacatatatt cagctttgat gaattcatgg	2400
ttccttattt tggctgctcac ggggtgcaaac aattttattcg gggaaagccc attcggtttg	2460
gctataagtt ttggtgtggt gccacctgtc tgggctacat ttgctggttt cagccgtatc	2520
agggtaaaaa cccaaataact aaacatgagg aatatgggtg cgggtgcgtca cttgtccttc	2580
agtttagtga ggcacttaca gaggcacacc ctggacaata ccattttgta ttcaataact	2640
ttttcaccag tattgcactt cttgataagc tcagttcaat gggacatcag gcaacaggta	2700
cagtgagaaa ggatcacatt gacagagttc cactggaatc agatgtagct ttaaagaaaa	2760
aagaaagagg cacatttgat tatcgaattg atggcaaagg caatattgtc tgcagatgga	2820
atgataacag tgttgtcact gttgcctcat ctggtgctgg tatccatccc ctgtgtcttg	2880

tcagtcgtta ctcccagaaa ctgaaaaaga agatacaagt tcagcagcca aacatgatca	2940
aagtgtataa ccagttcatg ggaggcgtag acagagctga tgaaaacatt gataagtatc	3000
gggcatcaat ccgtggaaag aaatggtatt caagccctct tttgttctgt ttcgaactgg	3060
tcttacaaaa tgcttggcaa ttgcataaaa catatgatga gaaaccagtg gattttctgg	3120
agtttcgtcg acgtgtggta tgccattatc tggagaccca tggtcacctt ccagaacctg	3180
gccaaaaagg aagacctcag aagcgtaaca ttgactcacg ttatgatggc ataaatcatg	3240
tgatagtcaa acagggaaag caaacgcat gcgctgaatg tcataagaac acaacttttc	3300
gatgtgaaaa atgtgatgtt gccttacatg tgaagtgttc cgttgaatat cacactgaat	3360
agcaggtgtc accacctcct gagataagaa acatagtttt atacattatg tacagtgtag	3420
cagtggtttt gcctagtgtt ccaattttgg aacgtcacat aacaatggaa cataataaat	3480
ttttttttct cttcaaattt ttgttccttg aatttttcta ggtaacatat atgaatttca	3540
tgcaaaaatt caaaaaattg taacctcaga cataaatggg ttaaagatgt	3590

<210> 4
 <211> 1493
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 4

5

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

ES 3 010 129 T3

Gln Lys Tyr Asn Lys Glu Gln Gln Leu Lys Lys Ile Thr Ala Lys Gln
180 185 190

Lys His Leu Gln Ala Ile Leu Gly Gly Ala Glu Val Lys Ile Glu Leu
195 200 205

Asp His Ala Ser Leu Glu Glu Asp Ala Glu Pro Gly Pro Ser Ser Leu
210 215 220

Gly Ser Met Leu Met Pro Val Gln Glu Thr Ala Trp Glu Glu Leu Ile
225 230 235 240

Arg Thr Gly Gln Met Thr Pro Phe Gly Thr Gln Ile Pro Gln Lys Gln
245 250 255

Glu Lys Lys Pro Arg Lys Ile Met Leu Asn Glu Ala Ser Gly Phe Glu
260 265 270

Lys Tyr Leu Ala Asp Gln Ala Lys Leu Ser Phe Glu Arg Lys Lys Gln
275 280 285

Gly Cys Asn Lys Arg Ala Ala Arg Lys Ala Pro Ala Pro Val Thr Pro
290 295 300

Pro Ala Pro Val Gln Asn Lys Asn Lys Pro Asn Lys Lys Ala Arg Val
305 310 315 320

Leu Ser Lys Lys Glu Glu Arg Leu Lys Lys His Ile Lys Lys Leu Gln
325 330 335

Lys Arg Ala Leu Gln Phe Gln Gly Lys Val Gly Leu Pro Lys Ala Arg
340 345 350

Arg Pro Trp Glu Ser Asp Met Arg Pro Glu Ala Glu Gly Asp Ser Glu
355 360 365

Gly Glu Glu Ser Glu Tyr Phe Pro Thr Glu Glu Glu Glu Glu Glu
 370 375 380

Asp Asp Glu Val Glu Gly Ala Glu Ala Asp Leu Ser Gly Asp Gly Thr
 385 390 395 400

Asp Tyr Glu Leu Lys Pro Leu Pro Lys Gly Gly Lys Arg Gln Lys Lys
 405 410 415

Val Pro Val Gln Glu Ile Asp Asp Asp Phe Phe Pro Ser Ser Gly Glu
 420 425 430

Glu Ala Glu Ala Ala Ser Val Gly Glu Gly Gly Gly Gly Gly Arg Lys
 435 440 445

Val Gly Arg Tyr Arg Asp Asp Gly Asp Glu Asp Tyr Tyr Lys Gln Arg
 450 455 460

Leu Arg Arg Trp Asn Lys Leu Arg Leu Gln Asp Lys Glu Lys Arg Leu
 465 470 475 480

Lys Leu Glu Asp Asp Ser Glu Glu Ser Asp Ala Glu Phe Asp Glu Gly
 485 490 495

Phe Lys Val Pro Gly Phe Leu Phe Lys Lys Leu Phe Lys Tyr Gln Gln
 500 505 510

Thr Gly Val Arg Trp Leu Trp Glu Leu His Cys Gln Gln Ala Gly Gly
 515 520 525

Ile Leu Gly Asp Glu Met Gly Leu Gly Lys Thr Ile Gln Ile Ile Ala
 530 535 540

Phe Leu Ala Gly Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Arg Thr Arg Gly Ser Asn
 545 550 555 560

Tyr Arg Phe Glu Gly Leu Gly Pro Thr Val Ile Val Cys Pro Thr Thr
565 570 575

Val Met His Gln Trp Val Lys Glu Phe His Thr Trp Trp Pro Pro Phe
580 585 590

Arg Val Ala Ile Leu His Glu Thr Gly Ser Tyr Thr His Lys Lys Glu
595 600 605

Lys Leu Ile Arg Asp Val Ala His Cys His Gly Ile Leu Ile Thr Ser
610 615 620

Tyr Ser Tyr Ile Arg Leu Met Gln Asp Asp Ile Ser Arg Tyr Asp Trp
625 630 635 640

His Tyr Val Ile Leu Asp Glu Gly His Lys Ile Arg Asn Pro Asn Ala
645 650 655

Ala Val Thr Leu Ala Cys Lys Gln Phe Arg Thr Pro His Arg Ile Ile
660 665 670

Leu Ser Gly Ser Pro Met Gln Asn Asn Leu Arg Glu Leu Trp Ser Leu
675 680 685

Phe Asp Phe Ile Phe Pro Gly Lys Leu Gly Thr Leu Pro Val Phe Met
690 695 700

Glu Gln Phe Ser Val Pro Ile Thr Met Gly Gly Tyr Ser Asn Ala Ser
705 710 715 720

Pro Val Gln Val Lys Thr Ala Tyr Lys Cys Ala Cys Val Leu Arg Asp
725 730 735

Thr Ile Asn Pro Tyr Leu Leu Arg Arg Met Lys Ser Asp Val Lys Met
740 745 750

ES 3 010 129 T3

Ser Leu Ser Leu Pro Asp Lys Asn Glu Gln Val Leu Phe Cys Arg Leu
755 760 765

Thr Asp Glu Gln His Lys Val Tyr Gln Asn Phe Val Asp Ser Lys Glu
770 775 780

Val Tyr Arg Ile Leu Asn Gly Glu Met Gln Ile Phe Ser Gly Leu Ile
785 790 795 800

Ala Leu Arg Lys Ile Cys Asn His Pro Asp Leu Phe Ser Gly Gly Pro
805 810 815

Lys Asn Leu Lys Gly Leu Pro Asp Asp Glu Leu Glu Glu Asp Gln Phe
820 825 830

Gly Tyr Trp Lys Arg Ser Gly Lys Met Ile Val Val Glu Ser Leu Leu
835 840 845

Lys Ile Trp His Lys Gln Gly Gln Arg Val Leu Leu Phe Ser Gln Ser
850 855 860

Arg Gln Met Leu Asp Ile Leu Glu Val Phe Leu Arg Ala Gln Lys Tyr
865 870 875 880

Thr Tyr Leu Lys Met Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Ser Arg Gln Pro
885 890 895

Leu Ile Thr Arg Tyr Asn Glu Asp Thr Ser Ile Phe Val Phe Leu Leu
900 905 910

Thr Thr Arg Val Gly Gly Leu Gly Val Asn Leu Thr Gly Ala Asn Arg
915 920 925

Val Val Ile Tyr Asp Pro Asp Trp Asn Pro Ser Thr Asp Thr Gln Ala
930 935 940

Arg Glu Arg Ala Trp Arg Ile Gly Gln Lys Lys Gln Val Thr Val Tyr
 945 950 955 960

Arg Leu Leu Thr Ala Gly Thr Ile Glu Glu Lys Ile Tyr His Arg Glu
 965 970 975

Ile Phe Lys Gln Phe Leu Thr Asn Arg Val Leu Lys Asp Pro Lys Glu
 980 985 990

Arg Arg Phe Phe Lys Ser Asn Asp Leu Tyr Glu Leu Phe Thr Leu
 995 1000 1005

Ser Pro Asp Ala Ser Gln Ser Thr Glu Thr Ser Ala Ile Phe Ala
 1010 1015 1020

Gly Thr Gly Ser Asp Val Gln Thr Pro Lys Cys His Leu Lys Arg
 1025 1030 1035

Arg Ile Gln Pro Ala Phe Gly Ala Asp His Asp Val Pro Lys Arg
 1040 1045 1050

Lys Lys Phe Pro Ala Ser Asn Ile Ser Val Asn Asp Ala Thr Ser
 1055 1060 1065

Ser Glu Glu Lys Ser Glu Ala Lys Gly Ala Glu Val Asn Ala Val
 1070 1075 1080

Thr Ser Asn Arg Ser Asp Pro Leu Lys Asp Asp Pro His Met Ser
 1085 1090 1095

Ser Asn Val Thr Ser Asn Asp Arg Leu Gly Glu Glu Thr Asn Ala
 1100 1105 1110

Val Ser Gly Pro Glu Glu Leu Ser Val Ile Ser Gly Asn Gly Glu
 1115 1120 1125

Cys Ser Asn Ser Ser Gly Thr Gly Lys Thr Ser Met Pro Ser Gly
1130 1135 1140

Asp Glu Ser Ile Asp Glu Lys Leu Gly Leu Ser Tyr Lys Arg Glu
1145 1150 1155

Arg Pro Ser Gln Ala Gln Thr Glu Ala Phe Trp Glu Asn Lys Gln
1160 1165 1170

Met Glu Asn Asn Phe Tyr Lys His Lys Ser Lys Thr Lys His His
1175 1180 1185

Ser Val Ala Glu Glu Glu Thr Leu Glu Lys His Leu Arg Pro Lys
1190 1195 1200

Gln Lys Pro Lys Asn Ser Lys His Cys Arg Asp Ala Lys Phe Glu
1205 1210 1215

Gly Thr Arg Ile Pro His Leu Val Lys Lys Arg Arg Tyr Gln Lys
1220 1225 1230

Gln Asp Ser Glu Asn Lys Ser Glu Ala Lys Glu Gln Ser Asn Asp
1235 1240 1245

Asp Tyr Val Leu Glu Lys Leu Phe Lys Lys Ser Val Gly Val His
1250 1255 1260

Ser Val Met Lys His Asp Ala Ile Met Asp Gly Ala Ser Pro Asp
1265 1270 1275

Tyr Val Leu Val Glu Ala Glu Ala Asn Arg Val Ala Gln Asp Ala
1280 1285 1290

Leu Lys Ala Leu Arg Leu Ser Arg Gln Arg Cys Leu Gly Ala Val
1295 1300 1305

ES 3 010 129 T3

Ser Gly Val Pro Thr Trp Thr Gly His Arg Gly Ile Ser Gly Ala
1310 1315 1320

Pro Ala Gly Lys Lys Ser Arg Phe Gly Lys Lys Arg Asn Ser Asn
1325 1330 1335

Phe Ser Val Gln His Pro Ser Ser Thr Ser Pro Thr Glu Lys Cys
1340 1345 1350

Gln Asp Gly Ile Met Lys Lys Glu Gly Lys Asp Asn Val Pro Glu
1355 1360 1365

His Phe Ser Gly Arg Ala Glu Asp Ala Asp Ser Ser Ser Gly Pro
1370 1375 1380

Leu Ala Ser Ser Ser Leu Leu Ala Lys Met Arg Ala Arg Asn His
1385 1390 1395

Leu Ile Leu Pro Glu Arg Leu Glu Ser Glu Ser Gly His Leu Gln
1400 1405 1410

Glu Ala Ser Ala Leu Leu Pro Thr Thr Glu His Asp Asp Leu Leu
1415 1420 1425

Val Glu Met Arg Asn Phe Ile Ala Phe Gln Ala His Thr Asp Gly
1430 1435 1440

Gln Ala Ser Thr Arg Glu Ile Leu Gln Glu Phe Glu Ser Lys Leu
1445 1450 1455

Ser Ala Ser Gln Ser Cys Val Phe Arg Glu Leu Leu Arg Asn Leu
1460 1465 1470

Cys Thr Phe His Arg Thr Ser Gly Gly Glu Gly Ile Trp Lys Leu
1475 1480 1485

Lys Pro Glu Tyr Cys
1490

<210> 5
<211> 3515
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 5
ctccttccgc gtgggtccctc cccctcaggc cgcggtcgcg attacgctct ctacggcctg 60
cgaccgcagg gccgttgccg gctggagaca cggcgccgac tggaaccgga ggagctctag 120
gccaaatggt tgggcccagcc aggatcccag gacccttcgc cgctcgagac cggagagagg 180
aaacgaaaca ggcgggaacc cgtgggggag ggagggaact agcgggaagg gtcatggcgg 240
ccgcgctctt gagtcacgtg cccagggccc gccttgctac ttccggtcac gtgccctcag 300
actcctcgca gccagcgatg gaggcgagac cccctagtaa cagaggcggg ggctactgct 360
gcggccactg ggttttcggcc tcttcccagc agcggctcta agaagcgag cggaactcga 420
ccggatccaa cccagttagt tacttcctgt ctagagttgt agcttccacc tgagttctcc 480
tggaagaag tgtttgccac tcaaggaata cactcaagaa aaacctggaa atcacagaag 540
gcattgtaag atagctacag tgattctggt aaacctcctg aaattgggtcc ttgaacaatt 600
aagaggtgct acagatgacc aggaaaattt accaggcaaa ttagctgtga gacaattgac 660
catttggtgc caatgttcgc accttctagc caccatggca acctcatctg aagaagtttt 720
gctgattgta aagaaagtgc gtcaaaagaa gcaggatgga gctctgtacc tcatggcaga 780
aagaattgct tgggcacctg aaggcaaaga tagatttaca atcagccata tgtatgcaga 840
tattaaatgc cagaaaatta gtccagaagg aaaagctaaa attcagcttc agctggctct 900
acatgcaggg gacacaacta acttccattt ttccaatgaa agcacagcag tgaaagagcg 960
agatgcagta aaagaccttc ttcagcagct gctgccccaa ttcaagagga aagcaaataa 1020
agaactggaa gagaagaaca gaatgctgca agaagatcct gttttgtttc agctttataa 1080
agaccttggt gtgagtcaag tgatcagtcg tgaggaattc tgggccaatc gtttaaattg 1140
gaatgcaaca gatagttctt ccacatccaa tcataagcag gatgttggca tttctgctgc 1200
atcttctggct gatgtccggc cccaaactga tggctgtaac ggtctaagat ataatttaac 1260
ttctgatatc attgagtcca tatttaggac ctatccagca gtaaaaatga aatatgcaga 1320

aaatgttccc cacaacatga cagagaagga attctggaca cgttttttcc agtcccatta	1380
ttttcacagg gatcggctga atacagggtc aaaggatctc tttgcagaat gtgccaaaat	1440
agatgaaaaa ggcctaaaaa caatggtttc attaggagtg aaaaaccac tactagattt	1500
aacagctttg gaagataaac cattagatga gggctatggc atttcctctg tgccatctgc	1560
ttccaattct aaatccataa aagagaatag taatgctgcc atcatcaaga gatttaacca	1620
tcacagtgcc atggctcctgg cagctggact cagaaaacaa gaagcacaaa atgaacaaac	1680
tagtgagccc agcaacatgg atggaaattc cggagatgca gactgctttc agccagcagt	1740
caaaagggcg aaattacaag agtccattga atatgaagac ttggggaaaa ataattctgt	1800
aaaaacgatt gcactaaacc tcaagaagtc agataggtat tatcatgggc caactccaat	1860
ccagtcacta cagtatgcaa caagtcagga cattattaat tcttttcaaa gtattagaca	1920
agaaatggaa gcttatacac ccaagttaac tcagggttctc tcaagtagtg ctgccagtag	1980
taccatcaca gcactgtcac ctggaggggc acttatgcag ggaggaacac agcaagccat	2040
aaaccagatg gtgccaaatg atattcaatc tgaattgaaa cacttatatg tagctgttgg	2100
agaacttcta cgacatttct ggtcctgctt tcctgttaat acgccattcc tagaagaaaa	2160
ggtagtgaaa atgaaaagta atttggaaacg attccaagtt acgaagctct gtccattcca	2220
agaaaagatt cggagacagt atttaagcac aaatttggtg agtcacatag aagagatgct	2280
ccagacagcc tacaacaagc tccacacatg gcagtcacgg cgtctgatga agaaaacgtg	2340
aggtggccat gatgcttaca ggttttgtga gattgagaga actatgacct gcagcaactc	2400
tggaaacctg gcctgacaga caagcagatg acctcacagg agtgataaga aacatctgct	2460
ccacgccaac tcccagagct gatgctattg tacttgcaca ttggagactg aaaggaaaga	2520
agggactaaa tgctggggag gtaaattaag acagaaccaa atgagctaag ttgcaaatat	2580
atatatatac acacacacac atatatgtac atgtgtatgt acatatatat tttaaaagac	2640
tgtttactgc agttgctcag gaactgcttt tgattcacat taagctgctt tcagaaatta	2700

```

aaaaaacact ttttaaaggg tgcattgata aaatctgagg ttttttggtt gtcgtttttt 2760
tctgtgtaca tttttttcct aagtttatgg cacagggtag accttaagta ttcctcctcc 2820
atccttcatt cttcacccctc cattggatcc tcaagtttta atgaattcca attatacctt 2880
acatcagcaa gttaaaaaaa gtactttaaa ataaagcaaa gggagactgt tgctcaacca 2940
tcaggaaaca gttgtcagaa gacatcattg gttctgtgtt tcctacggaa ataagaaacg 3000
ataaatattg cactgaatgt ttgtggtttg gagtccctga ataataaaga gggaatatat 3060
ttgcagaaag tcgcataggg ttttttaatg cagaattttg tcagaagaca atggcgctgc 3120
atgtttttct ttgagtgcag atgtacattg ctaagatttt titaagatgg catgtgcttt 3180
gaaaagaaga tattgcattt ttaagagttt aaaaatctta tgagtgagaa atattaaaaa 3240
aatcttattt tcacctcttt agaagaaata aaagatgttt ctctatctc cttttctcta 3300
gtatttgact gttactgtcc ttggcgaatc gataatcatt gcatagtgac tgaaaagcct 3360
aagtgcacaa aaaaaaaaaa aagatgttct tgtttctgaa cttcgtgcca tttttgttc 3420
ctgatgggat caacttaatg ttaagactt tagatgtctt gtattaaaaa ttacacaaaa 3480
aaagtaaac tttttatact taccctttta actct 3515

```

```

<210> 6
<211> 548
5 <212> PRT
  <213> Homo sapiens

```

```
<400> 6
```

```

Met Ala Thr Ser Ser Glu Glu Val Leu Leu Ile Val Lys Lys Val Arg
1           5           10           15

```

```

Gln Lys Lys Gln Asp Gly Ala Leu Tyr Leu Met Ala Glu Arg Ile Ala
          20           25           30

```

```

Trp Ala Pro Glu Gly Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser His Met Tyr Ala
          35           40           45

```

10

ES 3 010 129 T3

Asp Ile Lys Cys Gln Lys Ile Ser Pro Glu Gly Lys Ala Lys Ile Gln
50 55 60

Leu Gln Leu Val Leu His Ala Gly Asp Thr Thr Asn Phe His Phe Ser
65 70 75 80

Asn Glu Ser Thr Ala Val Lys Glu Arg Asp Ala Val Lys Asp Leu Leu
85 90 95

Gln Gln Leu Leu Pro Lys Phe Lys Arg Lys Ala Asn Lys Glu Leu Glu
100 105 110

Glu Lys Asn Arg Met Leu Gln Glu Asp Pro Val Leu Phe Gln Leu Tyr
115 120 125

Lys Asp Leu Val Val Ser Gln Val Ile Ser Ala Glu Glu Phe Trp Ala
130 135 140

Asn Arg Leu Asn Val Asn Ala Thr Asp Ser Ser Ser Thr Ser Asn His
145 150 155 160

Lys Gln Asp Val Gly Ile Ser Ala Ala Phe Leu Ala Asp Val Arg Pro
165 170 175

Gln Thr Asp Gly Cys Asn Gly Leu Arg Tyr Asn Leu Thr Ser Asp Ile
180 185 190

Ile Glu Ser Ile Phe Arg Thr Tyr Pro Ala Val Lys Met Lys Tyr Ala
195 200 205

Glu Asn Val Pro His Asn Met Thr Glu Lys Glu Phe Trp Thr Arg Phe
210 215 220

Phe Gln Ser His Tyr Phe His Arg Asp Arg Leu Asn Thr Gly Ser Lys
225 230 235 240

Asp Leu Phe Ala Glu Cys Ala Lys Ile Asp Glu Lys Gly Leu Lys Thr
 245 250 255

Met Val Ser Leu Gly Val Lys Asn Pro Leu Leu Asp Leu Thr Ala Leu
 260 265 270

Glu Asp Lys Pro Leu Asp Glu Gly Tyr Gly Ile Ser Ser Val Pro Ser
 275 280 285

Ala Ser Asn Ser Lys Ser Ile Lys Glu Asn Ser Asn Ala Ala Ile Ile
 290 295 300

Lys Arg Phe Asn His His Ser Ala Met Val Leu Ala Ala Gly Leu Arg
 305 310 315 320

Lys Gln Glu Ala Gln Asn Glu Gln Thr Ser Glu Pro Ser Asn Met Asp
 325 330 335

Gly Asn Ser Gly Asp Ala Asp Cys Phe Gln Pro Ala Val Lys Arg Ala
 340 345 350

Lys Leu Gln Glu Ser Ile Glu Tyr Glu Asp Leu Gly Lys Asn Asn Ser
 355 360 365

Val Lys Thr Ile Ala Leu Asn Leu Lys Lys Ser Asp Arg Tyr Tyr His
 370 375 380

Gly Pro Thr Pro Ile Gln Ser Leu Gln Tyr Ala Thr Ser Gln Asp Ile
 385 390 395 400

Ile Asn Ser Phe Gln Ser Ile Arg Gln Glu Met Glu Ala Tyr Thr Pro
 405 410 415

Lys Leu Thr Gln Val Leu Ser Ser Ser Ala Ala Ser Ser Thr Ile Thr
 420 425 430

Ala Leu Ser Pro Gly Gly Ala Leu Met Gln Gly Gly Thr Gln Gln Ala
 435 440 445

Ile Asn Gln Met Val Pro Asn Asp Ile Gln Ser Glu Leu Lys His Leu
 450 455 460

Tyr Val Ala Val Gly Glu Leu Leu Arg His Phe Trp Ser Cys Phe Pro
 465 470 475 480

Val Asn Thr Pro Phe Leu Glu Glu Lys Val Val Lys Met Lys Ser Asn
 485 490 495

Leu Glu Arg Phe Gln Val Thr Lys Leu Cys Pro Phe Gln Glu Lys Ile
 500 505 510

Arg Arg Gln Tyr Leu Ser Thr Asn Leu Val Ser His Ile Glu Glu Met
 515 520 525

Leu Gln Thr Ala Tyr Asn Lys Leu His Thr Trp Gln Ser Arg Arg Leu
 530 535 540

Met Lys Lys Thr
 545

<210> 7
 <211> 1951
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 7
 ccttctagcg gcgccggtga gtccgcgtgt ggaagtctgt gaggcgcaga ggtggggcag 60
 gccgtctggc tagctaggcg gctgggagcg ttttcgtggc ggggaacgga ggttgaattg 120
 ccctgcctgg gctcataggg aaggaggatg tgaaggagct tgtgaaggca gaggaagatt 180
 attgaataat aaaatacagt ttgaaaaaa atggatgaag aacctgaaag aactaagcga 240
 tgggaaggag gctatgaaag aacatgggag attcttaaag aagatgaatc tggatcactt 300

aaagctacaa tagaagacat tctattcaag gcaaagagaa aaagagtatt tgagcaccat	360
ggacaagttc gacttggaat gatgcgccac ctttatgtgg tagtagatgg atcaagaaca	420
atggaagacc aagattttaa gcctaataga ctgacgtgta ctttaaagtt gttggaatac	480
tttgtagagg aatatTTTtga tcaaaatcct attagtcaga ttggaataat tgtaactaag	540
agtaaaagag ctgaaaaatt gactgaactt tcaggaaacc caagaaaaca tataacgtct	600
ttgaagaaag ctgtggatat gacctgccat ggagagccat ctctttataa ttcctaagc	660
atagctatgc agactctaaa acacatgcct ggacatacaa gtcgagaagt actaatcatc	720
tttagcagcc ttacaacttg cgatccatct aatatTTtatg atctaataca gaccctaaag	780
gcagctaaaa ttagagtatc tgttattgga ttgtctgcag aagttcgcgt ttgcactgta	840
cttgctcgtg aaactgggtgg cacgtacat gttatTTtag atgaaagcca ttacaaagag	900
ttgctcacac atcatgttag tcctcctcct gctagctcaa gttctgaatg ctcacttatt	960
cgtatgggat ttcctcagca caccattgct tctttatctg accaggatgc aaaaccctct	1020
ttcagcatgg cgcatttgga tggcaatact gagccagggc ttacattagg aggctatttc	1080
tgccacagat gtcgggcaaa gtactgtgag ctacctgttg agtgtaaaat ctgtggtctt	1140
actttggtgt ctgctcccca cttggcacgg tcttaccatc atttgTTTcc tttggatgct	1200
tttcaagaaa ttcctcagaa agaataaat ggagaaagat tttgttatgg atgtcagggg	1260
gaattgaaag accaacaatgt ttatgtttgt gctgtgtgcc aaaatgtttt ctgtgtggac	1320
tgtgatgttt ttgttcatga ttctctacac tgttgccctg gctgtattca taagattcca	1380
gctccttcag gtgtttgatt ccagcatgta gtatacattg tatgtgttaa aaagaaattt	1440
gcaactgtga ataaaaggac ttctttagaa gaagcttcat ttaaaacatg aaaggataat	1500
ctgacttaag aaactTTTTg ctaagaaaag gtaatatTTT attaaatttt aaatttTgtgt	1560
tgtcacagaa atacctgaaa ttcagtagta cttcattcaa ttaattttgt tttctattat	1620
tttgagtat actgttttca aagtcattat gcagtatgta taaacttata agaattaaat	1680
tgatgtgata attttatgtt tttataatta aatatagaat ctttatgatt tatgttaatt	1740
cattaattta gtgtaagaag aaagttaagt ctgaatgtaa attcagtgtg agatgaaaat	1800
ttatcaatac ttatgaaatt aggctgggcg ctgtggctca cacctgtaat cccaacactt	1860

ES 3 010 129 T3

tgaggaggctg aggtgggcag atcacctgag gtcaggagtt cgagaccagc ctggccaaca 1920

tggtgaaacc ccgtcactac taaaaatata a 1951

<210> 8

<211> 395

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 8

Met Asp Glu Glu Pro Glu Arg Thr Lys Arg Trp Glu Gly Gly Tyr Glu
1 5 10 15

Arg Thr Trp Glu Ile Leu Lys Glu Asp Glu Ser Gly Ser Leu Lys Ala
20 25 30

Thr Ile Glu Asp Ile Leu Phe Lys Ala Lys Arg Lys Arg Val Phe Glu
35 40 45

His His Gly Gln Val Arg Leu Gly Met Met Arg His Leu Tyr Val Val
50 55 60

Val Asp Gly Ser Arg Thr Met Glu Asp Gln Asp Leu Lys Pro Asn Arg
65 70 75 80

Leu Thr Cys Thr Leu Lys Leu Leu Glu Tyr Phe Val Glu Glu Tyr Phe
85 90 95

Asp Gln Asn Pro Ile Ser Gln Ile Gly Ile Ile Val Thr Lys Ser Lys
100 105 110

Arg Ala Glu Lys Leu Thr Glu Leu Ser Gly Asn Pro Arg Lys His Ile
115 120 125

Thr Ser Leu Lys Lys Ala Val Asp Met Thr Cys His Gly Glu Pro Ser
130 135 140

Leu Tyr Asn Ser Leu Ser Ile Ala Met Gln Thr Leu Lys His Met Pro
145 150 155 160

Gly His Thr Ser Arg Glu Val Leu Ile Ile Phe Ser Ser Leu Thr Thr
 165 170 175

Cys Asp Pro Ser Asn Ile Tyr Asp Leu Ile Lys Thr Leu Lys Ala Ala
 180 185 190

Lys Ile Arg Val Ser Val Ile Gly Leu Ser Ala Glu Val Arg Val Cys
 195 200 205

Thr Val Leu Ala Arg Glu Thr Gly Gly Thr Tyr His Val Ile Leu Asp
 210 215 220

Glu Ser His Tyr Lys Glu Leu Leu Thr His His Val Ser Pro Pro Pro
 225 230 235 240

Ala Ser Ser Ser Ser Glu Cys Ser Leu Ile Arg Met Gly Phe Pro Gln
 245 250 255

His Thr Ile Ala Ser Leu Ser Asp Gln Asp Ala Lys Pro Ser Phe Ser
 260 265 270

Met Ala His Leu Asp Gly Asn Thr Glu Pro Gly Leu Thr Leu Gly Gly
 275 280 285

Tyr Phe Cys Pro Gln Cys Arg Ala Lys Tyr Cys Glu Leu Pro Val Glu
 290 295 300

Cys Lys Ile Cys Gly Leu Thr Leu Val Ser Ala Pro His Leu Ala Arg
 305 310 315 320

ES 3 010 129 T3

Ser Tyr His His Leu Phe Pro Leu Asp Ala Phe Gln Glu Ile Pro Leu
325 330 335

Glu Glu Tyr Asn Gly Glu Arg Phe Cys Tyr Gly Cys Gln Gly Glu Leu
340 345 350

Lys Asp Gln His Val Tyr Val Cys Ala Val Cys Gln Asn Val Phe Cys
355 360 365

Val Asp Cys Asp Val Phe Val His Asp Ser Leu His Cys Cys Pro Gly
370 375 380

Cys Ile His Lys Ile Pro Ala Pro Ser Gly Val
385 390 395

<210> 9

<211> 3434

5 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 9

gggggctggc acgagtcaca gcacctcgtg cgtcacttgg cggcgccgga cgttgggctg	60
cgcaggattt gagacgctcc cctgaccacc acttgctctg cgctgagggtg ctgggacagc	120
catggtttca gacgaagatg aattgaatct tctggttatt gtagttgatg ccaacccaat	180
ttggtgggga aagcaagcat taaaggaatc tcagttcact ttatccaaat gcatagatgc	240
cgtgatgggtg ctgggaaatt cgcatttatt catgaatcgt tccaacaaac ttgctgtgat	300
agcaagtcac attcaagaaa gccgattctt atatcctgga aagaatggca gacttggaga	360
cttcttcgga gaccctggca accctcctga atttaatccc tctgggagta aagatggaaa	420
atacgaactt ttaacctcag caaatgaagt tattgttgaa gagattaaag atctaatagc	480
caaaagtgac ataaagggtc aacatacaga aactttgctg gcaggatccc tggccaaagc	540
cctttgctac attcatagaa tgaacaagga agttaagac aatcaggaaa tgaaatcaag	600
gatattgggtg attaaggctg cagaagacag tgcgttgacg tatatgaact tcatgaatgt	660
catctttgca gcacagaaac agaataatctt gattgatgcc tgtgttttag actccgactc	720
agggctcctc caacaggctt gtgacatcac gggaggactg tacctgaagg tgcctcagat	780
gccttctctt ctgcagtatt tgctgtgggt gtttcttccc gatcaagatc agagatctca	840
gttaatcctc ccacccccag ttcattgttg ctacagggtc gcttgcttct gtcacgaaa	900
tctcattgaa attggttatg tctgttctgt gtgtttgtca atattctgca atttcagccc	960
catttgtact acgtgcgaga cagcctttta aatttctctg cctccagtgc tgaaagccaa	1020
gaaaaagaaa ctgaaagtgt ctgcctgagg ataaaatatt ttcccatctt ttagagctg	1080
ttaatagaaa ttatatagca gattctttgt tgggaagact gaaaaaata aagataggta	1140

taggataatt tttaatatgg tgaccttaca gaaaatattt cccaaacatc cttttcatcc	1200
tgtgcttctg gaggactgat ttgtttgagg gaatcattct atgcattata tcctaaaata	1260
ttctatgact ggtttctgtc catgtttgtg gctttcattt ttttaatggg atgactatta	1320
gtcaaagtca gcttgtcatg actcatcata ggcttttctaa cctactccct gaatccgggt	1380
cctcattgtg aaatgcatgc catacgaaat ttgaacgtag ctttgaaaaa agggactatt	1440
tgtggagtaa tggcattaat caacatagaa catcttattt gaatcaacag ttaacttcag	1500
tagtcatgtg aataaaattc ttattgtcta aattgagaca gcctcagata tttgcagata	1560
tttacttttt gtctgatatc agtacatatt tggacaaagt catctaaata atagtttgtc	1620
accaaataac tacaaaatct catttttaaat gagtaaggag aacgtgtaca gaagcaaatt	1680
ttcttcaaaa tagttgtggg aagagcttat atgtgaaagc ttatgactgg ttttgaggga	1740
gaacttactg gagaaaatgg actctatggt aagtatgggt ttcagataga attctttcct	1800
tttttaatga ggaaaaaaaa tccacattaa tattgaaact gcacctgtaa tcccagcact	1860
ttgggaggct gaggacagag gattgcttga gcccaggagt tcgagagcag cctgggcagc	1920
aaagtgagac cccatctcta ctaaaaattt aaatgtattt attaaaactg ttctctagaa	1980
gctttggact gaatcccaaa agtgtttata agttcaaaaag caaaagtatt tgtaatttca	2040
acaacaaaaa atgtatttct ttatgtaatc ttgaaattat taaaagtcct tttagcttct	2100
agcacatatt tgtacaaaga gtttaaggaa tgggtggctgg tttggtttgt tttttaaaaa	2160
tgtttactga cgaggccggg cgtgggtggct caccctgca atcccagcac tttgggaggc	2220
cgaggcaggc agatcacaag gtcaggagtt caagatcagc ctggccagta tggtgaaacc	2280
ctgtctctac taaaaataga aaaattagcc atgcgaagta gcaggtgcct gtagttccag	2340
ctactcggga ggctgaggca agagaattgc ttgaatccag gaggcagagg ttgcagtga	2400
ccaagatagc gcctctgtac tccagcctgg gtgacagagc gagactctgt atcaaaaaaa	2460
aaaaagatcg ggcacgttgg ctcacgcctg taatcccagc actttgggag gccaaaggtgg	2520
gtggatcacg aggtcaggag tgatcaggct gggtttctgt tttgttttgt tttgtgagac	2580
agagtctcgc tctgttggcc aggctggggt gcagtgggtc aagctcggct ctctgcaagc	2640
tctgtctcct gggttcacgc cattctcctg cctcagcctc ccaagtagct gggattacta	2700

```

ctctactgaa cccatgaggc agaaatttga gaccatcctg cccaacgtgg tgaaaacatg      2760
gtgaaaccct gtctctacta aaaatacaaa aattagctgg gcgtggtggc aggtgcctgt      2820
aatcccagct actcaggaga ctgaggcagg agaattgctt gaaccagga ggtggaggtt      2880
gcagtgagcc aagatcaaga ttgcgccatt gcactccagc ctgggcgaca agaacaaaac      2940
tctgtctcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaaag tctgtactga taaaacccat tgtgtacaaa      3000
actttgtatg taaggaagat ttttaattttc tctttataca agctgagtca tatttaaata      3060
atttgatggt ggcttagata atttcagata gattttatat tctggatttg tgtttttggt      3120
aacaaatata caaagacttt ggtgatcact ttgcaaatat ttgttaatcc ttgagtttga      3180
gaacctgtct tttaaaaata atatatttgta tactaattaa gtgtaatgga aatcacaatt      3240
ttaagtctag gaaataaagt attatatata ctttcaaaca agctagcaag gcttttatta      3300
ttactttttt atttgaaata tcttatatat ttggttagtt ctgtttaact tgtttttaac      3360
tgttgccctt atgagttatt ttatataaat ttttacaata aaataatttg attttcaaaa      3420
aaaaaaaaaa aaaa                                     3434

```

```

<210> 10
<211> 308
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 10

```

```

Met Val Ser Asp Glu Asp Glu Leu Asn Leu Leu Val Ile Val Val Asp
1           5           10           15

```

```

Ala Asn Pro Ile Trp Trp Gly Lys Gln Ala Leu Lys Glu Ser Gln Phe
          20           25           30

```

```

Thr Leu Ser Lys Cys Ile Asp Ala Val Met Val Leu Gly Asn Ser His
          35           40           45

```

```

Leu Phe Met Asn Arg Ser Asn Lys Leu Ala Val Ile Ala Ser His Ile
          50           55           60

```

ES 3 010 129 T3

Gln	Glu	Ser	Arg	Phe	Leu	Tyr	Pro	Gly	Lys	Asn	Gly	Arg	Leu	Gly	Asp	65	70	75	80
Phe	Phe	Gly	Asp	Pro	Gly	Asn	Pro	Pro	Glu	Phe	Asn	Pro	Ser	Gly	Ser	85	90	95	
Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Glu	Leu	Leu	Thr	Ser	Ala	Asn	Glu	Val	Ile	Val	100	105	110	
Glu	Glu	Ile	Lys	Asp	Leu	Met	Thr	Lys	Ser	Asp	Ile	Lys	Gly	Gln	His	115	120	125	
Thr	Glu	Thr	Leu	Leu	Ala	Gly	Ser	Leu	Ala	Lys	Ala	Leu	Cys	Tyr	Ile	130	135	140	
His	Arg	Met	Asn	Lys	Glu	Val	Lys	Asp	Asn	Gln	Glu	Met	Lys	Ser	Arg	145	150	155	160
Ile	Leu	Val	Ile	Lys	Ala	Ala	Glu	Asp	Ser	Ala	Leu	Gln	Tyr	Met	Asn	165	170	175	
Phe	Met	Asn	Val	Ile	Phe	Ala	Ala	Gln	Lys	Gln	Asn	Ile	Leu	Ile	Asp	180	185	190	
Ala	Cys	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Ser	Gly	Leu	Leu	Gln	Gln	Ala	Cys	Asp	195	200	205	

Ile Thr Gly Gly Leu Tyr Leu Lys Val Pro Gln Met Pro Ser Leu Leu
210 215 220

Gln Tyr Leu Leu Trp Val Phe Leu Pro Asp Gln Asp Gln Arg Ser Gln
225 230 235 240

Leu Ile Leu Pro Pro Pro Val His Val Asp Tyr Arg Ala Ala Cys Phe
245 250 255

Cys His Arg Asn Leu Ile Glu Ile Gly Tyr Val Cys Ser Val Cys Leu
260 265 270

Ser Ile Phe Cys Asn Phe Ser Pro Ile Cys Thr Thr Cys Glu Thr Ala
275 280 285

Phe Lys Ile Ser Leu Pro Pro Val Leu Lys Ala Lys Lys Lys Lys Leu
290 295 300

Lys Val Ser Ala
305

<210> 11
<211> 1736
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 11
cttttccact cctccccctta cctcccttct cttctgaatt ctccattctg ggctcttgcc 60
tgtgaaatct ttcttttgctt tccccatctt ttctctgcat tttttcacca tctttccctc 120
aatctccagg agccaatgcg agactttggc tccgattaag cgacggcccg agactcgggg 180
tgcgcgagga ggatcgacag agtgggtgatg gagagcacc cttcaagggg actgaaccga 240
gtacacctac aatgcaggaa tctgcaggaa ttcttagggg gcctgagccc tgggggtattg 300
gaccgattgt atgggcaccc tgccacatgt ctggctgtct tcaggagagct cccatccttg 360
gctaagaact ggggtgatgcg gatgctcttt ctggagcagc ctttgccaca ggctgctgta 420

gctctgtggg taaagaagga attcagcaag gctcaggagg aaagtacagg gctgctgagc 480
ggcctccgga tctggcacac acagctgctc ccaggcgggc tccagggcct catcctcaac 540
cccattttcc gccagaacct ccgcattgcc cttctgggtg gggggaaggc ctggctctgat 600
gacacaagtc agctgggacc agacaagcat gcccgggacg ttccctccct tgacaagtac 660
gccgaggagc gatgggaggt ggtcttgacac ttcatgggtg gctccccag tgcagctgtc 720
agccaggact tggctcagct cctcagccag gctgggctca tgaagagtac tgaacctgga 780
gagccgccct gcattacttc cgctggcttc cagttcctgt tgctggacac cccggctcag 840
ctctgggtact ttatgttgca gtatttgacg acagcccaga gccggggcat ggacctggta 900
gagattctct ccttctctct ccagctcagc ttctctactc tgggcaagga ttactctgtg 960
gaaggtatga gtgattctct gttgaacttc ctgcaacatc tgcgtgagtt tgggcttggt 1020
ttccagagga agaggaaatc tcggcggttac taccacacac gcctggccat caatctctca 1080
tcagggtgtct ctggagctgg gggcactgtg catcagccag gtttcattgt cgtggaaacc 1140
aattaccgac tgtatgccta cacggagtcg gagctgcaga ttgccctcat tgccctcttc 1200
tctgagatgc tctatcggtt ccccaacatg gtggtggcgc aggtgaccgc ggagagtgtg 1260
cagcaggcaa tcgccagtgg catcacagcc cagcagataa tccatttccct aaggacaaga 1320
gcccacccag tgatgctcaa acagacacct gtgctgcccc ccaccatcac cgaccagatc 1380
cggctctggg agctggaaag ggacagactc cggttcactg aggggtgtcct gtataaccag 1440
ttcctgtcgc aagtggactt tgagctgctg ctggcccacg cgcgggagct gggcgtgctc 1500
gtgttcgaga actcggccaa gcggctcatg gtggtgacct cggccgggca cagcgacgtc 1560
aagcgctttt ggaagcggca gaaacatagc tcctgagagc gcgggacttg gacacggacc 1620
tcggcgggcg ggactgggcg gggcggggca tcagaactca ggtgtttttt atttacgcgt 1680
cagggttttt cttgtttaat aaagttatga tagctaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1736

<210> 12
<211> 462
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 12

ES 3 010 129 T3

Met	Glu	Ser	Thr	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Asn	Arg	Val	His	Leu	Gln	Cys	1	5	10	15
Arg	Asn	Leu	Gln	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Leu	Ser	Pro	Gly	Val	Leu	Asp	20	25	30	
Arg	Leu	Tyr	Gly	His	Pro	Ala	Thr	Cys	Leu	Ala	Val	Phe	Arg	Glu	Leu	35	40	45	
Pro	Ser	Leu	Ala	Lys	Asn	Trp	Val	Met	Arg	Met	Leu	Phe	Leu	Glu	Gln	50	55	60	
Pro	Leu	Pro	Gln	Ala	Ala	Val	Ala	Leu	Trp	Val	Lys	Lys	Glu	Phe	Ser	65	70	75	80
Lys	Ala	Gln	Glu	Glu	Ser	Thr	Gly	Leu	Leu	Ser	Gly	Leu	Arg	Ile	Trp	85	90	95	
His	Thr	Gln	Leu	Leu	Pro	Gly	Gly	Leu	Gln	Gly	Leu	Ile	Leu	Asn	Pro	100	105	110	
Ile	Phe	Arg	Gln	Asn	Leu	Arg	Ile	Ala	Leu	Leu	Gly	Gly	Gly	Lys	Ala	115	120	125	
Trp	Ser	Asp	Asp	Thr	Ser	Gln	Leu	Gly	Pro	Asp	Lys	His	Ala	Arg	Asp	130	135	140	
Val	Pro	Ser	Leu	Asp	Lys	Tyr	Ala	Glu	Glu	Arg	Trp	Glu	Val	Val	Leu	145	150	155	160
His	Phe	Met	Val	Gly	Ser	Pro	Ser	Ala	Ala	Val	Ser	Gln	Asp	Leu	Ala	165	170	175	
Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Gly	Leu	Met	Lys	Ser	Thr	Glu	Pro	Gly	Glu	180	185	190	
Pro	Pro	Cys	Ile	Thr	Ser	Ala	Gly	Phe	Gln	Phe	Leu	Leu	Leu	Asp	Thr	195	200	205	

ES 3 010 129 T3

Pro Ala Gln Leu Trp Tyr Phe Met Leu Gln Tyr Leu Gln Thr Ala Gln
210 215 220

Ser Arg Gly Met Asp Leu Val Glu Ile Leu Ser Phe Leu Phe Gln Leu
225 230 235 240

Ser Phe Ser Thr Leu Gly Lys Asp Tyr Ser Val Glu Gly Met Ser Asp
245 250 255

Ser Leu Leu Asn Phe Leu Gln His Leu Arg Glu Phe Gly Leu Val Phe
260 265 270

Gln Arg Lys Arg Lys Ser Arg Arg Tyr Tyr Pro Thr Arg Leu Ala Ile
275 280 285

Asn Leu Ser Ser Gly Val Ser Gly Ala Gly Gly Thr Val His Gln Pro
290 295 300

Gly Phe Ile Val Val Glu Thr Asn Tyr Arg Leu Tyr Ala Tyr Thr Glu
305 310 315 320

Ser Glu Leu Gln Ile Ala Leu Ile Ala Leu Phe Ser Glu Met Leu Tyr
325 330 335

Arg Phe Pro Asn Met Val Val Ala Gln Val Thr Arg Glu Ser Val Gln
340 345 350

Gln Ala Ile Ala Ser Gly Ile Thr Ala Gln Gln Ile Ile His Phe Leu
355 360 365

Arg Thr Arg Ala His Pro Val Met Leu Lys Gln Thr Pro Val Leu Pro
370 375 380

Pro Thr Ile Thr Asp Gln Ile Arg Leu Trp Glu Leu Glu Arg Asp Arg
385 390 395 400

Leu Arg Phe Thr Glu Gly Val Leu Tyr Asn Gln Phe Leu Ser Gln Val
405 410 415

ES 3 010 129 T3

Asp Phe Glu Leu Leu Leu Ala His Ala Arg Glu Leu Gly Val Leu Val
420 425 430

Phe Glu Asn Ser Ala Lys Arg Leu Met Val Val Thr Pro Ala Gly His
435 440 445

Ser Asp Val Lys Arg Phe Trp Lys Arg Gln Lys His Ser Ser
450 455 460

<210> 13
<211> 7503
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 13
ggcgcactct gccggcaacg ccgaggcgct tctgcatctg tgggccgagc attcttcagg 60
tcatctgaac cttctgagaa aacatgggtca acgtcttgaa aggagtgttt atagaatgtg 120
atcctgccat gaagcagttt ctgctgtact tggatgagtc caatgccctg gggaagaagt 180
tcatcattca agacattgat gacactcacg tctttgtaat agcagaattg gttaatgtcc 240
tccaggagcg agtgggtgaa ttaatggacc aaaatgcttt ttcctttacc cagaaatgaa 300
aatactcaat atggaccatt taggaattat aagcagcaac tgtgaaagac ttgccactca 360
atatcttagg tgactgatta gacatagagg gttgttttag gagcatgcca cgggaaagac 420
tgagggatca tgatcatttg ttcagaaaaa aagcccctga actgattttg ttaccataga 480
atttaaaaaa aaaaaaagct ttaacagttg gctgtaattt ggctttttatt atcctttatt 540
aaaatacaaa tgtcaatgct tttcctgcct ttttaatacc atgtcagtgt aacataggta 600
tttatttttg tcatccctgt gatctgtgca tttttgctgc gtggatgtga ttgtttgggt 660
tcagttagaa acgtcataga tttgctgttt gaatatgcca aggtggggac ttagacatta 720
tgtacgtctc acaaacccta cctgcatacc agtcagctct attgaggaag acaatgtaaa 780
actaatgtaa actacagttt gcatttcctt gaaaacagaa tattgttttt aagagggtta 840
gaaacaacca gtgggaaagg cacatgctgc tttgtttagt tttccttgt tcaaactttg 900
ttggtcacat tttcccatct gtattctttt ttattaagaa aacagcttag ggaggctgag 960
gtgggaggat tgcttgagcc caggagtccg aggttgctac aaaaacacca ttgcactctg 1020
gcctggacaa cagagagacc ctgcctcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaattctact 1080

tgtaccttat tccctatgag aatactttatc aaactttatct aaaaaagaaa aataggaaca	1140
gccatatgca aagtcagccc aacaggaaaag gacatattag attaaaatac attgcggcct	1200
gggcttagtg gctcacacct gtaatcccag cactttggga ggctgaggca ggcagatcgc	1260
ttgagtccag gagtcgaaac cctgtctcta caaaaaaaaa aatacaaaaa tctgcctgtt	1320
gtcccagcca ctggggaggc tgaggtagga ggtcaaggct gcagtgaacc ttgatcattg	1380
ctactgccac tccagcctag gtgacagagt gagaccctgt ctccaaaaaa aaaagtgtat	1440
atgtatgtgt gtatatatag caagagagag ttctgtgatc aattgaaggc aaaaacagta	1500
acactgagag gggctttgct tcccttcctg aagatcatgt cattgggggtg ggttcctgta	1560
aagggaattt tccaagagaa aagagaattt tcatgacctg tagactctta caaatccatt	1620
ttacctgctt ccttatggta tgtttattca aagcacctgt gtaccatatt tattcactta	1680
cacagcatta ctgaatctgg aaattttcag ttaggtatat ttacataat tcccacccat	1740
ataactcagt ccatacagtt cacagttttc attccctcat agcaatgcaa aaaattttga	1800
tgagttacta ctactaaaac tagttaagta aaagatgatt cttagaatt tccaggctgg	1860
gcacgggtggc tcacgcctgt aatcccagca ctttggggagg ctgaggcagg cagctcacga	1920
ggtcaggaga tcgagaccat cctgctcggg gaaaccccat ctctattaaa aatacaaaaa	1980
attagccggg cctgggtggc ggtgcctgta gtcccatcta ctcaggaggc tgaggcagga	2040
gaatggcgtg aacccgggag gcggagcttg cagtaagctg agattgtgcc actgcactcc	2100
agcctgggcg acagaggag actccatctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa atgaatttcc	2160
agctatacca aaatgttact aatgtatctt atatttcagg catgtctaaa tcaactttta	2220
gtatgcctca ggcatgtgtc accaaccttt tatattaaca tgaaacttag aaaatttttg	2280
atagaatccc agagttcaaa aggtattagg atttttgcca ctgaagtaaa aaagagaaaa	2340
aaagatattt atgagaaaac tattgaacag tgactgtgtt gtacccgagc aagtttagagg	2400
aacgccacac tttgagacga atttaaaagt cttttattta gctggcagcc aagagggtggc	2460
tcacacttgg aattctctca gctccgagga aggggcttga ttttccttta tactttggtt	2520
taggaagggg acgggagctc agttgcaaca attctacaga agtaaaaaa tgcaaaaaat	2580
taaaaagaca aatgggttaca gagaaacaaa cagttccagg tgcaggggct ctaaattctat	2640

cataagatgt caggtgtggg ggctctgcc aacacaaact caaggcttta tgggtgtatct	2700
cttgagcgaa atcctgggaa cttcgtacat tgcttgcttc agtaccttat gagttaattg	2760
gactctttga tatgttgaga gtcagcttac acaagttaac tccttgagga aaggggggtgg	2820
gtaaggagtc cttgatgtcc tgtaaatgaa ggaaccaaact ggagttcctc cggctttctc	2880
agctaaggga gagcttattc acatggaaac aaggctaggt gattaaggga gaaagggaca	2940
gtctgaaaac aaggtagta aaaacaaggt taggtattag aactgcaaag agtattaagt	3000
gaaataagtg aaggaaaata tgagctctta tttttaaaaa gttgtgttgg ggcaaagtgt	3060
aaatatcttt ctttctctgg acattattaa gaaagataga gtgatgtgaa tgataggaag	3120
cccacctgta accacttagc tgacatgtcc aactatgggt gaacaggaaa taagcgacat	3180
tcacctaggc tgtttattgg aatctgacta gcattatttg atttggcata ctttacatgt	3240
ccagaacaag gctgttgggt cttggcacca agaaatttat gacttttttt ttttttttaa	3300
ataaagtcct aaaggtagca ttaaaatgac ttaactggag gcaggaggat cactgaagcc	3360
caggagtttg aagctgcagt aagctaagaa ggtgccactg cactgcagcc tggatgacag	3420
agtgaactt tgtctcttaa tagaactatg gactgaagtt gtgatattga gtgttatatt	3480
tctcaataaa gggtttttct ttttaacttg tattaggtca aattcaaggt cttaattcct	3540
tgaattccaa tttccttggt aaatttcatt tgattaattt aaaattccag ggatcctatc	3600
taacatcaca gttgatggat ataacaatgt attttgagaa atcagttttg gtgaacagta	3660
acagcattac tgataatagg caacaaacac tactgcattt tatttctgat aggcatata	3720
ggtggtaatc caaatgatta atgattttat tgctctttac attttctaga acaggtgatt	3780
tgacataatt gtactttttt ctgagaagtt ggtagtgtac ttactactct attttgcagt	3840
tatacaataa atcttactta gctgacaact aggagtaaaa gctctgacaa aaagcctctg	3900
ctgtaactaa aatactgaga tcattctatc ttaacaaact taacagatgg ggaaggggta	3960
tattttaaag atggagaaat gatgcagttt gcaaataatag tcaataaata ttctcaagt	4020
tacgtagctc aatttcattt gcagcaaaga taacactgaa atgtctatgg atgagattat	4080
tggataaact tttttaaaaa cactgttctc aagataggca agtgattaag agcactgact	4140
gggccgggcg cgggtggctc cgtctataat cctagcactt tgggaggccg aggcgggcaa	4200

atcacaaggt caggagatca aaacaatcct ggctaacaag gtgaaacccc gtctctacta	4260
aaaatacaaaa aaaattagct gggcatgggtg gtggacgcct gtagtcccag ctactcggga	4320
ggctgaggca ggagaatggt gtaatcccg gagggtggagg ttgcagtgag ccgagatcgt	4380
gccactgcac tccagccggg gtgacagagc gagactccca cccatctcaa aaaaaataaa	4440
aatgaaaagc actgattgaa tctagattcc ttgagtccaa gtgtcagatc tctgcttact	4500
agctctggga tctcagatgt ttcgttgatt ggatttcttt gtgctcattt gtgtaaagc	4560
gaatgcccgt ctttaaagac tattaataatg aatgtgagtt aacacacaag aggtcttcaa	4620
aaagttgatg gaaaatgcat attatgaaaa aaattatgca tagatttcaa aaatctttgc	4680
agcaaaaataa actcatcatt ataacatgtc tgaacaggat ctagtttgag gcactaagaa	4740
ggatatcagt ttaaataagag cccctgtcag aacaatatga attctgctaa aactgaagca	4800
agaacaaaca tcaaatttat ggcaaagctt aggtggaaga atggtgcaat cattgatgct	4860
ttgcaaaaag tttatgggaa caacgcccc aaggaaatcag tttacaaatg gataattcat	4920
tttaagaaag gacaagacaa tggtgaagat gaaacctaca gcagcagacc atgccacttc	4980
gtgaggaaaa aattatctca ttcattgccct acttgaagag gaccaatgat taacagcaga	5040
aacgatagcc aacacaatat gctcctcagt tgggttcagct tttataaatc tgactgaaaa	5100
attaaagttg agcacacttt ccactcaatg gataccaaaa ccatccagcc caggtcagct	5160
gcagacaaaa gcagagcttt cgatggaaat gtcaaacaag tgagatcaag atcctgaagc	5220
atttcttcaa agaattgtag caaaaacaga cttttaaaac cttgaattca gagacaggta	5280
taaagactgc ttggtgattt tgaaaggact gagatcattt tgggagagat catcttcaga	5340
aatgaccag atacaacaag aatttaacat ggcagccaaa ccaaccact aacacacatt	5400
taaataagat acccaaagtc agaaagaaaa gcacagtcgt catgcaaaat agtcactact	5460
cattcaaaaa ctctatagtt gtctgagtcg ttatgctcaa aatatccaat aatatttctt	5520
ttgctgagct gtaaaataat tattttgcaa acataaaaga aaaaaaaaaag aattgtaaca	5580
gaaacatggc tttaccagta tgaccctcaa gacaaaatac aaaacaatgg ctaccaagag	5640
gtggaagtgg ccagtcaca gcaagagcag attgatcaag agcaaaggtc atggtaacag	5700
ttttttggat cctcaagtca ttttgcttgt tgactttttg gagggccaaa taaagatatc	5760

atctgcttat tatgagagtg tttcgagaga aatccaaagc ttagcagaga aacgcctggg	5820
aaagcttcac cagaggggtct tccaccgtga cagttccctt gcgcattcct ctcataaagc	5880
aagggcagtt tagctagaat ttctatcaaa aatcattagg tatccatctc ccagtcctga	5940
tttggctcct tctgacttct ttttgtttcc caatcttaaa aaaatccctg aagggcacct	6000
gtttttcttc agctaataaa aaagacatgg ttaatttccc aggaccctca gttctttagg	6060
gatagactga atggctggta tcattgcttg aacttaatgg agcttatggt gagaaataaa	6120
agaaattata ttttattttt atcttttaaat tctatttttc catgaacttt ttgaagtccc	6180
ctcagatata aagcagaacg ttatgaaact gagttacctt gaatctagaa gagtacaatg	6240
ataaagggga agatagaaac acacacatat gcgttgtttt cccactttc acaatgccgt	6300
gcagaaacta acagatgaag gaggagaatc cctaaaaaca gagcattggg tagctagtcc	6360
accagcggtc tgatgctttc attgatctca aaactgtctc tgagtaactc taccaggaaa	6420
gttgctctga gggttaacat ttctgaaacc atttttatct ttgccttcat tcttgaatga	6480
taattagtct cgaatgtttg gatcacaatc cattgaaaga ctaggctatt ttttactgt	6540
cctcagacat ttactgagtc cagtttggac tttattttat tttatttttt ttgaaacaag	6600
atctcgctct gttgctcagg ctgaagtgc atagcgcaaa ctcggtcac tgcaacctcc	6660
caggttcaag caattctcgt gcctcagcca tccctatagg catgcgccac cacactttgc	6720
taatcttgta tttttggtag agacgggggt tgcaccatgt tggccaggct ggtctcgaac	6780
tcccaacctc aagtaatctg gcctcccaaa gtgggtgggat tacaggcgtg agccagcgcg	6840
cccggcctgg acttaacttc tgaagaactc tttctgttta gattgcagga gcgttctctc	6900
ggctcatctc ttgttttctc acccagctgt tcttcttcta gttggccatc attcttcatc	6960
cctccctccc tttctgcag ttaattattt ctttgaaatt ttaaaacttc ttaatgttgc	7020
ctggaatata tgagtcttcc tgatctcttc aaacgggggt tgttttgttt tgctttgggg	7080
agaattcttt tgacgttttt gaataagctg ttaacaactt taataacctgt cttgtttgtt	7140
ttcttcagaa atttgttaat tctccatgat tagcaccttt atgtggttat ctcattattt	7200
tcattccttt ttaattctct gttttaggaa tgcttgtaa attcgtcact aaaattgatt	7260
tactttcttg aaaacctgtt tctgctgctc ccaacatgat ttaatcttgg ctactgagct	7320

tttggttacg ttgcactccc tttaaaatta ctccgtttta gtacagtgtt cactcttttg 7380
 gtaatgtgta caatagaagc ccaatcccca cctataccca atatatccat gggacaagca 7440
 tgtacatgca cccctgagt ctaaaataaa aatttttaaaa aaactaaaaa aaaaaaaaaa 7500
 aaa 7503

5 <210> 14
 <211> 71
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 14
 Met Val Asn Val Leu Lys Gly Val Leu Ile Glu Cys Asp Pro Ala Met
 1 5 10 15

Lys Gln Phe Leu Leu Tyr Leu Asp Glu Ser Asn Ala Leu Gly Lys Lys
 20 25 30

Phe Ile Ile Gln Asp Ile Asp Asp Thr His Val Phe Val Ile Ala Glu
 35 40 45

Leu Val Asn Val Leu Gln Glu Arg Val Gly Glu Leu Met Asp Gln Asn
 50 55 60

Ala Phe Ser Leu Thr Gln Lys
 65 70

15 <210> 15
 <211> 5831
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 15
 gacatttcac gccgccgcca ttttgagagc gagccgagcc gagctgccgg gcgccgcgtc 60
 cgctgccgga gccccgacga cgacgccgag gaggcggagg ccgcggtctt cggaacgcgg 120
 ccggcccgtc gcccgccgcg tccgccgctc ccgccggccc cagggcccgc agggcccgcg 180
 cggccggcca ggcctcccgt ccgccgcgcc cggcccgagg cggggctgac tccgcggccc 240
 ccgaccggcc gccctccgcc cccggccggc ccgccggccc gcagccccgg ccccgccccc 300

ggccggcggga ggccgggcccc gcggcggcgg cgccggcggc cgcagcgagc gacgaggccg 360
 cccggccccg cccgccggcc gcccgccccg ctcggcgccg agattgggcg aatcgcgagc 420
 aagtacgtgc gcgtctccct gccgccggcc ccgccccg ccgggcccgc cggggccgccc 480
 gtcgccgacg acgcgcggga ggaggaggag gaggccgccc cgcgccgccc gccgccgccc 540
 ccgccccggc tcgccggcgc ccgccccg ggctcgcagc cccggcccccc ggccgcaggc 600
 gaggcccagg ccgcggccga catgaaccac cagcagcagc agcagcagca gaaagcgggc 660
 gagcagcagt tgagcgagcc cgaggacatg gagatggaag cgggagatac agatgaccca 720
 ccaagaatta ctcagaaccc tgtgatcaat gggaatgtgg ccctgagtga tggacacaac 780
 accgcggagg aggacatgga ggatgacacc agttggcgct ccgaggcaac ctttcagttc 840
 actgtggagc gcttcagcag actgagttag tcggtcctta gccctccgtg ttttgtgcga 900
 aatctgccat ggaagattat ggtgatgcca cgcttttacc cagacagacc acaccaaaaa 960
 agcgtaggat tctttctcca gtgcaatgct gaatctgatt ccacgtcatg gtcttgccat 1020
 gcacaagcag tgctgaagat aataaattac agagatgatg aaaagtcgtt cagtcgtcgt 1080
 attagtcatt tgttcttcca taaagaaaat gattggggat tttccaattt tatggcctgg 1140
 agtgaagtga ccgatactga gaaaggattt atagatgatg acaaagttac ctttgaagtc 1200
 tttgtacagg cggatgctcc ccatggagtt gcgtgggatt caaagaagca cacaggctac 1260
 gtcggcttaa agaatacagg agcgacttgt tacatgaaca gcctgctaca gacgttattt 1320
 ttcacgaatc agctacgaaa ggctgtgtac atgatgcaa ccgaggggga tgattcgtct 1380
 aaaagcgtcc ctttagcatt acaaagagtg ttctatgaat tacagcatag tgataaacct 1440
 gtaggaacaa aaaagttaac aaagtcattt ggggtgggaaa ctttagatag cttcatgcaa 1500
 catgatgttc aggagctttg tcgagtgttg ctcgataatg tggaaaataa gatgaaaggc 1560
 acctgtgtag agggcaccat acccaaatta ttccgcggca aaatgggtgc ctatatccag 1620
 tgtaaagaag tagactatcg gtctgataga agagaagatt attatgatat ccagctaagt 1680
 atcaaaggaa agaaaaatat atttgaatca tttgtggatt atgtggcagt agaacagctc 1740
 gatggggaca ataaatacga cgctggggaa catggcttac aggaagcaga gaaaggtgtg 1800
 aaattcctaa cattgccacc agtggtacat ctacaactga tgagatttat gtatgaccct 1860

cagacggacc	aaaatatcaa	gatcaatgat	aggtttgaat	tcccagagca	gttaccactt	1920
gatgaatttt	tgcaaaaaac	agatcctaag	gaccctgcaa	attatattct	tcattgcagtc	1980
ctggttcata	gtggagataa	tcattggtgga	cattatgtgg	tttatctaaa	ccccaaaggg	2040
gatggcaaatt	ggtgtaaatt	tgatgacgac	gtggtgtcaa	ggtgtactaa	agaggaagca	2100
attgagcaca	attatggggg	tcacgatgac	gacctgtctg	ttcgacactg	cactaatgct	2160
tacatgttag	tctacatcag	ggaatcaaaa	ctgagtgaag	ttttacaggc	ggtcaccgac	2220
catgatattc	ctcagcagtt	ggtggagcga	ttacaagaag	agaaaaggat	cgaggctcag	2280
aagcgggaagg	agcggcagga	agcccatctc	tatatgcaag	tcagatagtg	cgagaggac	2340
cagttttgtg	gccaccaagg	gaatgacatg	tacgatgaag	aaaaagtga	atacactgtg	2400
ttcaaagtat	tgaagaactc	ctcgcttgct	gagtttgctc	agagcctctc	tcagaccatg	2460
ggattttccac	aagatcaaatt	tcgattgtgg	cccatgcaag	caaggagtaa	tggaacaaaa	2520
cgaccagcaa	tgtagataa	tgaagccgac	ggcaataaaa	caatgattga	gctcagtgat	2580
aatgaaaacc	cttggacaat	attcctggaa	acagttgatc	ccgagctggc	tgctagtggg	2640
gcgaccttac	ccaagtttga	taaagatcat	gatgtaattg	tatttttgaa	gatgtatgat	2700
ccccaaacgc	ggagcttgaa	ttactgtggg	catatctaca	caccaatata	ctgtaaaata	2760
cgtgacttgc	tcccagttat	gtgtgacaga	gcaggattta	ttcaagatac	tagccttata	2820
ctctatgagg	aagttaaacc	gaatttaaca	gagagaattc	aggactatga	cgtgtctctt	2880
gataaagccc	ttgatgaact	aatggatggg	gacatcatag	tatttcagaa	ggatgaccct	2940
gaaaatgata	acagtgaatt	acccaccgca	aaggagtatt	tccgagatct	ctaccaccgc	3000
gttgatgtca	ttttctgtga	taaaacaatc	cctaattgatc	ctggatttgt	ggttacgtta	3060
tcaaatagaa	tgaattattt	tcaggttgca	aagacagttg	cacagaggct	caacacagat	3120
ccaatgttgc	tgagtttttt	caagtctcaa	ggttataggg	atggcccagg	taatcctctt	3180
agacataatt	atgaaggtag	tttaagagat	cttctacagt	tcttcaagcc	tagacaacct	3240
aagaaacttt	actatcagca	gcttaagatg	aaaatcacag	actttgagaa	caggcgaagt	3300
tttaaatgta	tatggttaaa	cagccaattt	agggaagagg	aaataacact	atatccagac	3360
aagcatgggt	gtgtccggga	cctgttagaa	gaatgtaaaa	aggccgtgga	gcttggggag	3420

aaagcatcag ggaaacttag gctgctagaa attgtaagct acaaaatcat tgggtgttcat 3480
 caagaagatg aactattaga atgtttatct cctgcaacga gccggacgtt tcgaatagag 3540
 gaaatccctt tggaccaggt ggacatagac aaagagaatg agatgcttgt cacagtggcg 3600
 catttccaca aagaggctct cggaacgttc ggaatcccgt ttttgctgag gatacaccag 3660
 ggcgagcatt ttcgagaagt gatgaagcga atccagagcc tgctggacat ccaggagaag 3720
 gagtttgaga agtttaaatt tgcaattgta atgatgggcc gacaccagta cataaatgaa 3780
 gacgagtatg aagtaaattt gaaagacttt gagccacagc ccggtaatat gtctcatcct 3840
 cggccttggc tagggctcga ccacttcaac aaagcccaa agaggagtcg ctacacttac 3900
 cttgaaaagg ccattaaaat ccataactga tttccaagct ggtgtgttca aggcgaggac 3960
 ggtgtgtggg tggccctta acagcctaga actttggtgc acgtgccctc tagccgaagt 4020
 cttcagcaag aggattcgt gctggtgtta attttatttt attgaggctg ttcagtttgg 4080
 cttctctgta tctattgact gccctttttg agcaaaatga agatgttttt ataaagcttg 4140
 gatgccaatg agagttattt tatggtaacc acagtgaag gcaactgtca gcgcaatggg 4200
 ggagaagagg ttagtgatc gggggctcct ggctcaaggt ctctgggctg tccctagtgg 4260
 gcacgagtgg ctcggtgcc ttcttggggg cccgtgcacc agccctgcag ctagcaagtc 4320
 ttgtgttttag gctcgtctga cctatttcct tcagttatac tttcaatgac cttttgtgca 4380
 tctgttaagg caaaacagag aaactcaca cctaataaat agcgctcttc ctttcattgt 4440
 gtgcattgtc ggcccttcct cgggttctcc tcctccagct gcctgggggc tttttaataa 4500
 acttgtctca cctcgtcagc cactactgtc tgagccccct ttgcaaagt gatgcactga 4560
 atacagtccg gacagacatt gtgggggtct ttttattaaa tcaagaacat tgttaaattc 4620
 aattaagggt tactctgtg ctttggcaga cttacgatct caacagttca tacgagcagg 4680
 tgaaaggatt ataaatagaa tttcgttaaa gtggaacaga cgacaagaaa gccttttagc 4740
 aagagggcat gtcactagt ggtagtaag ctgtcgactt tgtaaaaaag ttaaaaatga 4800
 aaaaaaaagg aaaaatgaat tgtatattta atgaatgaac atgtacaatt tgccactggg 4860
 aggaggttcc tttttgttgg gtgagtctgc aagtgaattt cactgatgtt gatattcatt 4920
 gtgtgtagtt ttatttcggt ccagccccg tttcctttta ttttgagct aatgccagct 4980

gcgtgtctag ttttgagtgc agtaaaatag aatcagcaaa tcactcttat ttttcaccc 5040
 tttccggtat tttttgggtt gtttctgtgg gagcagtgtta caccaactct tcctgtatat 5100
 tgcctttttg ctggaaaatg ttgtatgttg aataaaattt tctataaaaa ttataattca 5160
 gtgagttacg tggaagtgga ggaagatttc tactctccct ggaaacaggc ctgggaaacc 5220
 ttggcatttg taacaagggt tcactgagat gtacttttcc ttctaattcc gttttgcggg 5280
 ggcagggtct cttgtttctt tttttttttt tttttttttt tagcctctaa ctagtcacat 5340
 ttactcttaa gaaatgaaag gttttccagg agagaactgt gtacaaataa ggtgactgga 5400
 gatgtgacct gatgtgtcac gaggcccttc ggggcggcag gcgctatcgt gggcgtggtc 5460
 cttgcaccgt cccatcggcc ttgccttcca gctccgtggc acggtttcct ggtctttggg 5520
 ccagtgtgta ccttgagtg acttccttc tcaacttcca ctgcagtgtg tgtgccttct 5580
 gctctgagag ctgccttgtg acccgtgtga tagaaagcag ggagtggagg tccccgcgga 5640
 cctggccctt ccttccttcc tccccagaa agaggagtta gagcaggggt gcgagagccg 5700
 ttcgctgtgg gtttgtctt gaacaaacat taagggtgtc tgtttttgtt ctgggctggg 5760
 gggtggctgt agtcttaggt aactgaaagt tcctactctc ccttaaggta ttaaagact 5820
 ctttttccaa a 5831

<210> 16
 <211> 1102
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 16

Met Asn His Gln Gln Gln Gln Gln Gln Lys Ala Gly Glu Gln Gln
 1 5 10 15

Leu Ser Glu Pro Glu Asp Met Glu Met Glu Ala Gly Asp Thr Asp Asp
 20 25 30

Pro Pro Arg Ile Thr Gln Asn Pro Val Ile Asn Gly Asn Val Ala Leu
 35 40 45

Ser Asp Gly His Asn Thr Ala Glu Glu Asp Met Glu Asp Asp Thr Ser
 50 55 60

ES 3 010 129 T3

Trp Arg Ser Glu Ala Thr Phe Gln Phe Thr Val Glu Arg Phe Ser Arg
65 70 75 80

Leu Ser Glu Ser Val Leu Ser Pro Pro Cys Phe Val Arg Asn Leu Pro
85 90 95

Trp Lys Ile Met Val Met Pro Arg Phe Tyr Pro Asp Arg Pro His Gln
100 105 110

Lys Ser Val Gly Phe Phe Leu Gln Cys Asn Ala Glu Ser Asp Ser Thr
115 120 125

Ser Trp Ser Cys His Ala Gln Ala Val Leu Lys Ile Ile Asn Tyr Arg
130 135 140

Asp Asp Glu Lys Ser Phe Ser Arg Arg Ile Ser His Leu Phe Phe His
145 150 155 160

Lys Glu Asn Asp Trp Gly Phe Ser Asn Phe Met Ala Trp Ser Glu Val
165 170 175

Thr Asp Pro Glu Lys Gly Phe Ile Asp Asp Asp Lys Val Thr Phe Glu
180 185 190

Val Phe Val Gln Ala Asp Ala Pro His Gly Val Ala Trp Asp Ser Lys
195 200 205

Lys His Thr Gly Tyr Val Gly Leu Lys Asn Gln Gly Ala Thr Cys Tyr
210 215 220

Met Asn Ser Leu Leu Gln Thr Leu Phe Phe Thr Asn Gln Leu Arg Lys
225 230 235 240

Ala Val Tyr Met Met Pro Thr Glu Gly Asp Asp Ser Ser Lys Ser Val
245 250 255

Pro Leu Ala Leu Gln Arg Val Phe Tyr Glu Leu Gln His Ser Asp Lys
260 265 270

ES 3 010 129 T3

Pro Val Gly Thr Lys Lys Leu Thr Lys Ser Phe Gly Trp Glu Thr Leu
275 280 285

Asp Ser Phe Met Gln His Asp Val Gln Glu Leu Cys Arg Val Leu Leu
290 295 300

Asp Asn Val Glu Asn Lys Met Lys Gly Thr Cys Val Glu Gly Thr Ile
305 310 315 320

Pro Lys Leu Phe Arg Gly Lys Met Val Ser Tyr Ile Gln Cys Lys Glu
325 330 335

Val Asp Tyr Arg Ser Asp Arg Arg Glu Asp Tyr Tyr Asp Ile Gln Leu
340 345 350

Ser Ile Lys Gly Lys Lys Asn Ile Phe Glu Ser Phe Val Asp Tyr Val
355 360 365

Ala Val Glu Gln Leu Asp Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Gly Glu His
370 375 380

Gly Leu Gln Glu Ala Glu Lys Gly Val Lys Phe Leu Thr Leu Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu His Leu Gln Leu Met Arg Phe Met Tyr Asp Pro Gln Thr Asp
405 410 415

Gln Asn Ile Lys Ile Asn Asp Arg Phe Glu Phe Pro Glu Gln Leu Pro
420 425 430

Leu Asp Glu Phe Leu Gln Lys Thr Asp Pro Lys Asp Pro Ala Asn Tyr
435 440 445

Ile Leu His Ala Val Leu Val His Ser Gly Asp Asn His Gly Gly His
450 455 460

Tyr Val Val Tyr Leu Asn Pro Lys Gly Asp Gly Lys Trp Cys Lys Phe
465 470 475 480

ES 3 010 129 T3

Asp Asp Asp Val Val Ser Arg Cys Thr Lys Glu Glu Ala Ile Glu His
485 490 495

Asn Tyr Gly Gly His Asp Asp Asp Leu Ser Val Arg His Cys Thr Asn
500 505 510

Ala Tyr Met Leu Val Tyr Ile Arg Glu Ser Lys Leu Ser Glu Val Leu
515 520 525

Gln Ala Val Thr Asp His Asp Ile Pro Gln Gln Leu Val Glu Arg Leu
530 535 540

Gln Glu Glu Lys Arg Ile Glu Ala Gln Lys Arg Lys Glu Arg Gln Glu
545 550 555 560

Ala His Leu Tyr Met Gln Val Gln Ile Val Ala Glu Asp Gln Phe Cys
565 570 575

Gly His Gln Gly Asn Asp Met Tyr Asp Glu Glu Lys Val Lys Tyr Thr
580 585 590

Val Phe Lys Val Leu Lys Asn Ser Ser Leu Ala Glu Phe Val Gln Ser
595 600 605

Leu Ser Gln Thr Met Gly Phe Pro Gln Asp Gln Ile Arg Leu Trp Pro
610 615 620

Met Gln Ala Arg Ser Asn Gly Thr Lys Arg Pro Ala Met Leu Asp Asn
625 630 635 640

Glu Ala Asp Gly Asn Lys Thr Met Ile Glu Leu Ser Asp Asn Glu Asn
645 650 655

Pro Trp Thr Ile Phe Leu Glu Thr Val Asp Pro Glu Leu Ala Ala Ser
660 665 670

Gly Ala Thr Leu Pro Lys Phe Asp Lys Asp His Asp Val Met Leu Phe
675 680 685

ES 3 010 129 T3

Leu Lys Met Tyr Asp Pro Lys Thr Arg Ser Leu Asn Tyr Cys Gly His
690 695 700

Ile Tyr Thr Pro Ile Ser Cys Lys Ile Arg Asp Leu Leu Pro Val Met
705 710 715 720

Cys Asp Arg Ala Gly Phe Ile Gln Asp Thr Ser Leu Ile Leu Tyr Glu
725 730 735

Glu Val Lys Pro Asn Leu Thr Glu Arg Ile Gln Asp Tyr Asp Val Ser
740 745 750

Leu Asp Lys Ala Leu Asp Glu Leu Met Asp Gly Asp Ile Ile Val Phe
755 760 765

Gln Lys Asp Asp Pro Glu Asn Asp Asn Ser Glu Leu Pro Thr Ala Lys
770 775 780

Glu Tyr Phe Arg Asp Leu Tyr His Arg Val Asp Val Ile Phe Cys Asp
785 790 795 800

Lys Thr Ile Pro Asn Asp Pro Gly Phe Val Val Thr Leu Ser Asn Arg
805 810 815

Met Asn Tyr Phe Gln Val Ala Lys Thr Val Ala Gln Arg Leu Asn Thr
820 825 830

Asp Pro Met Leu Leu Gln Phe Phe Lys Ser Gln Gly Tyr Arg Asp Gly
835 840 845

Pro Gly Asn Pro Leu Arg His Asn Tyr Glu Gly Thr Leu Arg Asp Leu
850 855 860

Leu Gln Phe Phe Lys Pro Arg Gln Pro Lys Lys Leu Tyr Tyr Gln Gln
865 870 875 880

Leu Lys Met Lys Ile Thr Asp Phe Glu Asn Arg Arg Ser Phe Lys Cys
885 890 895

ES 3 010 129 T3

Ile Trp Leu Asn Ser Gln Phe Arg Glu Glu Glu Ile Thr Leu Tyr Pro
900 905 910

Asp Lys His Gly Cys Val Arg Asp Leu Leu Glu Glu Cys Lys Lys Ala
915 920 925

Val Glu Leu Gly Glu Lys Ala Ser Gly Lys Leu Arg Leu Leu Glu Ile
930 935 940

Val Ser Tyr Lys Ile Ile Gly Val His Gln Glu Asp Glu Leu Leu Glu
945 950 955 960

Cys Leu Ser Pro Ala Thr Ser Arg Thr Phe Arg Ile Glu Glu Ile Pro
965 970 975

Leu Asp Gln Val Asp Ile Asp Lys Glu Asn Glu Met Leu Val Thr Val
980 985 990

Ala His Phe His Lys Glu Val Phe Gly Thr Phe Gly Ile Pro Phe Ile
995 1000 1005

Leu Arg Ile His Gln Gly Glu His Phe Arg Glu Val Met Lys Arg
1010 1015 1020

Ile Gln Ser Leu Leu Asp Ile Gln Glu Lys Glu Phe Glu Lys Phe
1025 1030 1035

Lys Phe Ala Ile Val Met Met Gly Arg His Gln Tyr Ile Asn Glu
1040 1045 1050

Asp Glu Tyr Glu Val Asn Leu Lys Asp Phe Glu Pro Gln Pro Gly
1055 1060 1065

Asn Met Ser His Pro Arg Pro Trp Leu Gly Leu Asp His Phe Asn
1070 1075 1080

Lys Ala Pro Lys Arg Ser Arg Tyr Thr Tyr Leu Glu Lys Ala Ile
1085 1090 1095

Lys Ile His Asn
1100

5 <210> 17
<211> 4674
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 17

```

gccagggcgt gtcccggtgtg cccgagagcgc ccggcggcgg ggccggagggg cgggcccctgg      60
gccgagtgac aggcgcgcagc ccccgagcga ccgtcgaagc cggcgcgccc gcccgggtgca      120
gccgctgtgc gagagcgacc ccgcgggtcca agcctcgcgt ggccctgccg ggcccccttct      180
ttccccgagt agggcgcagc ttcccagcct ccgccccggc ctgccttggc gcttccttcc      240
gggtccttcg gcctttccct ggcggtgcgg caggccctcg cctcatccca ccaggcacgc      300
cgcggtgctc ggccctgggt atccgggcag gctgcctccg ttagggccgc ccctgctctc      360
cggacgcgac ttttcattgg tctcagaatt tcttggtcc tcttggcctc tgcagccttg      420
ctggaggctg ccctgcggaa tctgaatatg gatcagaaac tttcgaagtt ggtagaagag      480
ctcacaactt caggagaacc ccgactaaat cctgagaaaa tgaaggaaact gaagaaaatt      540
tgcaagtctt cagaggagca gctgagccgc gcctaccgcc tgctgatagc acagctgacc      600
caggagcacg ccgagatccg tctctcagcc ttccagattg tggaggaact cttcgtcagg      660
tctcaccagt tccggatgct ggttgtttcc aacttccagg agttcctgga gctcacgctg      720
ggcacagacc ccgcacagcc tctgccgccc ccaggggagg cggcacagag gctgaggcag      780
gcgaccaccc gggccgtgga aggggtggaat gagaagtttg gggaggccta caagaagctt      840
gccttgggct accacttctt aagacacaac aaaaaggtgg attttcaaga cacgaatgct      900
cggagtcttg cagaaaggaa gagagaagag gagaagcaga agcacttgga taaaatttat      960
caagaaagag ccagccaggc ggagagggag atgcaagaaa tgtctggaga aattgaatcc     1020
tgcttgacgg aggtagagag ctgctttagg ctgctggtgc cttttgactt tgacccgaac     1080
ccggagacgg aatcccttgg catggcttct ggcatgtccg atgcccttcg ctccctctgc     1140
gcggggccagg tgggcccctg ccggtctggc acccctgacc cccgggacgg ggagcagccc     1200

```

10

tgctgcagta	gagacctgcc	tgctcttgca	ggccacccca	gagcgggcgg	cggggcacag	1260
ccatcccaga	cagccacagg	tgacccctca	gatgaggacg	aggacagcga	cctcgaggag	1320
tttgtgcgga	gccacgggct	gggctcgcac	aagtacacgc	tggatgtgga	gctctgctca	1380
gagggcctga	aggtgcagga	gaacgaggac	aaccttgctc	tcattccacgc	cgcccgcgac	1440
acactcaagc	tcattccgaa	caagttcctg	ccggctgtgt	gctcgtggat	ccagcgcttc	1500
acccgcgtcg	ggacccacgg	tggatgttta	aagcgtgcc	ttgacctgaa	ggctgaattg	1560
gagctcgtac	tgagaaaata	caaggagctg	gacatcgagc	ctgagggagg	ggaaaggcgc	1620
aggacagaag	ccctggggga	tgccggaggaa	gatgaggacg	atgaggactt	tgtggaggtc	1680
cctgagaagg	aggggtatga	gccacacatc	cccgaccact	tgccgcctga	gtatgggctg	1740
gaggcagcac	cagagaaaga	cacagttgtg	cggtgcttgc	ggacgaggac	gaggatggac	1800
gaggaggtgt	cggacccccac	ctctgaggct	gctcagctgc	ggcagctccg	ggaccacttg	1860
cctccaccct	catctgccag	cccctccaga	gcgttgccag	agccacagga	ggcccagaag	1920
ctggcagcag	agcgggcccg	ggcgccctgtg	gtgccctacg	gcgtggacct	gcactactgg	1980
ggccaggagc	tccccacagc	cgggaagatt	gtcaagtctg	actcccagca	ccgcttctgg	2040
aagcccagcg	aggtggagga	ggaagtggtc	aatgccgaca	tctccgagat	gctccggagc	2100
cgccacatca	cttttgccgg	gaagtttgag	cctgtgcagc	actggtgccg	tgccccgagg	2160
ccagacggcc	ggctctgtga	gcgccaagac	cggctgaagt	gccctttcca	tgggaagatt	2220
gttccacggg	acgacgaagg	acggccgctc	gacccggaag	acagggctcg	tgagcagcgg	2280
cggcagctgc	agaagcagga	gcgcccggaa	tggcaggacc	ctgagttgat	gagagacgtg	2340
gaagcagcca	cagggcagga	tctcggctca	tccaggtaca	gcgggaaagg	cagggggaag	2400
aagaggaggt	accccagcct	caccaacctg	aaggctcagg	ctgataccgc	ccgcgctcgc	2460
attgggagaa	aagtcttcgc	caaggcagct	gtgcggaggg	tagtggcagc	catgaaccgg	2520
atggaccaga	agaagcacga	gaagttttca	aaccagttta	actacgcact	gaactagaga	2580
gcggggccca	gtgcactggc	catcagcact	ttctccctct	gccagtgtct	caggacagca	2640
gagtgggcgt	gggtctgggc	agtaaccatg	ctttgtctat	tactgtgttt	gatgtaaaga	2700
aatggtgtgt	tgcaatgccc	tgaaggtagc	gccgctctgc	tgctacaggg	ttcggcatcg	2760

tctggatgatg ggtctggcct cgcagaagag gccctcgggc ctggagatgt gaacacaggc	2820
agcgaccctg ttccagaggg cttctgcgag tcctcgtgag accagtgcct gtcgtgggtg	2880
ggggttcagc acggacggaa tgtgtgtgca gctcagcctt cagagcgtgc attccccagc	2940
caggaggcga ccactcagag gaactctggg aaaccactt ttgtgcaaatt gctgttttta	3000
acacaaacac aaaggctagt gaaccgttca gtcactctgt ttctgtttct ggatgtgcct	3060
tttcatacat gtgtcctctt gtccctggct tcttacactt ggctgtgttt ttaaggttta	3120
tccatgcagt tccccctcaa tgtataaaac aaaggaggtg aaaacctgtc catgcggaag	3180
cttgtgcacc catgttcaca gcagcattgg agaaggatac cgaacatctt ctcgtgggct	3240
tactggccat ttgtgtatct cctttggaga ggagtctatt caaacctctt gcctattttt	3300
aattgaatga tttatcttga gttgtaacag ttgttttttt tgtttttcct tttagagatg	3360
ggcttttgct cttaccaggg ctgagtgcag tggcagaatc atagctcagt gcagcctcaa	3420
actcctgggc tcaagccatc cttccacgtc agcctcccag gtagctggga ctacaggcac	3480
acaccacaac acctggctaa ttttttaaat tttttgtaga gatgaggtct cactgtgttg	3540
cccacggatga tctcgaactc ctacgctcaa gcgacccctc tgcttcggtc tcccaaagt	3600
ttgggattac aggcattgag caccactcct ggccaggagt ttatatgtat actgtggata	3660
ctagatcctc atgtgatttg caaaaacttt atttatattt ttatttatatt ttgaaatgga	3720
atcttgctct gtcgccaggc tggagtgcaa tggcgtgatc tcggctcact gcaactacca	3780
cctcctgggt tcaagcgatt cgcctgcgtc agcgtcctga gtagctggga ctacaggcgc	3840
gcaccaccac gccagctaa tttttgtatt tttagtagag acgggatttc actgtgttgg	3900
ctgggatggg ctgatctct tgacctcgtg atccaccac ctcggcctcc catagtgtg	3960
ggattacagg tgtgagccac cgcactcagc tgatttgcaa aaactttctt ccatactgtt	4020
gtttcacttt ctggatagtg tcctctgaag caaaaagtt aattttgatg aagtacagca	4080
atttatctgt ttttttcttt tgttgcttat gcttttgctg tcacatttca gaagccatca	4140
cctaatacaa gatcacagag atttacacct agtttctaata aagcatttta taatttcagc	4200
tcttatgtgt agatctttga tccattgtga attaatgttt gtgtgtgggtg taagagccca	4260
cattcttttg catgtggata tccagttgtc ccagcaccat ttgttgaaaa cattattttt	4320

ES 3 010 129 T3

```

ccccattgaa ttatcttcgc accattattg ataatcagtt gaccaaaaat gtacaggctt      4380
atttctgggc acctgactct attccattga cctgtttaac cttatgccag tgccacagtg      4440
ccttgatcag tgctgctttg ttgtgagaag ttttactttg ttctgcttca aggctgtttt      4500
gactcttctg catctcttgc atttccaaat gaattttagg atccactcat cagtttcttc      4560
aaaaaaaaaa aaaaagcagc tgagattttt gataggaatt acattaaatc tagagattgc      4620
tttggaatgt attaccgtct taatattaaa tcttctgagt catgaaaaaa aaaa          4674

```

```

<210> 18
<211> 709
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 18

```

ES 3 010 129 T3

Met	Asp	Gln	Lys	Leu	Ser	Lys	Leu	Val	Glu	Glu	Leu	Thr	Thr	Ser	Gly	1	5	10	15
Glu	Pro	Arg	Leu	Asn	Pro	Glu	Lys	Met	Lys	Glu	Leu	Lys	Lys	Ile	Cys	20	25	30	
Lys	Ser	Ser	Glu	Glu	Gln	Leu	Ser	Arg	Ala	Tyr	Arg	Leu	Leu	Ile	Ala	35	40	45	
Gln	Leu	Thr	Gln	Glu	His	Ala	Glu	Ile	Arg	Leu	Ser	Ala	Phe	Gln	Ile	50	55	60	
Val	Glu	Glu	Leu	Phe	Val	Arg	Ser	His	Gln	Phe	Arg	Met	Leu	Val	Val	65	70	75	80
Ser	Asn	Phe	Gln	Glu	Phe	Leu	Glu	Leu	Thr	Leu	Gly	Thr	Asp	Pro	Ala	85	90	95	
Gln	Pro	Leu	Pro	Pro	Pro	Arg	Glu	Ala	Ala	Gln	Arg	Leu	Arg	Gln	Ala	100	105	110	
Thr	Thr	Arg	Ala	Val	Glu	Gly	Trp	Asn	Glu	Lys	Phe	Gly	Glu	Ala	Tyr	115	120	125	
Lys	Lys	Leu	Ala	Leu	Gly	Tyr	His	Phe	Leu	Arg	His	Asn	Lys	Lys	Val	130	135	140	
Asp	Phe	Gln	Asp	Thr	Asn	Ala	Arg	Ser	Leu	Ala	Glu	Arg	Lys	Arg	Glu	145	150	155	160
Glu	Glu	Lys	Gln	Lys	His	Leu	Asp	Lys	Ile	Tyr	Gln	Glu	Arg	Ala	Ser	165	170	175	
Gln	Ala	Glu	Arg	Glu	Met	Gln	Glu	Met	Ser	Gly	Glu	Ile	Glu	Ser	Cys	180	185	190	
Leu	Thr	Glu	Val	Glu	Ser	Cys	Phe	Arg	Leu	Leu	Val	Pro	Phe	Asp	Phe	195	200	205	

ES 3 010 129 T3

Asp Pro Asn Pro Glu Thr Glu Ser Leu Gly Met Ala Ser Gly Met Ser
210 215 220

Asp Ala Leu Arg Ser Ser Cys Ala Gly Gln Val Gly Pro Cys Arg Ser
225 230 235 240

Gly Thr Pro Asp Pro Arg Asp Gly Glu Gln Pro Cys Cys Ser Arg Asp
245 250 255

Leu Pro Ala Ser Ala Gly His Pro Arg Ala Gly Gly Gly Ala Gln Pro
260 265 270

Ser Gln Thr Ala Thr Gly Asp Pro Ser Asp Glu Asp Glu Asp Ser Asp
275 280 285

Leu Glu Glu Phe Val Arg Ser His Gly Leu Gly Ser His Lys Tyr Thr
290 295 300

Leu Asp Val Glu Leu Cys Ser Glu Gly Leu Lys Val Gln Glu Asn Glu
305 310 315 320

Asp Asn Leu Ala Leu Ile His Ala Ala Arg Asp Thr Leu Lys Leu Ile
325 330 335

Arg Asn Lys Phe Leu Pro Ala Val Cys Ser Trp Ile Gln Arg Phe Thr
340 345 350

Arg Val Gly Thr His Gly Gly Cys Leu Lys Arg Ala Ile Asp Leu Lys
355 360 365

Ala Glu Leu Glu Leu Val Leu Arg Lys Tyr Lys Glu Leu Asp Ile Glu
370 375 380

Pro Glu Gly Gly Glu Arg Arg Arg Thr Glu Ala Leu Gly Asp Ala Glu
385 390 395 400

Glu Asp Glu Asp Asp Glu Asp Phe Val Glu Val Pro Glu Lys Glu Gly
405 410 415

ES 3 010 129 T3

Tyr Glu Pro His Ile Pro Asp His Leu Arg Pro Glu Tyr Gly Leu Glu
420 425 430

Ala Ala Pro Glu Lys Asp Thr Val Val Arg Cys Leu Arg Thr Arg Thr
435 440 445

Arg Met Asp Glu Glu Val Ser Asp Pro Thr Ser Ala Ala Ala Gln Leu
450 455 460

Arg Gln Leu Arg Asp His Leu Pro Pro Pro Ser Ser Ala Ser Pro Ser
465 470 475 480

Arg Ala Leu Pro Glu Pro Gln Glu Ala Gln Lys Leu Ala Ala Glu Arg
485 490 495

Ala Arg Ala Pro Val Val Pro Tyr Gly Val Asp Leu His Tyr Trp Gly
500 505 510

Gln Glu Leu Pro Thr Ala Gly Lys Ile Val Lys Ser Asp Ser Gln His
515 520 525

Arg Phe Trp Lys Pro Ser Glu Val Glu Glu Glu Val Val Asn Ala Asp
530 535 540

Ile Ser Glu Met Leu Arg Ser Arg His Ile Thr Phe Ala Gly Lys Phe
545 550 555 560

Glu Pro Val Gln His Trp Cys Arg Ala Pro Arg Pro Asp Gly Arg Leu
565 570 575

Cys Glu Arg Gln Asp Arg Leu Lys Cys Pro Phe His Gly Lys Ile Val
580 585 590

Pro Arg Asp Asp Glu Gly Arg Pro Leu Asp Pro Glu Asp Arg Ala Arg
595 600 605

Glu Gln Arg Arg Gln Leu Gln Lys Gln Glu Arg Pro Glu Trp Gln Asp
610 615 620

Pro Glu Leu Met Arg Asp Val Glu Ala Ala Thr Gly Gln Asp Leu Gly
625 630 635 640

Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Lys Gly Arg Gly Lys Lys Arg Arg Tyr Pro
645 650 655

Ser Leu Thr Asn Leu Lys Ala Gln Ala Asp Thr Ala Arg Ala Arg Ile
660 665 670

Gly Arg Lys Val Phe Ala Lys Ala Ala Val Arg Arg Val Val Ala Ala
675 680 685

Met Asn Arg Met Asp Gln Lys Lys His Glu Lys Phe Ser Asn Gln Phe
690 695 700

Asn Tyr Ala Leu Asn
705

5 <210> 19
<211> 2947
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 19
tgctgtagct gccatgggca aaagagaccg agcggaccgc ggtgagacgt tgcgcgggca 60
cgctcagcca cgactgccct tgccggccct gcccccgct ctgcctcgga gctgctccgg 120
gcctctgcgc cggccgaccc tgctggccct cccgcgcgca ccccgttggg acaggccttt 180
gggcgggaga gatgctggac ctgggcgag cccagcgaac tcggcctagg ggagacgggt 240
gaggggcgca acgcctgcgg gatgcaggtg gctcttagct aggagtttgc ggcggcgcag 300
acaagaagaa atccaggaag cggcactatg aggatgaaga ggatgatgaa gaggacgccc 360
cggggaacga ccctcaggaa gcggttcctt cggcggcggg gaagcaggtg gatgagtcag 420
gcaccaaagt ggatgaatat ggagccaagg actacaggct gcaaatgccg ctgaaggacg 480
accacacctc caggccccctc tgggtggctc ccgatggcca tatcttcttg gaagccttct 540
ctccagttta caaatatgcc caagacttct tgggtggctat tgcagagcca gtgtgccgac 600
10 caacccatgt gcatgagtac aaactaactg cctactcctt gtatgcagct gtcagcgttg 660

ggctgcaaac cagtgacatc accgagtacc tcaggaagct cagcaagact ggagtcacctg	720
atggaattat gcagttttatt aagtttgtga ctgtcagcta tggaaaagtc aagctgggtct	780
tgaagcaciaa cagatacttc gttgaaagtt gccaccctga tgtaatccag catctttctcc	840
aggacccccgt gatccgagaa tgccgcttaa gaaactctga aggggaggcc actgagctca	900
tcacagagac tttcacaagc aaatctgcca tttctaagac tgctgaaagc agtgggtgggc	960
cctccacttc ccgagtgaca gatccacagg gtaaactctga catcccatg gacctgtttg	1020
acttctatga gcaaatggac aaggatgaag aagaagaaga agagacacag acagtgtctt	1080
ttgaagtcaa gcaggaaatg attgaggaac tccagaaacg ttgcatccac ctggagtacc	1140
ctctgttggc agaatatgac ttccggaatg attctgtcaa ccctgatatc aacattgacc	1200
taaagcccac agctgtcctc agaccctatc aggagaagag cttgcgaaag atgtttggaa	1260
acgggcgtgc acgttcgggg gtcattgttc ttccctgcgg tgctggaaag tccctggttg	1320
gtgtgactgc tgcattgact gtcagaaaac gctgtctggt gctgggcaac tcagctgttt	1380
ctgtggagca gtggaaagcc cagttcaaga tgtgggtccac cattgacgac agccagatct	1440
gccggttcac ctccgatgcc aaggacaagc ccatcggctg ctccgttgcc attagcacct	1500
actccatgct gggccacacc accaaaaggt cctgggaggc cgagcgagtc atggagtggc	1560
tcaagacca ggagtggggc ctcatgatcc tggatgaagt gcacaccata ccagccaaga	1620
tgttccgaag ggtgctcacc atcgtgcagg cccactgtaa gctgggtttg actgcgaccc	1680
tcgtccgcga agatgacaaa attgtggatt taaattttct gattgggcct aagctctacg	1740
aagccaactg gatggagctg cagaataatg gctacatgc caaagtccag tgtgctgagg	1800
tctgggtccc tatgtctcct gaattttacc gggaatatgt ggcaatcaaa accaagaaac	1860
gaatcttgct gtacaccatg aacccaaca aatttagagc ttgccagttt ctgatcaagt	1920
ttcatgaaag gaggaatgac aagattattg tctttgctga caatgtgttt gccctaaagg	1980
aatatgccat tcgactgaac aaaccctata tctacggacc tacgtctcag ggggaaagga	2040
tgcaaatctt ccagaatttc aagcacaacc ccaaaattaa caccatcttc atatccaagg	2100
taggtgacac ttcgtttgat ctgccggaag caaatgtcct cattcagatc tcatcccatg	2160
gtggctccag gcgtcaggaa gcccaaaggc tagggcgggt gcttcgagct aaaaaaggga	2220

tggttgcaga agagtacaat gcctttttct actcactggt atcccaggac acacaggaaa 2280
 tggcttactc aaccaagcgg cagagattct tggtagatca aggttatagc ttcaagggtga 2340
 tcacgaaact cgctggcatg gaggaggaag acttggcggt ttcgacaaaa gaagagcaac 2400
 agcagctctt acagaaagtc ctggcagcca ctgacctgga tgccgaggag gaggtggtgg 2460
 ctggggaatt tggctccaga tccagccagg catctcggcg ctttggcacc atgagttcta 2520
 tgtctggggc cgacgacact gtgtacatgg agtaccactc atcgcgagagc aaggcgccca 2580
 gcaaacatgt acaccgctc ttcaagcgct ttaggaaatg atgcttaggc aggggtacttc 2640
 gttcaagacc ggcgcttggc acccttggtg gaaagggatt ttcagcataa cattttcctt 2700
 ccacctcttt gaccttcct ccagcggttg ccaaattgtg ctgaggaaga tgcatcaagg 2760
 gcttggctgt gccttcatag gtcatttagg gttttataaa ggaggaggag acaatatattt 2820
 ttcaaacttt ttggggagtg gggtcatttc tgtatataaa aaatgttaat atttaagggtg 2880
 tatttatggt accgttctga ataaacagaa tggaccattg aaccagtaaa aaaaaaaaaa 2940
 aaaaaaa 2947

5 <210> 20
 <211> 718
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 20
 Met Pro Leu Lys Asp Asp His Thr Ser Arg Pro Leu Trp Val Ala Pro
 1 5 10 15
 Asp Gly His Ile Phe Leu Glu Ala Phe Ser Pro Val Tyr Lys Tyr Ala
 20 25 30
 Gln Asp Phe Leu Val Ala Ile Ala Glu Pro Val Cys Arg Pro Thr His
 35 40 45
 Val His Glu Tyr Lys Leu Thr Ala Tyr Ser Leu Tyr Ala Ala Val Ser
 50 55 60
 Val Gly Leu Gln Thr Ser Asp Ile Thr Glu Tyr Leu Arg Lys Leu Ser
 65 70 75 80

ES 3 010 129 T3

Lys Thr Gly Val Pro Asp Gly Ile Met Gln Phe Ile Lys Leu Cys Thr
85 90 95

Val Ser Tyr Gly Lys Val Lys Leu Val Leu Lys His Asn Arg Tyr Phe
100 105 110

Val Glu Ser Cys His Pro Asp Val Ile Gln His Leu Leu Gln Asp Pro
115 120 125

Val Ile Arg Glu Cys Arg Leu Arg Asn Ser Glu Gly Glu Ala Thr Glu
130 135 140

Leu Ile Thr Glu Thr Phe Thr Ser Lys Ser Ala Ile Ser Lys Thr Ala
145 150 155 160

Glu Ser Ser Gly Gly Pro Ser Thr Ser Arg Val Thr Asp Pro Gln Gly
165 170 175

Lys Ser Asp Ile Pro Met Asp Leu Phe Asp Phe Tyr Glu Gln Met Asp
180 185 190

Lys Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Thr Gln Thr Val Ser Phe Glu Val
195 200 205

Lys Gln Glu Met Ile Glu Glu Leu Gln Lys Arg Cys Ile His Leu Glu
210 215 220

Tyr Pro Leu Leu Ala Glu Tyr Asp Phe Arg Asn Asp Ser Val Asn Pro
225 230 235 240

Asp Ile Asn Ile Asp Leu Lys Pro Thr Ala Val Leu Arg Pro Tyr Gln
245 250 255

Glu Lys Ser Leu Arg Lys Met Phe Gly Asn Gly Arg Ala Arg Ser Gly
260 265 270

Val Ile Val Leu Pro Cys Gly Ala Gly Lys Ser Leu Val Gly Val Thr
275 280 285

ES 3 010 129 T3

Ala Ala Cys Thr Val Arg Lys Arg Cys Leu Val Leu Gly Asn Ser Ala
290 295 300

Val Ser Val Glu Gln Trp Lys Ala Gln Phe Lys Met Trp Ser Thr Ile
305 310 315 320

Asp Asp Ser Gln Ile Cys Arg Phe Thr Ser Asp Ala Lys Asp Lys Pro
325 330 335

Ile Gly Cys Ser Val Ala Ile Ser Thr Tyr Ser Met Leu Gly His Thr
340 345 350

Thr Lys Arg Ser Trp Glu Ala Glu Arg Val Met Glu Trp Leu Lys Thr
355 360 365

Gln Glu Trp Gly Leu Met Ile Leu Asp Glu Val His Thr Ile Pro Ala
370 375 380

Lys Met Phe Arg Arg Val Leu Thr Ile Val Gln Ala His Cys Lys Leu
385 390 395 400

Gly Leu Thr Ala Thr Leu Val Arg Glu Asp Asp Lys Ile Val Asp Leu
405 410 415

Asn Phe Leu Ile Gly Pro Lys Leu Tyr Glu Ala Asn Trp Met Glu Leu
420 425 430

Gln Asn Asn Gly Tyr Ile Ala Lys Val Gln Cys Ala Glu Val Trp Cys
435 440 445

Pro Met Ser Pro Glu Phe Tyr Arg Glu Tyr Val Ala Ile Lys Thr Lys
450 455 460

Lys Arg Ile Leu Leu Tyr Thr Met Asn Pro Asn Lys Phe Arg Ala Cys
465 470 475 480

Gln Phe Leu Ile Lys Phe His Glu Arg Arg Asn Asp Lys Ile Ile Val
485 490 495

ES 3 010 129 T3

Phe Ala Asp Asn Val Phe Ala Leu Lys Glu Tyr Ala Ile Arg Leu Asn
500 505 510

Lys Pro Tyr Ile Tyr Gly Pro Thr Ser Gln Gly Glu Arg Met Gln Ile
515 520 525

Leu Gln Asn Phe Lys His Asn Pro Lys Ile Asn Thr Ile Phe Ile Ser
530 535 540

Lys Val Gly Asp Thr Ser Phe Asp Leu Pro Glu Ala Asn Val Leu Ile
545 550 555 560

Gln Ile Ser Ser His Gly Gly Ser Arg Arg Gln Glu Ala Gln Arg Leu
565 570 575

Gly Arg Val Leu Arg Ala Lys Lys Gly Met Val Ala Glu Glu Tyr Asn
580 585 590

Ala Phe Phe Tyr Ser Leu Val Ser Gln Asp Thr Gln Glu Met Ala Tyr
595 600 605

Ser Thr Lys Arg Gln Arg Phe Leu Val Asp Gln Gly Tyr Ser Phe Lys
610 615 620

Val Ile Thr Lys Leu Ala Gly Met Glu Glu Glu Asp Leu Ala Phe Ser
625 630 635 640

Thr Lys Glu Glu Gln Gln Gln Leu Leu Gln Lys Val Leu Ala Ala Thr
645 650 655

Asp Leu Asp Ala Glu Glu Glu Val Val Ala Gly Glu Phe Gly Ser Arg
660 665 670

Ser Ser Gln Ala Ser Arg Arg Phe Gly Thr Met Ser Ser Met Ser Gly
675 680 685

Ala Asp Asp Thr Val Tyr Met Glu Tyr His Ser Ser Arg Ser Lys Ala
690 695 700

Pro Ser Lys His Val His Pro Leu Phe Lys Arg Phe Arg Lys
 705 710 715

5 <210> 21
 <211> 2568
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 21
 ttcatgaggg aggcggggtcg accccgctgc acagtccggc cggcgccatg aagctcaacg 60
 tggacgggct cctggtctac ttcccgtacg actacatcta ccccgagcag ttctcctaca 120
 tgcgggagct caaacgcacg ctggacgcca aggggtcatgg agtcctggag atgccctcag 180
 gcaccgggaa gacagtatcc ctgttggtccc tgatcatggc ataccagaga gcatatccgc 240
 tggaggtgac caaactcatc tactgctcaa gaactgtgcc agagattgag aagggtgattg 300
 aagagcttcg aaagttgctc aacttctatg agaagcagga gggcgagaag ctgccgtttc 360
 tgggactggc tctgagctcc cgcaaaaact tgtgtattca ccctgaggtg acaccctgc 420
 gctttgggaa ggacgtcgat gggaaatgcc acagcctcac agcctcctat gtgcggggcg 480
 agtaccagca tgacaccagc ctgccccact gccgattcta tgaggaattt gatgcccattg 540
 ggctgtgaggt gcccctcccc gctggcatct acaacctgga tgacctgaag gccctggggc 600
 ggcgccaggg ctggtgcccc tacttccttg ctcgatactc aatcctgcat gccaatgtgg 660
 tggtttatag ctaccactac ctcttgacc ccaagattgc agacctggtg tccaaggaac 720
 tggccccgaa ggccgtcgtg gtcttcgacg agggccacaa cattgacaac gtctgcatcg 780
 actccatgag cgtcaacctc acccgccgga cccttgaccg gtgccagggc aacctggaga 840
 ccctgcagaa gacggtgctc aggatcaaag agacagacga gcagcgctg cgggacgagt 900
 accggcgtct ggtggagggg ctgcgggagg ccagcgccgc ccgggagacg gacgcccacc 960
 tggccaaccc cgtgctgccc gacgaagtgc tgcaggaggc agtgcctggc tccatccgca 1020
 cggccgagca tttcctgggc ttcttgaggc ggctgctgga gtacgtgaag tggcggctgc 1080
 gtgtgcagca tgtggtgcag gagagcccgc ccgccttcct gagcggcctg gcccagcgcg 1140
 tgtgcatcca gcgcaagccc ctgagattct gtgctgaacg cctccggtcc ctgctgcata 1200
 10 ctctggagat caccgacctt gctgacttct ccccgctcac cctccttgct aactttgcca 1260

cccttgctcag cacctacgcc aaaggcttca ccatcatcat cgagcccttt gacgacagaa 1320
 ccccgaccat tgccaacccc atcctgcact tcagctgcat ggacgcctcg ctggccatca 1380
 aaccggtatt tgagcgtttc cagtctgtca tcatcacatc tgggacactg tccccgctgg 1440
 acatctaccc caagatcctg gacttccacc ccgtcaccat ggcaaccttc accatgacgc 1500
 tggcacgggt ctgcctctgc cctatgatca tcggccgtgg caatgaccag gtggccatca 1560
 gctccaaatt tgagaccggg gaggatattg ctgtgatccg gaactatggg aacctcctgc 1620
 tggagatgtc cgctgtggtc cctgatggca tcgtggcctt cttcaccagc taccagtaca 1680
 tggagagcac cgtggcctcc tgggtatgagc aggggatcct tgagaacatc cagaggaaca 1740
 agctgctctt tattgagacc caggatgggt ccgaaaccag tgtcgccctg gagaagtacc 1800
 aggaggcctg cgagaatggc cgcggggcca tcctgctgtc agtggcccg ggcaaagtgt 1860
 ccgagggaat cgactttgtg caccactacg ggcgggccgt catcatgttt ggctccccct 1920
 acgtctacac acagagccgc attctcaagg cgcggctgga atacctgcgg gaccagttcc 1980
 agattcgtga gaatgacttt cttaccttcg atgccatgcg ccacgcggcc cagtgtgtgg 2040
 gtcgggcat caggggcaag acggactacg gcctcatggc ctttgccgac aagcggtttg 2100
 cccgtgggga caagcggggg aagctgcccc gctggatcca ggagcacctc acagatgcca 2160
 acctcaacct gaccgtggac gagggtgtcc aggtggccaa gtacttcctg cggcagatgg 2220
 cacagccctt ccaccgggag gatcagctgg gcctgtccct gctcagcctg gagcagctag 2280
 aatcagagga gacgctgaag aggatagagc agattgctca gcagctctga gtggggcggg 2340
 tggggccata aacggttcct ggtgactcct gagtcttgcc tggccctggg tcccagcggc 2400
 ggtggtgcta gaaggtctta tgaagtcagg tgacatttct cactgtcacg tccacagcct 2460
 ttaatcgcag gagaaggcag ctatccacca ggtaccaga ggcaaggggg ggccaggaga 2520
 tgatagaccc cctctcacc caccagccca tccctcctgc actgttcc 2568

<210> 22
 <211> 760
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 22

ES 3 010 129 T3

Met Lys Leu Asn Val Asp Gly Leu Leu Val Tyr Phe Pro Tyr Asp Tyr
1 5 10 15

Ile Tyr Pro Glu Gln Phe Ser Tyr Met Arg Glu Leu Lys Arg Thr Leu
20 25 30

Asp Ala Lys Gly His Gly Val Leu Glu Met Pro Ser Gly Thr Gly Lys
35 40 45

Thr Val Ser Leu Leu Ala Leu Ile Met Ala Tyr Gln Arg Ala Tyr Pro
50 55 60

Leu Glu Val Thr Lys Leu Ile Tyr Cys Ser Arg Thr Val Pro Glu Ile
65 70 75 80

Glu Lys Val Ile Glu Glu Leu Arg Lys Leu Leu Asn Phe Tyr Glu Lys
85 90 95

Gln Glu Gly Glu Lys Leu Pro Phe Leu Gly Leu Ala Leu Ser Ser Arg
100 105 110

Lys Asn Leu Cys Ile His Pro Glu Val Thr Pro Leu Arg Phe Gly Lys
115 120 125

Asp Val Asp Gly Lys Cys His Ser Leu Thr Ala Ser Tyr Val Arg Ala
130 135 140

Gln Tyr Gln His Asp Thr Ser Leu Pro His Cys Arg Phe Tyr Glu Glu
145 150 155 160

Phe Asp Ala His Gly Arg Glu Val Pro Leu Pro Ala Gly Ile Tyr Asn
165 170 175

Leu Asp Asp Leu Lys Ala Leu Gly Arg Arg Gln Gly Trp Cys Pro Tyr
180 185 190

Phe Leu Ala Arg Tyr Ser Ile Leu His Ala Asn Val Val Val Tyr Ser
195 200 205

ES 3 010 129 T3

Tyr His Tyr Leu Leu Asp Pro Lys Ile Ala Asp Leu Val Ser Lys Glu
 210 215 220
 Leu Ala Arg Lys Ala Val Val Val Phe Asp Glu Ala His Asn Ile Asp
 225 230 235 240
 Asn Val Cys Ile Asp Ser Met Ser Val Asn Leu Thr Arg Arg Thr Leu
 245 250 255
 Asp Arg Cys Gln Gly Asn Leu Glu Thr Leu Gln Lys Thr Val Leu Arg
 260 265 270
 Ile Lys Glu Thr Asp Glu Gln Arg Leu Arg Asp Glu Tyr Arg Arg Leu
 275 280 285
 Val Glu Gly Leu Arg Glu Ala Ser Ala Ala Arg Glu Thr Asp Ala His
 290 295 300
 Leu Ala Asn Pro Val Leu Pro Asp Glu Val Leu Gln Glu Ala Val Pro
 305 310 315 320
 Gly Ser Ile Arg Thr Ala Glu His Phe Leu Gly Phe Leu Arg Arg Leu
 325 330 335
 Leu Glu Tyr Val Lys Trp Arg Leu Arg Val Gln His Val Val Gln Glu
 340 345 350
 Ser Pro Pro Ala Phe Leu Ser Gly Leu Ala Gln Arg Val Cys Ile Gln
 355 360 365
 Arg Lys Pro Leu Arg Phe Cys Ala Glu Arg Leu Arg Ser Leu Leu His
 370 375 380
 Thr Leu Glu Ile Thr Asp Leu Ala Asp Phe Ser Pro Leu Thr Leu Leu
 385 390 395 400
 Ala Asn Phe Ala Thr Leu Val Ser Thr Tyr Ala Lys Gly Phe Thr Ile
 405 410 415

Ile Ile Glu Pro Phe Asp Asp Arg Thr Pro Thr Ile Ala Asn Pro Ile
 420 425 430

Leu His Phe Ser Cys Met Asp Ala Ser Leu Ala Ile Lys Pro Val Phe
 435 440 445

Glu Arg Phe Gln Ser Val Ile Ile Thr Ser Gly Thr Leu Ser Pro Leu
 450 455 460

Asp Ile Tyr Pro Lys Ile Leu Asp Phe His Pro Val Thr Met Ala Thr
 465 470 475 480

Phe Thr Met Thr Leu Ala Arg Val Cys Leu Cys Pro Met Ile Ile Gly
 485 490 495

Arg Gly Asn Asp Gln Val Ala Ile Ser Ser Lys Phe Glu Thr Arg Glu
 500 505 510

Asp Ile Ala Val Ile Arg Asn Tyr Gly Asn Leu Leu Leu Glu Met Ser
 515 520 525

Ala Val Val Pro Asp Gly Ile Val Ala Phe Phe Thr Ser Tyr Gln Tyr
 530 535 540

Met Glu Ser Thr Val Ala Ser Trp Tyr Glu Gln Gly Ile Leu Glu Asn
 545 550 555 560

Ile Gln Arg Asn Lys Leu Leu Phe Ile Glu Thr Gln Asp Gly Ala Glu
 565 570 575

Thr Ser Val Ala Leu Glu Lys Tyr Gln Glu Ala Cys Glu Asn Gly Arg
 580 585 590

Gly Ala Ile Leu Leu Ser Val Ala Arg Gly Lys Val Ser Glu Gly Ile
 595 600 605

Asp Phe Val His His Tyr Gly Arg Ala Val Ile Met Phe Gly Val Pro
 610 615 620

Tyr Val Tyr Thr Gln Ser Arg Ile Leu Lys Ala Arg Leu Glu Tyr Leu
625 630 635 640

Arg Asp Gln Phe Gln Ile Arg Glu Asn Asp Phe Leu Thr Phe Asp Ala
645 650 655

Met Arg His Ala Ala Gln Cys Val Gly Arg Ala Ile Arg Gly Lys Thr
660 665 670

Asp Tyr Gly Leu Met Val Phe Ala Asp Lys Arg Phe Ala Arg Gly Asp
675 680 685

Lys Arg Gly Lys Leu Pro Arg Trp Ile Gln Glu His Leu Thr Asp Ala
690 695 700

Asn Leu Asn Leu Thr Val Asp Glu Gly Val Gln Val Ala Lys Tyr Phe
705 710 715 720

Leu Arg Gln Met Ala Gln Pro Phe His Arg Glu Asp Gln Leu Gly Leu
725 730 735

Ser Leu Leu Ser Leu Glu Gln Leu Glu Ser Glu Glu Thr Leu Lys Arg
740 745 750

Ile Glu Gln Ile Ala Gln Gln Leu
755 760

5 <210> 23
<211> 6765
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 23
agagcttcca tggagtcagg gcagccggct cgacggattg ccatggcgcc gctgctggag 60
tacgagcgac agctggtgct ggaactgctc gacactgacg ggctagtagt gtgcgcccgc 120
gggctcggcg cggaccggct cctctaccac tttctccagc tgcactgcca cccagcctgc 180
ctggtgctgg tgctcaacac gcagccggcc gaggaggagt attttatcaa tcagctgaag 240
10 atagaaggag ttgaacacct ccctcgccgt gtaacaaatg aaatcacaag caacagtcgc 300

tatgaagttt acacacaagg tgggtgttata tttgcgacaa gtaggatact tgtggttgac	360
ttcttgactg atagaatacc ttcagattta attactggca tcttggtgta tagagcccac	420
agaataatcg agtcttgtca agaagcattc atcttgccg tctttcgcca gaaaaacaaa	480
cgtgggtttta ttaaagcttt cacagacaat gctgttgcc ttgatactgg tttttgtcat	540
gtggaaaagag tgatgagaaa tctttttgtg aggaaactgt atctgtggcc aaggttccat	600
gtagcagtaa actcattttt agaacagcac aaacctgaag ttgtagaaat ccatgtttct	660
atgacaccta ccatgcttgc tatacagact gctatactgg acattttaaa tgcattgtcta	720
aaggaactaa aatgccataa cccatcgctt gaagtggag atttatcttt agaaaatgct	780
attggaaaaac cttttgacaa gacaatccgc cattatctgg atcctttgtg gcaccagctt	840
ggagccaaga ctaaactcctt agttcaggat ttgaagatat tacgaacttt gctgcagtat	900
ctctctcagt atgattgtgt cacatttctt aatcttctgg aatctctgag agcaacggaa	960
aaagcttttg gtcagaattc aggttggtctg tttcttgact ccagcacctc gatgtttata	1020
aatgctcgag caagggttta tcatcttcca gatgccaaaa tgagtaaaaa agaaaaata	1080
tctgaaaaaa tggaaattaa agaaggggaa gaaacaaaaa aggaactggt cctagaaagc	1140
aacccaaagt gggaggcact gactgaagta ttaaaagaaa ttgaggcaga aaataaggag	1200
agtgaagctc ttggtggtcc aggtcaagta ctgatttgtg caagtgatga ccgaacatgt	1260
tcccagctga gagactatat cactcttga gaggaggcct tcttattgag gctctacagg	1320
aaaacctttg agaaggatag caaagctgaa gaagtctgga tgaaatttag gaaggaagac	1380
agttcaaaga gaattaggaa atctcacaaa agacctaaag acccccaaaa caaagaacgg	1440
gcttctacca aagaaagaac cctcaaaaag aaaaaacgga agttgacctt aactcaaatg	1500
gtaggaaaaac ctgaagaact ggaagaggaa ggagatgtcg aggaaggata tcgtcgagaa	1560
ataagcagta gccagaaaag ctgcccggaa gaaattaagc atgaagaatt tgatgtaa	1620
ttgtcatcgg atgctgcttt cggaatcctg aaagaacccc tcaactatcat ccatccgctt	1680
ctgggttgca gcgacccta tgctctgaca aggttactac atgaagtgga gccaagatac	1740
gtgggttcttt atgacgcaga gctaaccttt gttcggcagc ttgaaattta cagggcgagt	1800
aggcctggga aacctctgag gggtttacttt cttatatacg gaggttcaac tgaggaacaa	1860

cgctatctca ctgctttgcg gaaagaaaag gaagcttttg aaaaactcat aagggaaaaa	1920
gcaagcatgg ttgtccctga agaaagagaa ggcagagatg aaacaaactt agacctagta	1980
agaggcacag catctgcaga tgtttccact gacactcgga aagccggtgg ccaggaacag	2040
aatggtacac agcaaagcat agttgtggat atgcgtgaat ttcgaagtga gcttccatct	2100
ctgatccatc gtcggggcat tgacattgaa cccgtgactt tagaggttgg agattacatc	2160
ctcactccag aaatgtgcgt ggagcgcaag agtatcagtg atttaatcgg ctctttaaat	2220
aacggccgcc tctacagcca gtgcatctcc atgtcccgt actacaagcg tcccgtgctt	2280
ctgattgagt ttgaccctag caagcctttc tctctcactt cccgaggtgc cttgtttcag	2340
gagatctcca gcaatgacat tagttccaaa ctactcttc ttacacttca cttccccaga	2400
ctacggattc tctggtgccc ctctcctcat gcaacggcgg agttgtttga ggagctgaaa	2460
caaagcaagc cacagcctga tgccggcgaca gcactggcca ttacagcaga ttctgaaacc	2520
cttccccgagt cagagaagta taatcctggg cccaagact tcttgttaaa aatgccaggg	2580
gtgaatgcc aaaaactgcc ctctttgatg caccacgtta agaacatcgc agaattagca	2640
gccctgtcac aagacgagct cagcagatatt ctgggggaatg ctgcaaatgc caaacagctt	2700
tatgatttca ttcacacctc ttttgcagaa gtcgtatcaa aaggaaaagg gaaaaagtga	2760
acagtgatgg ctgttttctt atcccatgcc tgtacttttc agcggctcct tgccagacat	2820
cataggtcat tattaattat tggtttgcta tttcattctt ttccaatgct cttaatgatt	2880
gtacgggtgga ccagaagcca ggattcctct ctgaactctg cagttaggca tcacttgaac	2940
ttgcctgtgc ctgctctttt tcctccctgc accgtctatg ccgggccttag catgtttctt	3000
tttaaatgag gtttgtcagg atcaggtaaa gttcctacaa gtgattacag aaggtagaaa	3060
ctttacctga tcctaacaga tctcatttag aaaggaatat gctaagcctg gcatggacgg	3120
tgcaggagg gaaaagagca ggcacaagaa agctaccatt tttaacagtc cttgttatct	3180
agtgcaacat aaataacagt cttaattgca cttataccca tgtcctgtgg ctctccaaat	3240
ctggtctttg ctgttggtgc tgctggacgc ttgaactgat gtttgtgtag gaaatcatgt	3300
tctgaccctt tgtctacaaa ggagccttct ggaacactga gaagaaacat ctctttgcca	3360
ttcctgacca gttctctcta ccacattttc ttcagctcca tacttctgcc tgtctgctct	3420

aaggaaat	catggagcct	tcctactact	aattcaagac	agtctcctca	aaaactgggt	3480
gactagtctt	ctaattgaccc	taacatatgt	agcatatact	ataatttcat	tggtccaaat	3540
tagtatTTTT	aaagcaaaat	gaattacctg	tttgcaaaag	ttaatgatga	aggagctctt	3600
agaattctca	atTTTTgcac	atattcagtc	tcctaatact	agagatccct	aagtccagct	3660
ggctagttac	agagtttttt	cagacttcct	cgtttctcag	ctcttatatc	ctaagacacc	3720
agcatcatat	cctctagaaa	tacaacctaa	ttggcagtga	gccgagatcg	caccactgca	3780
cccctgcctg	ggcgacagag	tgagactttg	tctctattac	aaaaagaaaa	gaaaagaaat	3840
acaacctaa	ctcacctgcc	tgtgattcct	catttctcac	catcctgtgc	cagggtggct	3900
acttctctct	gtgaggactc	aaatacaagc	caatgagtgg	cccactaagc	ttttaagatt	3960
tgattttcct	gccttgagat	aaaaaggagt	gtaggtaaat	gaaagatcaa	tgtatggaat	4020
atataaaaa	acgaaagaaa	tatatacggt	taaaaatcca	taaagaaaaa	aatctcattc	4080
taaacctgat	taagtTggct	ttttacgtaa	gtgtacaaat	aggatattca	cagcatcttt	4140
gtgcagtttt	taaactttta	tatttaaaca	ttattaagtt	ggcttttggt	cacatgttga	4200
gtaatgggta	gtaaattttc	tacctcagga	gctgatatag	acatcagttc	tgctagccat	4260
atcacatatt	ttaatgtttc	atcaacatca	gctgtttttt	tgtttgctac	actatttgaa	4320
ctaatagaca	gtggatcatg	taacacaaaa	ttgtcttcaa	ctttaacaaa	attgtcattg	4380
ttattttttt	ttgagacaga	gtctccctct	gttgcccagg	ctggagtgca	gtggcgcaat	4440
ctcggctcac	tgcaacctcg	cctgctgggt	tcaagcagtt	ctcccacctc	agcctcccaa	4500
gtagctggga	ttataggtgt	gcaccaccag	accgggctaa	tttttgattt	tttagtagag	4560
acgggggttc	accatgttgg	ccaggctggg	ctcaaactac	tgacctcagg	tgatccaccc	4620
accttggcct	cccaaagtgc	tgagataaca	ggcgtgagcc	accgcaccca	cccaacaaaa	4680
ttatttttaa	ctgtcgtttc	tgaactgaac	ctctcacatt	ggcatcttga	tttattggta	4740
cttaacagta	tatatggatt	ttgaactcta	cacaagggtg	taaccagaat	gaattgaggg	4800
gtatcaagaa	ccagattggg	tacagtagaa	ctctgtaaga	tgatgtggag	agtaaggaaa	4860
aggagaagaa	ataaaaaatta	gtttaagatg	gaataaagat	ttgggctgct	aattttttcc	4920
caggattcaa	aatatacccg	ctagaatgga	aaacaaaaat	ttgaatgatt	acaacattat	4980

cgttaacatt caatthttgta thttattgttt tattgaatat agttcagagt atattaaaat 5040
 agacctacca cttcaaata gaatagtattat tataatgtct cttcacccta ttctagcact 5100
 tctgcttgca gtatgtggtt tctattttttt tctctttgta taattccact tgcttttaat 5160
 tgttgtttca ttatataaaa ggaacatctt cccatagcat attctatgaa aggggtttca 5220
 ttccaagttg agttttcaaa aaaaaggctt tcttaaagct accattttca accgtccttg 5280
 ttatctagta caacataaat aacagtctta aaaattgcac taataccagt gccccctgg 5340
 ctctccaaat ctgttctttg ctcttgtatc tgctggacgc ttgaagacag gtgcactgtc 5400
 tcgtatgtat ttgaattatg aacagtaatt tctaataaat tctaaaatgg tcattgtaag 5460
 tgaaagcctc tcgctaccac ttctcttcc aactacataa atataattca atgtatttcc 5520
 agttttggaa agttttcaat acatacatca agtgtttact tagattttta taaaaatttt 5580
 ttttacaatc taataatctt tggtaaagga actagagatg catgcagttg caaaattaat 5640
 gtattttattt tccagcataa ttttattaac ttcacttttt ttctctctag taaatatcca 5700
 gtgtacttat gaactcatgt ttggctcttt taaaaccttt tctaaaagct agatcagcat 5760
 ttttctattt tacaagtttt ttgtataaaa aggtgaacat atgagatatt gtgagaaatc 5820
 attttaagtt tcatttaaat catggtgcct cttttgatac tttcttaaaa ttgtgcaaga 5880
 agaaatcatt tttagtagtg gtcataaata ttatcctttt ggtagtaagc tattactaat 5940
 tcagcctgaa gtcggtaga caatatgtct acatgtgttt gagtacatcc tggatacagt 6000
 ttcccagctc atgagggact gaaaatagtc ttattcatca acccactagg atgtgaaggg 6060
 ttaagtctag atttggtcgc attgaaaccc cacaatatag aattaataaa tggccttcag 6120
 taggaaaacc tacactaaag caaatccgaa gaagtggggc aggggggaaag aggcattact 6180
 ggtctttcct tttgttttgc aagcataatt tgattttcct ttggctcaga aaactcattt 6240
 ggggaaattc tcttttgtgt tcagttaaac ctagaaaggt cctcttgaaa aaccaacatt 6300
 ttaggaaagt tcttttttca ggatggagta tattaaaatt aagccaggct ttgacgtgaa 6360
 ttatcacttt tctttattat tttgttttct attttggttt atagctattt ctggttcagt 6420
 tctgaacttc agcacttaat catccttatc aaccaggctt ttggtagcct aaaccgctat 6480
 gctgttgttt ttttaattta aagatgtata agccaaaatt tggatgggag tgagacataa 6540

ctgatttata tgaatttttaa cagagtttga tttgtgtgtg ttttaataaaa tatatatatta 6600
 ttcagtactt tcctcagtat tttatgggca aagtaaaaaat aacaatgcat agtgaaaggg 6660
 catatattac cagcagtaat aattcaaaaat cctgaaaatg tttcattttt tttgtttttg 6720
 ttatgcagaa taaacaaggc agaaatgctc tttgaaccac taaaa 6765

5 <210> 24
 <211> 916
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 24
 Met Glu Ser Gly Gln Pro Ala Arg Arg Ile Ala Met Ala Pro Leu Leu
 1 5 10 15
 Glu Tyr Glu Arg Gln Leu Val Leu Glu Leu Leu Asp Thr Asp Gly Leu
 20 25 30
 Val Val Cys Ala Arg Gly Leu Gly Ala Asp Arg Leu Leu Tyr His Phe
 35 40 45
 Leu Gln Leu His Cys His Pro Ala Cys Leu Val Leu Val Leu Asn Thr
 50 55 60
 Gln Pro Ala Glu Glu Glu Tyr Phe Ile Asn Gln Leu Lys Ile Glu Gly
 65 70 75 80
 Val Glu His Leu Pro Arg Arg Val Thr Asn Glu Ile Thr Ser Asn Ser
 85 90 95
 Arg Tyr Glu Val Tyr Thr Gln Gly Gly Val Ile Phe Ala Thr Ser Arg
 100 105 110
 Ile Leu Val Val Asp Phe Leu Thr Asp Arg Ile Pro Ser Asp Leu Ile
 115 120 125
 Thr Gly Ile Leu Val Tyr Arg Ala His Arg Ile Ile Glu Ser Cys Gln
 130 135 140
 Glu Ala Phe Ile Leu Arg Leu Phe Arg Gln Lys Asn Lys Arg Gly Phe
 145 150 155 160
 Ile Lys Ala Phe Thr Asp Asn Ala Val Ala Phe Asp Thr Gly Phe Cys
 165 170 175
 His Val Glu Arg Val Met Arg Asn Leu Phe Val Arg Lys Leu Tyr Leu
 180 185 190
 Trp Pro Arg Phe His Val Ala Val Asn Ser Phe Leu Glu Gln His Lys
 195 200 205

10

ES 3 010 129 T3

Pro Glu Val Val Glu Ile His Val Ser Met Thr Pro Thr Met Leu Ala
210 215 220

Ile Gln Thr Ala Ile Leu Asp Ile Leu Asn Ala Cys Leu Lys Glu Leu
225 230 235 240

Lys Cys His Asn Pro Ser Leu Glu Val Glu Asp Leu Ser Leu Glu Asn
245 250 255

Ala Ile Gly Lys Pro Phe Asp Lys Thr Ile Arg His Tyr Leu Asp Pro
260 265 270

Leu Trp His Gln Leu Gly Ala Lys Thr Lys Ser Leu Val Gln Asp Leu
275 280 285

Lys Ile Leu Arg Thr Leu Leu Gln Tyr Leu Ser Gln Tyr Asp Cys Val
290 295 300

Thr Phe Leu Asn Leu Leu Glu Ser Leu Arg Ala Thr Glu Lys Ala Phe
305 310 315 320

Gly Gln Asn Ser Gly Trp Leu Phe Leu Asp Ser Ser Thr Ser Met Phe
325 330 335

Ile Asn Ala Arg Ala Arg Val Tyr His Leu Pro Asp Ala Lys Met Ser
340 345 350

Lys Lys Glu Lys Ile Ser Glu Lys Met Glu Ile Lys Glu Gly Glu Glu
355 360 365

Thr Lys Lys Glu Leu Val Leu Glu Ser Asn Pro Lys Trp Glu Ala Leu
370 375 380

Thr Glu Val Leu Lys Glu Ile Glu Ala Glu Asn Lys Glu Ser Glu Ala
385 390 395 400

Leu Gly Gly Pro Gly Gln Val Leu Ile Cys Ala Ser Asp Asp Arg Thr
405 410 415

ES 3 010 129 T3

Cys Ser Gln Leu Arg Asp Tyr Ile Thr Leu Gly Ala Glu Ala Phe Leu
420 425 430

Leu Arg Leu Tyr Arg Lys Thr Phe Glu Lys Asp Ser Lys Ala Glu Glu
435 440 445

Val Trp Met Lys Phe Arg Lys Glu Asp Ser Ser Lys Arg Ile Arg Lys
450 455 460

Ser His Lys Arg Pro Lys Asp Pro Gln Asn Lys Glu Arg Ala Ser Thr
465 470 475 480

Lys Glu Arg Thr Leu Lys Lys Lys Lys Arg Lys Leu Thr Leu Thr Gln
485 490 495

Met Val Gly Lys Pro Glu Glu Leu Glu Glu Glu Gly Asp Val Glu Glu
500 505 510

Gly Tyr Arg Arg Glu Ile Ser Ser Ser Pro Glu Ser Cys Pro Glu Glu
515 520 525

Ile Lys His Glu Glu Phe Asp Val Asn Leu Ser Ser Asp Ala Ala Phe
530 535 540

Gly Ile Leu Lys Glu Pro Leu Thr Ile Ile His Pro Leu Leu Gly Cys
545 550 555 560

Ser Asp Pro Tyr Ala Leu Thr Arg Val Leu His Glu Val Glu Pro Arg
565 570 575

Tyr Val Val Leu Tyr Asp Ala Glu Leu Thr Phe Val Arg Gln Leu Glu
580 585 590

Ile Tyr Arg Ala Ser Arg Pro Gly Lys Pro Leu Arg Val Tyr Phe Leu
595 600 605

Ile Tyr Gly Gly Ser Thr Glu Glu Gln Arg Tyr Leu Thr Ala Leu Arg
610 615 620

ES 3 010 129 T3

Lys Glu Lys Glu Ala Phe Glu Lys Leu Ile Arg Glu Lys Ala Ser Met
625 630 635 640

Val Val Pro Glu Glu Arg Glu Gly Arg Asp Glu Thr Asn Leu Asp Leu
645 650 655

Val Arg Gly Thr Ala Ser Ala Asp Val Ser Thr Asp Thr Arg Lys Ala
660 665 670

Gly Gly Gln Glu Gln Asn Gly Thr Gln Gln Ser Ile Val Val Asp Met
675 680 685

Arg Glu Phe Arg Ser Glu Leu Pro Ser Leu Ile His Arg Arg Gly Ile
690 695 700

Asp Ile Glu Pro Val Thr Leu Glu Val Gly Asp Tyr Ile Leu Thr Pro
705 710 715 720

Glu Met Cys Val Glu Arg Lys Ser Ile Ser Asp Leu Ile Gly Ser Leu
725 730 735

Asn Asn Gly Arg Leu Tyr Ser Gln Cys Ile Ser Met Ser Arg Tyr Tyr
740 745 750

Lys Arg Pro Val Leu Leu Ile Glu Phe Asp Pro Ser Lys Pro Phe Ser
755 760 765

Leu Thr Ser Arg Gly Ala Leu Phe Gln Glu Ile Ser Ser Asn Asp Ile
770 775 780

Ser Ser Lys Leu Thr Leu Leu Thr Leu His Phe Pro Arg Leu Arg Ile
785 790 795 800

Leu Trp Cys Pro Ser Pro His Ala Thr Ala Glu Leu Phe Glu Glu Leu
805 810 815

Lys Gln Ser Lys Pro Gln Pro Asp Ala Ala Thr Ala Leu Ala Ile Thr
820 825 830

Ala Asp Ser Glu Thr Leu Pro Glu Ser Glu Lys Tyr Asn Pro Gly Pro
835 840 845

Gln Asp Phe Leu Leu Lys Met Pro Gly Val Asn Ala Lys Asn Cys Arg
850 855 860

Ser Leu Met His His Val Lys Asn Ile Ala Glu Leu Ala Ala Leu Ser
865 870 875 880

Gln Asp Glu Leu Thr Ser Ile Leu Gly Asn Ala Ala Asn Ala Lys Gln
885 890 895

Leu Tyr Asp Phe Ile His Thr Ser Phe Ala Glu Val Val Ser Lys Gly
900 905 910

Lys Gly Lys Lys
915

5 <210> 25
<211> 4091
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 25
atttttcatg ggtttgcgga cccaccagcg aaggcgggag gtgtcgcagg gacatcttct 60
ggctgtttcc gtcgcctgcg tggcccttgc accccgggtct tccattagcg gcgcagacgt 120
ttgggcctaa gcgctgggcg aggcgaggcc ctgccccctcc ccgccaacgg ccattctctg 180
gacctgtctt tcttccggga ggcggtgaca gctgctgaga cgtgttgcag ccagagtctc 240
tccgctttta tgcgctccca ttagtgccgt cccccactgg aaaaccgtgg cttctgtatt 300
atltgccatc tttgttgtgt aggagcaggg agggcttcct cccgggggtcc taggcggcgg 360
tgcagtccgt cgtagaagaa ttagagtaga agttgtcggg gtccgctctt aggacgcagc 420
cgccatcatg gggtccaggg gctctggaag ctgctggagt gctccgggcg gcaggtcagc 480
cccgaagcgc tggaaggga gatcctggct gttgatatta gcatttggtt aaaccaagca 540
10 cttaaaggag tccgggatcg ccatgggaac tcaatagaaa atcctcatct tctcactttg 600

tttcatcggc tctgcaaact cttatititit cgaattcgtc ctatitititgt gtttgatggg	660
gatgctccac tattgaagaa acagactttg gtgaagagaa ggcagagaaa ggacttagcg	720
tccagtgact ccaggaaaac gacagagaag cttctgaaaa catttttgaa aagacaagcc	780
atcaaaaactg ccttcagaag caaaagagat gaagcactac ccagtcttac ccaagttcga	840
agagaaaaacg acctctatgt ttgctctct ttacaagagg aagaaaaaca cagttcagaa	900
gaggaagatg aaaaagaatg gcaagaaaga atgaatcaaa aacaagcatt acaggaagag	960
ttctttcata atcctcaagc gatagatatt gagtctgagg acttcagcag cctgccccct	1020
gaagtaaagc atgaaatctt gactgatatg aaagagttca ccaagcgcag aagaacatta	1080
tttgaagcaa tgccagagga gtctgatgac ttttcacagt accaactcaa aggcttgctt	1140
aaaaagaact atctgaacca gcatatagaa catgtccaaa aggaaatgaa tcagcaacat	1200
tcaggacaca tccgaaggca gtatgaagat gaagggggct ttctgaagga ggtagagtca	1260
aggagagtgg tctctgaaga cacttcacat tacatcttga taaaagggtat tcaagctaag	1320
acagttgcag aagtggattc agagtctctt ccttcttcca gcaaaatgca cggcatgtct	1380
tttgacgtga agtcatctcc atgtgaaaaa ctgaagacag agaaagagcc tgatgctacc	1440
cctccttctc caagaacttt actagctatg caagctgccc tgctgggaag tagctcagaa	1500
gaggagctgg agagtgaaaa tcgaaggcag gcccgtagga ggaacgcacc tgctgctgta	1560
gacgaaggct ccatatcacc ccggactctt tcagccatta agagagctct tgacgatgac	1620
gaagatgtaa aagtgtgtgc tggggatgat gtgcagacgg gagggccagg agcagaagaa	1680
atgcgtataa acagctccac cgagaacagt gatgaaggac ttaaagttag agatggaaaa	1740
ggaataccgt ttactgcaac acttgctgca tctagtgtga actctgcaga ggagcacgta	1800
gccagcacta atgaggggag agagcccaca gactcagttc caaaagaaca aatgtcactt	1860
gttcacgtgg ggactgaagc ctttccgata agtgatgagt ctatgattaa ggacagaaaa	1920
gatcggctgc ctctggagag tgcagtgggt agacatagtg acgcacctgg gctcccgaat	1980
ggaagggaac tgacaccggc atctccaact tgtacaaatt ctgtgtcaaa gaatgaaaca	2040
catgctgaag tgcttgagca gcagaacgaa ctttgcccat atgagagtaa attcgattct	2100
tctcttcttt caagtgatga tgaaacaaaa tgtaaaccga attctgcttc tgaagtcatt	2160

ggccctgtca gtttgcaaga aacaagtagc atagtaagtg tcccttcaga ggcagtagat 2220
 aatgtggaaa atgtggtgtc atttaatgct aaagagcatg agaattttct ggaaaccatc 2280
 caagaacagc agaccactga atctgcaggc caggatttaa tttccattcc aaaggccgtg 2340
 gaaccaatgg aaattgactc ggaagaaagt gaatctgatg gaagtttcat tgaagtgcaa 2400
 agtgtgatta gtgatgagga acttcaagca gaattccctg aaacttccaa acctccctca 2460
 gaacaaggcg aagaggaact ggtaggaact agggagggag aagccccctg tgagtccgag 2520
 agcctcctga gggacaactc tgagagggac gacgtggatg gtgagccaca ggaagctgag 2580
 aaagatgcgg aagattcgct ccatgaatgg caagatatta atttggagga gttggaaact 2640
 ctggagagca acctcttagc acagcagaat tctactgaaag ctcaaaaaca gcagcaagaa 2700
 cggatcgctg ctactgtcac cggacagatg ttcctggaaa gccaggaact cctgcgcctg 2760
 ttcggcattc cctacatcca ggctcccatg gaagcagagg cgcagtgcgc catcctggac 2820
 ctgactgatc agacttccgg aaccatcact gatgacagtg atatctggct gtttggagcg 2880
 cggcatgtct atagaaactt ttttaataaa aacaagtttg tagaatatta tcaatatgtg 2940
 gactttcaca atcaattggg attggaccgg aataagttaa taaatttggc ttatttgctt 3000
 ggaagtgatt ataccgaagg aataccaact gtgggttgtg taaccgccat ggaaattctc 3060
 aatgaattcc ctgggcatgg cctggaacct ctctaaaaat tctcagaatg gtggcatgaa 3120
 gctcaaaaaa atccaaagat aagacctaat cctcatgaca ccaaagtga aaaaaatta 3180
 cggacattgc aactcacccc tggctttcct aaccagctg ttgccgaggc ctacctcaaa 3240
 cccgtggtgg atgactcgaa gggatccttt ctgtggggga aacctgatct cgacaaaatt 3300
 agagaatttt gtcagcggtg tttcggctgg aacagaacga agacagatga atctctgttt 3360
 cctgtattaa agcaactcga tgcccagcag acacagctcc gaattgattc cttctttaga 3420
 ttagcacaac aggagaaaga agatgctaaa cgtattaaga gccagagact aaacagagct 3480
 gtgacatgta tgctaaggaa agagaaagaa gcagcagcca gcgaaataga agcagtttct 3540
 gttgccatgg agaaagaatt tgagctactt gataaggcaa aacgaaaaac ccagaagaga 3600
 ggcataacaa ataccttaga agagtcatca agcctgaaaa gaaagaggct ttcagattct 3660
 aaacgaaaga atacatgcgg tggatttttg ggggagacct gcctctcaga atcatctgat 3720

ES 3 010 129 T3

```

ggatcttcaa gtgaagatgc tgaaagttca tctttaatga atgtacaaag gagaacagct 3780
gcgaaagagc caaaaaccag tgcttcagat tcgcagaact cagtgaagga agctcccggtg 3840
aagaatggag gtgcgaccac cagcagctct agtgatagtg atgacgatgg agggaaagag 3900
aagatgggtcc tcgtgaccgc cagatctgtg tttgggaaga aaagaaggaa actaagacgt 3960
gcgagggggaa gaaaaaggaa aacctaatata aaaaatatgt atcctctata attagttatg 4020
acagccatgt gtaatgaatt tgtcgcaaag acgtaataaa attaaactggt ggcacgggtct 4080
ttgtaaaaaa a 4091

```

```

<210> 26
<211> 1186
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 26

```

```

Met Gly Val Gln Gly Leu Trp Lys Leu Leu Glu Cys Ser Gly Arg Gln
1          5          10          15

```

```

Val Ser Pro Glu Ala Leu Glu Gly Lys Ile Leu Ala Val Asp Ile Ser
20          25          30

```

```

Ile Trp Leu Asn Gln Ala Leu Lys Gly Val Arg Asp Arg His Gly Asn
35          40          45

```

```

Ser Ile Glu Asn Pro His Leu Leu Thr Leu Phe His Arg Leu Cys Lys
50          55          60

```

```

Leu Leu Phe Phe Arg Ile Arg Pro Ile Phe Val Phe Asp Gly Asp Ala
65          70          75          80

```

```

Pro Leu Leu Lys Lys Gln Thr Leu Val Lys Arg Arg Gln Arg Lys Asp
85          90          95

```

```

Leu Ala Ser Ser Asp Ser Arg Lys Thr Thr Glu Lys Leu Leu Lys Thr
100         105         110

```

```

Phe Leu Lys Arg Gln Ala Ile Lys Thr Ala Phe Arg Ser Lys Arg Asp
115         120         125

```

ES 3 010 129 T3

Glu Ala Leu Pro Ser Leu Thr Gln Val Arg Arg Glu Asn Asp Leu Tyr
130 135 140

Val Leu Pro Pro Leu Gln Glu Glu Glu Lys His Ser Ser Glu Glu Glu
145 150 155 160

Asp Glu Lys Glu Trp Gln Glu Arg Met Asn Gln Lys Gln Ala Leu Gln
165 170 175

Glu Glu Phe Phe His Asn Pro Gln Ala Ile Asp Ile Glu Ser Glu Asp
180 185 190

Phe Ser Ser Leu Pro Pro Glu Val Lys His Glu Ile Leu Thr Asp Met
195 200 205

Lys Glu Phe Thr Lys Arg Arg Arg Thr Leu Phe Glu Ala Met Pro Glu
210 215 220

Glu Ser Asp Asp Phe Ser Gln Tyr Gln Leu Lys Gly Leu Leu Lys Lys
225 230 235 240

Asn Tyr Leu Asn Gln His Ile Glu His Val Gln Lys Glu Met Asn Gln
245 250 255

Gln His Ser Gly His Ile Arg Arg Gln Tyr Glu Asp Glu Gly Gly Phe
260 265 270

Leu Lys Glu Val Glu Ser Arg Arg Val Val Ser Glu Asp Thr Ser His
275 280 285

Tyr Ile Leu Ile Lys Gly Ile Gln Ala Lys Thr Val Ala Glu Val Asp
290 295 300

Ser Glu Ser Leu Pro Ser Ser Ser Lys Met His Gly Met Ser Phe Asp
305 310 315 320

Val Lys Ser Ser Pro Cys Glu Lys Leu Lys Thr Glu Lys Glu Pro Asp
325 330 335

ES 3 010 129 T3

Ala Thr Pro Pro Ser Pro Arg Thr Leu Leu Ala Met Gln Ala Ala Leu
340 345 350

Leu Gly Ser Ser Ser Glu Glu Glu Leu Glu Ser Glu Asn Arg Arg Gln
355 360 365

Ala Arg Gly Arg Asn Ala Pro Ala Ala Val Asp Glu Gly Ser Ile Ser
370 375 380

Pro Arg Thr Leu Ser Ala Ile Lys Arg Ala Leu Asp Asp Asp Glu Asp
385 390 395 400

Val Lys Val Cys Ala Gly Asp Asp Val Gln Thr Gly Gly Pro Gly Ala
405 410 415

Glu Glu Met Arg Ile Asn Ser Ser Thr Glu Asn Ser Asp Glu Gly Leu
420 425 430

Lys Val Arg Asp Gly Lys Gly Ile Pro Phe Thr Ala Thr Leu Ala Ser
435 440 445

Ser Ser Val Asn Ser Ala Glu Glu His Val Ala Ser Thr Asn Glu Gly
450 455 460

Arg Glu Pro Thr Asp Ser Val Pro Lys Glu Gln Met Ser Leu Val His
465 470 475 480

Val Gly Thr Glu Ala Phe Pro Ile Ser Asp Glu Ser Met Ile Lys Asp
485 490 495

Arg Lys Asp Arg Leu Pro Leu Glu Ser Ala Val Val Arg His Ser Asp
500 505 510

Ala Pro Gly Leu Pro Asn Gly Arg Glu Leu Thr Pro Ala Ser Pro Thr
515 520 525

Cys Thr Asn Ser Val Ser Lys Asn Glu Thr His Ala Glu Val Leu Glu
530 535 540

ES 3 010 129 T3

Gln Gln Asn Glu Leu Cys Pro Tyr Glu Ser Lys Phe Asp Ser Ser Leu
545 550 555 560

Leu Ser Ser Asp Asp Glu Thr Lys Cys Lys Pro Asn Ser Ala Ser Glu
565 570 575

Val Ile Gly Pro Val Ser Leu Gln Glu Thr Ser Ser Ile Val Ser Val
580 585 590

Pro Ser Glu Ala Val Asp Asn Val Glu Asn Val Val Ser Phe Asn Ala
595 600 605

Lys Glu His Glu Asn Phe Leu Glu Thr Ile Gln Glu Gln Gln Thr Thr
610 615 620

Glu Ser Ala Gly Gln Asp Leu Ile Ser Ile Pro Lys Ala Val Glu Pro
625 630 635 640

Met Glu Ile Asp Ser Glu Glu Ser Glu Ser Asp Gly Ser Phe Ile Glu
645 650 655

Val Gln Ser Val Ile Ser Asp Glu Glu Leu Gln Ala Glu Phe Pro Glu
660 665 670

Thr Ser Lys Pro Pro Ser Glu Gln Gly Glu Glu Glu Leu Val Gly Thr
675 680 685

Arg Glu Gly Glu Ala Pro Ala Glu Ser Glu Ser Leu Leu Arg Asp Asn
690 695 700

Ser Glu Arg Asp Asp Val Asp Gly Glu Pro Gln Glu Ala Glu Lys Asp
705 710 715 720

Ala Glu Asp Ser Leu His Glu Trp Gln Asp Ile Asn Leu Glu Glu Leu
725 730 735

Glu Thr Leu Glu Ser Asn Leu Leu Ala Gln Gln Asn Ser Leu Lys Ala
740 745 750

ES 3 010 129 T3

Gln Lys Gln Gln Gln Glu Arg Ile Ala Ala Thr Val Thr Gly Gln Met
755 760 765

Phe Leu Glu Ser Gln Glu Leu Leu Arg Leu Phe Gly Ile Pro Tyr Ile
770 775 780

Gln Ala Pro Met Glu Ala Glu Ala Gln Cys Ala Ile Leu Asp Leu Thr
785 790 795 800

Asp Gln Thr Ser Gly Thr Ile Thr Asp Asp Ser Asp Ile Trp Leu Phe
805 810 815

Gly Ala Arg His Val Tyr Arg Asn Phe Phe Asn Lys Asn Lys Phe Val
820 825 830

Glu Tyr Tyr Gln Tyr Val Asp Phe His Asn Gln Leu Gly Leu Asp Arg
835 840 845

Asn Lys Leu Ile Asn Leu Ala Tyr Leu Leu Gly Ser Asp Tyr Thr Glu
850 855 860

Gly Ile Pro Thr Val Gly Cys Val Thr Ala Met Glu Ile Leu Asn Glu
865 870 875 880

Phe Pro Gly His Gly Leu Glu Pro Leu Leu Lys Phe Ser Glu Trp Trp
885 890 895

His Glu Ala Gln Lys Asn Pro Lys Ile Arg Pro Asn Pro His Asp Thr
900 905 910

Lys Val Lys Lys Lys Leu Arg Thr Leu Gln Leu Thr Pro Gly Phe Pro
915 920 925

Asn Pro Ala Val Ala Glu Ala Tyr Leu Lys Pro Val Val Asp Asp Ser
930 935 940

Lys Gly Ser Phe Leu Trp Gly Lys Pro Asp Leu Asp Lys Ile Arg Glu
945 950 955 960

ES 3 010 129 T3

Phe Cys Gln Arg Tyr Phe Gly Trp Asn Arg Thr Lys Thr Asp Glu Ser
965 970 975

Leu Phe Pro Val Leu Lys Gln Leu Asp Ala Gln Gln Thr Gln Leu Arg
980 985 990

Ile Asp Ser Phe Phe Arg Leu Ala Gln Gln Glu Lys Glu Asp Ala L
995 1000 1005

Arg Ile Lys Ser Gln Arg Leu Asn Arg Ala Val Thr Cys Met Leu
1010 1015 1020

Arg Lys Glu Lys Glu Ala Ala Ala Ser Glu Ile Glu Ala Val Ser
1025 1030 1035

Val Ala Met Glu Lys Glu Phe Glu Leu Leu Asp Lys Ala Lys Arg
1040 1045 1050

Lys Thr Gln Lys Arg Gly Ile Thr Asn Thr Leu Glu Glu Ser Ser
1055 1060 1065

Ser Leu Lys Arg Lys Arg Leu Ser Asp Ser Lys Arg Lys Asn Thr
1070 1075 1080

Cys Gly Gly Phe Leu Gly Glu Thr Cys Leu Ser Glu Ser Ser Asp
1085 1090 1095

Gly Ser Ser Ser Glu Asp Ala Glu Ser Ser Ser Leu Met Asn Val
1100 1105 1110

Gln Arg Arg Thr Ala Ala Lys Glu Pro Lys Thr Ser Ala Ser Asp
1115 1120 1125

Ser Gln Asn Ser Val Lys Glu Ala Pro Val Lys Asn Gly Gly Ala
1130 1135 1140

Thr Thr Ser Ser Ser Ser Asp Ser Asp Asp Asp Gly Gly Lys Glu
1145 1150 1155

Lys Met Val Leu Val Thr Ala Arg Ser Val Phe Gly Lys Lys Arg
1160 1165 1170

Arg Lys Leu Arg Arg Ala Arg Gly Arg Lys Arg Lys Thr
1175 1180 1185

5 <210> 27
<211> 2492
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 27
cactcagaaa ggccgctggg tgcggggagc gcagaggcgg tgcagggcgg ctggctcgcc 60
tcggcggtgca gtgcgcgtgc gtggagctgg gagctaggtc ctccgagtggt gccagagatg 120
gcggcgggccg acggggcctt gccggaggcg gcggccttag agcaaccgc ggagctgcct 180
gcctcggtgc gggcgagtat cgagcggaag cggcagcggg cactgatgct gcgccaggcc 240
cggctggctg cccggcccta ctccggcagc gcggctgcgg ctactggagg tttgggcccgc 300
gtccgcgctt tccccctccc tctccccgcc tccccgggtc ccagactggc tcgtgcaagc 360
cgagtcccgg ggcccggggg tcgcgtcaac tccgctggcg tatgtgtgca gattctcccc 420
gagtcggaga gggaatccgc ccagccagcc gccttgtcaa agcgtcctgt ccacgaccac 480
agagcgttcc tctgtgcac gcgggcctcc tgacccccag ccccgggcct tcttcgctgc 540
acctcggtg ctggcagctt cgatttttgc tttagggatg cagccgcccc ggccgggagg 600
tgtcagccac tgccaggtgt cagggcctca gctgtcccgg aaagaggagt tagactagtt 660
cttgattctg gcctctatac ctagaactag ttgatggaag aggcagatct tgggtgtttgt 720
tagggagagc tttcaacaat tagagttgcc aaaagtgcaa tggattgctt ctcatgagct 780
tcccgttact agaagcgtc aaataggaac tggaagaacg cttacttatg tggaggagag 840
gagattcagc aatcagaatc tcctactcag caatcagaag aagggactgg atagtaaacc 900
tttaagattc taatccatag attccatgag tctatttctt ggacatgtga cctctgcgat 960
ttcttggtgcaa aaactagttg ctcaaaacgt gtttattgat tgaagtaaata taaggactga 1020
tctctcattg cagattattc tcttatagaa tttgccactg ggggtcaacta ataactttta 1080
10 acaggatact taaaatatag tttgggttgac aggcagttct tcagggctgc ctctataaca 1140

tgaagtacat gtgttcctaa agctctatac tgccctttgt cgagcacagt ttagagctgt	1200
attactcttt tttatcagcc agatgtagtg agagtgagaa gagtctgagg ctggcagcat	1260
gtcttgatgt tcatactaac accgaaactg caaattccag ctacttttga tggcatggct	1320
aatgtaaaag cagccccaag gataattgac acaggaggag gcttcatttt agaagaggaa	1380
gaagaagaag aacagaaaat tggaaaagtt gttcatcaac caggacctgt tatggaattt	1440
gattatgtaa tatgcgaaga atgtgggaaa gaatttatgg attcttatct tatgaaccac	1500
tttgatttgc caacttgtga taactgcaga gatgctgatg ataaacacaa gcttataacc	1560
aaaacagagg caaaacaaga atatcttctg aaagactgtg atttagaaaa aagagagcca	1620
cctcttaaat ttattgtgaa gaagaatcca catcattcac aatggggtga tatgaaactc	1680
tacttaaagt tacagattgt gaagaggtct cttgaagttt ggggtagtca agaagcatta	1740
gaagaagcaa aggaagtccg acaggaaaac cgagaaaaaa tgaacagaa gaaatttgat	1800
aaaaaagtaa aagaattgcg gcgagcagta agaagcagcg tgtggaaaag ggagacgatt	1860
gttcatcaac atgagtatgg accagaagaa aacctagaag atgacatgta ccgtaagact	1920
tgtactatgt gtggccatga actgacatat gaaaaaatgt gatttttttag ttcagtgacc	1980
tgttttatag aatttttatat tttaaataaag gaaatttaga ttggctcttt tcaaaattca	2040
aaaaaaaaag caacatcttc atagatgaat gaaacccttg tataagtaat acttcagtaa	2100
taattatgta tgttatggct taaaagcaag tttcagtgaa ggtcacctgg cctggttgtg	2160
tgcacaatgt catgtctgtg attgccttct tacaacagag atgggagctg agtgctagag	2220
taggtgcaga agtggttaggt cagctacaaa tttgaggaca agataccaag gcaaacccta	2280
gattggggta gagggaaaag ggttcaacaa aggctgaact ggattcttaa ccaagaaaca	2340
aataatagca atggtggtgc accactgtac cccaggttct agtcatgtgt tttttaggac	2400
gatttctgtc tccacgatgg tggaaacagt ggggaactac tgctggaaaa agccctaata	2460
gcagaaataa acattgagtt gtacgagtct ga	2492

<210> 28
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

ES 3 010 129 T3

<400> 28

Met Ala Ala Ala Asp Gly Ala Leu Pro Glu Ala Ala Ala Leu Glu Gln
1 5 10 15

Pro Ala Glu Leu Pro Ala Ser Val Arg Ala Ser Ile Glu Arg Lys Arg
20 25 30

Gln Arg Ala Leu Met Leu Arg Gln Ala Arg Leu Ala Ala Arg Pro Tyr
35 40 45

Ser Ala Thr Ala Ala Ala Ala Thr Gly Gly Met Ala Asn Val Lys Ala
50 55 60

Ala Pro Lys Ile Ile Asp Thr Gly Gly Gly Phe Ile Leu Glu Glu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Glu Glu Gln Lys Ile Gly Lys Val Val His Gln Pro Gly Pro
85 90 95

Val Met Glu Phe Asp Tyr Val Ile Cys Glu Glu Cys Gly Lys Glu Phe
100 105 110

Met Asp Ser Tyr Leu Met Asn His Phe Asp Leu Pro Thr Cys Asp Asn
115 120 125

Cys Arg Asp Ala Asp Asp Lys His Lys Leu Ile Thr Lys Thr Glu Ala
130 135 140

Lys Gln Glu Tyr Leu Leu Lys Asp Cys Asp Leu Glu Lys Arg Glu Pro
145 150 155 160

Pro Leu Lys Phe Ile Val Lys Lys Asn Pro His His Ser Gln Trp Gly
165 170 175

Asp Met Lys Leu Tyr Leu Lys Leu Gln Ile Val Lys Arg Ser Leu Glu
180 185 190

Val Trp Gly Ser Gln Glu Ala Leu Glu Glu Ala Lys Glu Val Arg Gln
195 200 205

ES 3 010 129 T3

Glu Asn Arg Glu Lys Met Lys Gln Lys Lys Phe Asp Lys Lys Val Lys
210 215 220

Glu Leu Arg Arg Ala Val Arg Ser Ser Val Trp Lys Arg Glu Thr Ile
225 230 235 240

Val His Gln His Glu Tyr Gly Pro Glu Glu Asn Leu Glu Asp Asp Met
245 250 255

Tyr Arg Lys Thr Cys Thr Met Cys Gly His Glu Leu Thr Tyr Glu Lys
260 265 270

Met

<210> 29
<211> 5739
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 29
gacgtaatgc ggtagcgcgg ggaatttcga gtggtgttgg agcgccggag gctagtgggt 60
ggctgacccc cagcatcctc gggagcgacc atggactccc tggccgagtc tcggtggcct 120
ccgggcctgg cagtcataaa gacaatagat gatttgctgc ggtgtggaat ttgcttcgag 180
tatttcaaca ttgcaatgat aatacctcag tggtcacata actactgctc tctctgtata 240
agaaaaattc tgtcctataa aactcagtgt ccaacttgct gtgtgactgt cacagagccg 300
gatctgaaaa ataaccgat attagatgaa ctggtaaaaa gcttgaattt tgcacggaat 360
catctgctgc agtttgcttt agagtcacca gccaaatctc ctgcttcttc ctcttcaaag 420
aatcttgctg tcaaagtata tactcctgta gcctccagac agtctttaa gcaggggagc 480
agggttaatgg ataatttctt gatcagagaa atgagtgggt ctacatcaga gttgttgata 540
aaagaaaata aaagcaaatt cagccctcaa aaagaggcga gccctgctgc aaagaccaa 600
gagacacgtt ctgtagaaga gatcgctcca gatccctcag aggctaagcg tcctgagcca 660
ccctcgacat ccactttgaa acaagttact aaagtggatt gtctgttttg cgggggttaac 720
attccagaaa gtcacattaa taagcattta gacagctgtt tatcacgcga agagaagaag 780
gaaagcctca gaagttctgt tcacaaaagg aagccgctgc ccaaaactgt atataatttg 840

ctctctgatac	gtgattttaa	gaaaaagcta	aaagagcatg	gattatctat	tcaaggaaat	900
aaacaacagc	tcattaaaag	gcaccaagaa	tttgtacaca	tgtacaatgc	ccaatgcgat	960
gctttgcatc	ctaaatcagc	tgctgaaata	gttcgagaaa	tcgaaaatat	agagaagact	1020
aggatgcgtc	ttgaagctag	taaactcaat	gaaagtgtaa	tggtttttac	aaaggaccaa	1080
acagaaaagg	aaatagatga	aatccacagt	aaatatcgta	aaaaacataa	gagtgaattt	1140
cagcttctgg	tggatcaggc	tagaaaagga	tacaagaaaa	ttgctggaat	gtcacaaaaa	1200
acagtaacaa	taacaaaaga	agatgaatct	acagaaaagc	tatcttctgt	atgcatggga	1260
caggaagata	atatgacctc	agtaacaaac	cacttttctc	aatcaaagct	ggactcccca	1320
gaggaattgg	aacctgacag	agaagaggat	tcttctagct	gtattgatat	tcaagaagtt	1380
ctttcttcat	cagaatcaga	ttcatgcaat	agttccagtt	cagacatcat	aagagatctt	1440
ttagaagaag	aggaagcctg	ggaagcatca	cataaaaacg	atcttcaaga	cacagaaata	1500
agtccaagac	agaatcgccg	cacaagagcc	gctgaaagtg	ctgagattga	accaagaaac	1560
aagcgtaata	ggaattaatg	tgggcttttg	ctgacttttc	aatgcattg	attagaatac	1620
cgtacttttg	gttgccacag	atagattttc	tatttataaa	tgcccaagga	aagatgctaa	1680
attctaaata	ttacggttag	ctgatattca	ttcttttctg	cttttccaga	ggggaaaaat	1740
gttacaaaat	atccttactt	ggtcagttgc	ctcctgcctc	taaaacatct	ctctctaaaa	1800
atactgacat	ttcacacagg	taccagcttt	gcagaggagg	tagactcttt	ggcactttgg	1860
cacagggatt	tggtttgggt	tggtttgggt	tgataattaa	atttcagaat	gtccttaggc	1920
cattctcctt	ctcttccatg	gagaatccag	cctcacaaaa	ggattctttc	aacttcttta	1980
ttgcaagaaa	cagttgagtt	aaatgtttgt	ttttggaaag	gcgggatgtc	agttcacatc	2040
cttggtgtgt	gtaagtaccg	atgcacgcca	ccaccatgcc	tgtgttacag	cagctccatg	2100
atgggtgttg	cccgagggtta	atgtagttgt	ttgttagacc	tgtgtcttac	acatttctca	2160
gagtaggata	ttagtattat	aattttaaagc	tacgacagtc	acaaagtcac	aataacttag	2220
aaacattgcg	catattcttc	tgaaatagca	cttaaaaaatg	attagtgtca	gtattttttc	2280
acttgggtca	atcaaactcg	taacactgaa	tccaagctat	taaacaaaaa	gtatgcaatg	2340
aatgaatttt	gtaaatgaat	agagagtatc	agtttacaat	aatgttctta	aaacagtatc	2400

ctctggatag ttgagtatgg gttagaaatc attgaaatgg attggtcaga aattgctatc	2460
tgtgtaaaat gtctaccagt agccagatgc ttccagagtt cttaatgcct ctctggcatt	2520
tcagagccag catccccaa ctcccacccc tctgcatca cccaacccaa acacatcagc	2580
tttcaaata ga gatgatagta aatgcggcaa tgtaagaca agaaatttat gatttgccag	2640
attcaacatt tatgacctcc ctttccaaag actgtctccg ttgaccttgt ctttttggtta	2700
tgccttgggg tttctgataa tgtgtggagt ctcatatgg ctgagagttt agtgttttca	2760
cagtgaagtg cagacatttg atttctttat gagttccctg tgtagaaat ggctatagaa	2820
aaatttgatca taataatttc atttgcatga aatcctgagg ggtgcattaa ggaaactaaa	2880
agcaccactt accaaatcta tcggcagaac tgatgtgagg taagttagca tgtcaaacaa	2940
aataggagct cacatggata tatttatgtc actgagttgt cagaaattat gtcaaaatga	3000
aaactgtttg tttcatgaca aattatatag tctataaatt aaactggaag taattattac	3060
tttaattgca gcaaaaggag tttgtgaggg agcggtgaga cccaagattg ggaaagtagg	3120
cacatgagtt cattcagcaa atatttggtt atctatgtct gtcactgtgc tgacactggg	3180
aatacaaagg tggccaaaga tcatctagaa caatggttcc cagtggggtg ggcagaaaga	3240
ttttgcccc caggagacag ctggcaatgt gtggagacac ttttgagggt ggagggtggt	3300
gaggggtact accagtatca atgggtggag gccagggatg aggctaaaca cccaaccctc	3360
atggattagt ttgccagggc tgccgtcaca agatactgca gacggggaag cttacacaac	3420
agaaatgtgt attctcagaa ttctggaggc tggaagtcca agatcagtag gggttcttct	3480
tcggcctctc tccttggctt ccatctatgg tgccttgca tgggtctttt tctgtgtgca	3540
catgactgtg caggactggt gtcccgattt cttgtaggga cagcagtcac tggatcaggg	3600
cccatgcgta tggcctcatt ttacttcagt tacctctttt ttagatagag ggccctatct	3660
ctaaatactg tcacattctg agataccggc agttaagact tccaacatat ttagtggtag	3720
gggttaaggg gcacgcttta gactacaaca ctccacagta aagaattatc cagtctaaca	3780
tgtcagttgt gccaagactg agaaacctgt aatgtaaagg aactcccaag tctacctgaa	3840
aagtaaggtc taaagagcat ttattgagca ctatctgtta gcacttagca tatgtttaat	3900
attcatacat tgaaagaaat gtatgttcat atccatctga caaagattaa ggaacttaga	3960

gtaagtaata gatccaaaat tgaaactgat aaacttctgg ttctaaaatt caccttttag	4020
tgaaaataca gtttctcacc aaacttacag taattcagag ttattaactc tttctacctc	4080
ctcactcccc tcaaagttat aacatctccc atcaacatca gctcagaatg gcagtgatgc	4140
ttatggtttg tgggggtgca ggtgagctgc tggatgcact ttagatggcc tagtatgcca	4200
ggccgtcctt tcatcctcta ctctcgtctt tctttttcga cctcatgttg aggattactg	4260
gtctagttga aaaaagaatt catacacata agaccatgta tataatagag ggaggatgac	4320
ctttaaaaac aaaattacat ggtaaagact gatgtgtcaa cagggataga caacatagag	4380
aaggctagaa ctgtttcttg aaaaaaaccc aaaaacaatg gatttcaaac ttcttagcat	4440
ccgataaaag aaagtagcaa ttattcaaat gagaaacact tctgtctgtt atgtacatat	4500
tatgaaagta tgaacataag agggaaaacc acaaccatta cattttttac catttcagta	4560
attttttttt ggtttttagt ctgttttttag acatccttaa gaacaactat ctgaggctgt	4620
aaacaagtat ttacattaac acccatgata ctgactttat actccctacc tgcattgaga	4680
ccttaaaggg ggcatttctc cattccttct gtgtatttct gggtatcccc aggttcagat	4740
attcagaata cagatacaag tccatgcttg catatgttgc tgctcccccc gacagacttc	4800
taccagcatc tgccctctc accgctgctc tgtcacgtgc actgcggctg gccctgctgg	4860
aaagtccctac cttgcctagg acgccatccc cgatatagcc ccaagatgca aacctgcaa	4920
gtgctagggc agccctgcct tctgttccat ttcagtctct tggccttgct gtgttccaag	4980
tggaaatggg agtgtgctt cctggtttgc tagtgtacta tcaccggac cacagcgtcc	5040
tgtgcaaaaa tttgcttctt ctctcttccc ctttcactct ttctcttttc tcttccccac	5100
cccccttttt ttctcttttc ctttaccttt ctttcctttc cactcttctt gtccttcttt	5160
ccttcaacta ttaggactat atgtcaagta atgtgcaaaa caaagacagt tctgccttg	5220
atggagcttg tagatcagaa gggaagatga gcattaagta attatataga ttaatgtaca	5280
actgtgatga gtgcaacaaa agagagggtc atggcactat caaacatgca atggacggat	5340
tttgtttttg cctataaact cttgccatag aaagcttgaa aatcagtgca gggggacagc	5400
attaatcacc atgttctttc cttatccctg tcttccccaa aattcatgtg ttgaaactta	5460
acaagagggt ggaactttag gatgtgatta agtcgtgagg gcacagctct tatagatggg	5520

gtcacgggtcc ttctaaaagg gcttgaggga gtggttttgt ttccttccat cccttcgcc 5580
 acatgaggac acagtcttcg ttccctctgg aggactcagc aacaacacac catcttggaa 5640
 gcagagagca gtcctcacca gacacggaat ctgccagtgc cttgatcttg gacttaccag 5700
 cctccatacc tgtgagaaat aaatttctat tgtctataa 5739

<210> 30
 <211> 495
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 30

Met Asp Ser Leu Ala Glu Ser Arg Trp Pro Pro Gly Leu Ala Val Met
 1 5 10 15

Lys Thr Ile Asp Asp Leu Leu Arg Cys Gly Ile Cys Phe Glu Tyr Phe
 20 25 30

Asn Ile Ala Met Ile Ile Pro Gln Cys Ser His Asn Tyr Cys Ser Leu
 35 40 45

Cys Ile Arg Lys Phe Leu Ser Tyr Lys Thr Gln Cys Pro Thr Cys Cys
 50 55 60

Val Thr Val Thr Glu Pro Asp Leu Lys Asn Asn Arg Ile Leu Asp Glu
 65 70 75 80

Leu Val Lys Ser Leu Asn Phe Ala Arg Asn His Leu Leu Gln Phe Ala
 85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ala Lys Ser Pro Ala Ser Ser Ser Ser Lys Asn Leu
 100 105 110

Ala Val Lys Val Tyr Thr Pro Val Ala Ser Arg Gln Ser Leu Lys Gln
 115 120 125

Gly Ser Arg Leu Met Asp Asn Phe Leu Ile Arg Glu Met Ser Gly Ser
 130 135 140

ES 3 010 129 T3

Thr Ser Glu Leu Leu Ile Lys Glu Asn Lys Ser Lys Phe Ser Pro Gln
145 150 155 160

Lys Glu Ala Ser Pro Ala Ala Lys Thr Lys Glu Thr Arg Ser Val Glu
165 170 175

Glu Ile Ala Pro Asp Pro Ser Glu Ala Lys Arg Pro Glu Pro Pro Ser
180 185 190

Thr Ser Thr Leu Lys Gln Val Thr Lys Val Asp Cys Pro Val Cys Gly
195 200 205

Val Asn Ile Pro Glu Ser His Ile Asn Lys His Leu Asp Ser Cys Leu
210 215 220

Ser Arg Glu Glu Lys Lys Glu Ser Leu Arg Ser Ser Val His Lys Arg
225 230 235 240

Lys Pro Leu Pro Lys Thr Val Tyr Asn Leu Leu Ser Asp Arg Asp Leu
245 250 255

Lys Lys Lys Leu Lys Glu His Gly Leu Ser Ile Gln Gly Asn Lys Gln
260 265 270

Gln Leu Ile Lys Arg His Gln Glu Phe Val His Met Tyr Asn Ala Gln
275 280 285

Cys Asp Ala Leu His Pro Lys Ser Ala Ala Glu Ile Val Arg Glu Ile
290 295 300

Glu Asn Ile Glu Lys Thr Arg Met Arg Leu Glu Ala Ser Lys Leu Asn
305 310 315 320

Glu Ser Val Met Val Phe Thr Lys Asp Gln Thr Glu Lys Glu Ile Asp
325 330 335

Glu Ile His Ser Lys Tyr Arg Lys Lys His Lys Ser Glu Phe Gln Leu
340 345 350

ES 3 010 129 T3

Leu Val Asp Gln Ala Arg Lys Gly Tyr Lys Lys Ile Ala Gly Met Ser
355 360 365

Gln Lys Thr Val Thr Ile Thr Lys Glu Asp Glu Ser Thr Glu Lys Leu
370 375 380

Ser Ser Val Cys Met Gly Gln Glu Asp Asn Met Thr Ser Val Thr Asn
385 390 395 400

His Phe Ser Gln Ser Lys Leu Asp Ser Pro Glu Glu Leu Glu Pro Asp
405 410 415

Arg Glu Glu Asp Ser Ser Ser Cys Ile Asp Ile Gln Glu Val Leu Ser
420 425 430

Ser Ser Glu Ser Asp Ser Cys Asn Ser Ser Ser Ser Asp Ile Ile Arg
435 440 445

Asp Leu Leu Glu Glu Glu Glu Ala Trp Glu Ala Ser His Lys Asn Asp
450 455 460

Leu Gln Asp Thr Glu Ile Ser Pro Arg Gln Asn Arg Arg Thr Arg Ala
465 470 475 480

Ala Glu Ser Ala Glu Ile Glu Pro Arg Asn Lys Arg Asn Arg Asn
485 490 495

5 <210> 31
<211> 4263
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 31
ctctccacgg cgcacagagc atgcgcgggg cgggagtgag cgaaattcaa gctccaaact 60

10 ctaagctcca agctccaagc tccaagctcc aagctccaaa ctcccgccgg ggtaactgga 120

acccaatccg agggatcatgg aggcaccccg aaggtttccg gaagccgagg ccttgagccc	180
agagcaggct gctcattacc taagatatgt gaaagaggcc aaagaagcaa ctaagaatgg	240
agacctggaa gaagcattta aacttttcaa tttggcaaag gacatttttc ccaatgaaaa	300
agtgctgagc agaatccaaa aaatacagga agccttgagg gagttggcag aacagggaga	360
tgatgaatft acagatgtgt gcaactctgg cttgctactt tatcgagaac tgcacaacca	420
actctttgag caccagaagg aaggcatagc tttcctctat agcctgtata gggatgggag	480
aaaagggtgg atattggctg atgatatggg attagggaag actgttcaaa tcattgcttt	540
cctttccggt atgtttgatg catcacttgt gaatcatgtg ctgctgatca tgccaaccaa	600
tcttattaac acatgggtaa aagaattcat caagtggact ccaggaatga gagtcaaaac	660
ctttcatggc cctagcaagg atgaacggac cagaaacctc aatcggattc agcaaaggaa	720
tggtgttatt atcactacat accaaatgtt aatcaataac tggcagcaac tttcaagctt	780
taggggccaa gagtttgtgt gggactatgt catcctcgat gaagcacata aaataaaaac	840
ctcatctact aagtcagcaa tatgtgctcg tgctattcct gcaagtaatc gcctcctcct	900
cacaggaacc ccaatccaga ataattttaca agaactatgg tccctatttg attttgcttg	960
tcaagggtcc ctgctgggaa cattaaaaac ttttaagatg gagtatgaaa atcctattac	1020
tagagcaaga gagaaggatg ctaccccagg agaaaaagcc ttgggattta aaatatctga	1080
aaacttaatg gcaatcataa aaccctatft tctcaggagg actaaagaag acgtacagaa	1140
gaaaaagtca agcaaccag aggccagact taatgaaaag aatccagatg ttgatgccat	1200
ttgtgaaatg ccttcccttt ccaggaaaaa tgatttaatt atttggtatc gacttggtgc	1260
tttacaagaa gaaatataca ggaaatttgt gtcttttagat catatcaagg agttgcta	1320
ggagacgcgc tcacctttgg ctgagctagg tgtcttaaag aagctgtgtg atcatcctag	1380
gctgctgtct gcacgggctt gttgtttgct aaatcttggg acatttcttg ctcaagatgg	1440
aatgagggg gaagattccc cagatgtgga ccatattgat caagtaactg atgacacatt	1500
gatggaagaa tctggaaaaa tgatattcct aatggaccta cttagaggc tgcgagatga	1560
gggacatcaa actctgggtg tttctcaatc gaggcaaatt ctaaacaatca ttgaacgcct	1620
cttaagaat aggcacttta agacattgag aatcgatggg acagttactc atcttttgga	1680

acgagaaaaa agaattaact tattccagca aaataaagat tactctgttt ttctgcttac	1740
cactcaagta ggtgggtgtcg gtttaacatt aactgcagca actagagtgg tcatttttga	1800
ccctagctgg aatcctgcaa ctgatgctca agctgtggat agagtttacc gaattggaca	1860
aaaagagaat gttgtggttt ataggctaata cacttgtggg actgtagagg aaaaaatata	1920
cagaagacag gttttcaagg actcattaat aagacaaact actggtgaaa aaaagaaccc	1980
tttccgatat tttagtaaac aagaattaag agagctcttt acaatcgagg atcttcagaa	2040
ctctgtaacc cagctgcagc ttcagtcttt gcatgctgct cagaggaaat ctgatataaa	2100
actagatgaa catattgcct acctgcagtc tttggggata gctggaatct cagaccatga	2160
tttgatgtac acatgtgatc tgtctgttaa agaagagctt gatgtggtag aagaatctca	2220
ctatattcaa caaagggttc agaaagctca attcctcggt gaattcgagt ctcaaaataa	2280
agagttcctg atggaacaac aaagaactag aaatgagggg gcctggctaa gagaacctgt	2340
atttccttct tcaacaaaga agaaatgccc taaattgaat aaaccacagc ctcagccttc	2400
acctcttcta agtactcatc atactcagga agaagatata agttccaaaa tggcaagtgt	2460
agtcattgat gatctgcca aagagggtga gaaacaagat ctctccagta taaagggtgaa	2520
tgttaccacc ttgcaagatg gtaaaggtag aggtagtgct gactctatag ctactttacc	2580
aaagggggtt ggaagtgtag aagaactttg tactaactct tcattgggaa tggaaaaaag	2640
ctttgcaact aaaaatgaag ctgtacaaaa agagacatta caagaggggc ctaagcaaga	2700
ggcactgcaa gaggatcctc tggaaagttt taattatgta cttagcaaata caaccaaagc	2760
tgatattggg ccaaatttag atcaactaaa ggatgatgag attttacgtc attgcaatcc	2820
ttggcccatt atttcataa caaatgaaag tcaaaatgca gaatcaaatg tatccattat	2880
tgaaatagct gatgaccttt cagcatccca tagtgactg caggatgctc aagcaagtga	2940
ggccaagttg gaagaggaac cttcagcatc ttcaccacag tatgcatgtg atttcaatct	3000
tttcttggaa gactcagcag acaacagaca aaatttttcc agtcagtctt tagagcatgt	3060
tgagaaagaa aatagcttgt gtggctctgc acctaatcc agagcagggt ttgtgcatag	3120
caaaacatgt ctcagttggg agttttctga gaaagacgat gaaccagaag aagtagtagt	3180
taaagcaaaa atcagaagta aagctagaag gattgtttca gatggcgaag atgaagatga	3240

```

ttcttttaaa gataacctcaa gcataaatcc attcaacaca tctctctttc aattctcatc 3300
tgtgaaacaa tttgatgctt caactcccaa aaatgacatc agtccaccag gaagggttctt 3360
ttcatctcaa ataccagta gtgtaaataa gtctatgaac tctagaagat ctctggcttc 3420
taggaggtct cttattaata tggttttaga ccacgtggag gacatggagg aaagacttga 3480
cgacagcagt gaagcaaagg gtcctgaaga ttatccagaa gaaggggtgg aggaaagcag 3540
tggcgaagcc tccaagtata cagaagagga tccttccgga gaaacactgt cttcagaaaa 3600
caagtccagc tggttaatga cgtctaagcc tagtgctcta gctcaagaga cctctcttgg 3660
tgccccctgag cctttgtctg gtgaacagtt ggttgggttct cccaggata aggcggcaga 3720
ggctacaaat gactatgaga ctcttgtaaa gcgtggaaaa gaactaaaag agtgtggaaa 3780
aatccaggag gccctaaact gcttagttaa agcgcttgac ataaaaagtg cagatcctga 3840
agttatgctc ttgactttta gtttgtataa gcaacttaat aacaattgag aatgtaacct 3900
gtttattgta ttttaaagtg aaactgaata tgagggaatt tttgttccca taattggatt 3960
ctttgggaac atgaagcatt caggcttaag gcaagaaaga tctcaaaaag caacttctgc 4020
cctgcaacgc cccccactcc atagtctggt attctgagca ctagcttaat atttcttcac 4080
ttgaatattc ttatatTTTA ggcatattct ataaatttaa ctgtgttggt tcttggaag 4140
ttttgtaaaa ttattctggt cattcttaat tttactctga aagtgatcat ctttgtatat 4200
aacagttcag ataagaaaat taaagttact tttctcaagt gttttccaaa aaaaaaaaaa 4260
aaa 4263

```

```

<210> 32
<211> 1250
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 32

```

```

Met Glu Ala Ser Arg Arg Phe Pro Glu Ala Glu Ala Leu Ser Pro Glu
1           5           10           15

```

```

Gln Ala Ala His Tyr Leu Arg Tyr Val Lys Glu Ala Lys Glu Ala Thr
20           25           30

```

ES 3 010 129 T3

Lys Asn Gly Asp Leu Glu Glu Ala Phe Lys Leu Phe Asn Leu Ala Lys
35 40 45

Asp Ile Phe Pro Asn Glu Lys Val Leu Ser Arg Ile Gln Lys Ile Gln
50 55 60

Glu Ala Leu Glu Glu Leu Ala Glu Gln Gly Asp Asp Glu Phe Thr Asp
65 70 75 80

Val Cys Asn Ser Gly Leu Leu Leu Tyr Arg Glu Leu His Asn Gln Leu
85 90 95

Phe Glu His Gln Lys Glu Gly Ile Ala Phe Leu Tyr Ser Leu Tyr Arg
100 105 110

Asp Gly Arg Lys Gly Gly Ile Leu Ala Asp Asp Met Gly Leu Gly Lys
115 120 125

Thr Val Gln Ile Ile Ala Phe Leu Ser Gly Met Phe Asp Ala Ser Leu
130 135 140

Val Asn His Val Leu Leu Ile Met Pro Thr Asn Leu Ile Asn Thr Trp
145 150 155 160

Val Lys Glu Phe Ile Lys Trp Thr Pro Gly Met Arg Val Lys Thr Phe
165 170 175

His Gly Pro Ser Lys Asp Glu Arg Thr Arg Asn Leu Asn Arg Ile Gln
180 185 190

Gln Arg Asn Gly Val Ile Ile Thr Thr Tyr Gln Met Leu Ile Asn Asn
195 200 205

Trp Gln Gln Leu Ser Ser Phe Arg Gly Gln Glu Phe Val Trp Asp Tyr
210 215 220

Val Ile Leu Asp Glu Ala His Lys Ile Lys Thr Ser Ser Thr Lys Ser
225 230 235 240

ES 3 010 129 T3

Ala Ile Cys Ala Arg Ala Ile Pro Ala Ser Asn Arg Leu Leu Leu Thr
245 250 255

Gly Thr Pro Ile Gln Asn Asn Leu Gln Glu Leu Trp Ser Leu Phe Asp
260 265 270

Phe Ala Cys Gln Gly Ser Leu Leu Gly Thr Leu Lys Thr Phe Lys Met
275 280 285

Glu Tyr Glu Asn Pro Ile Thr Arg Ala Arg Glu Lys Asp Ala Thr Pro
290 295 300

Gly Glu Lys Ala Leu Gly Phe Lys Ile Ser Glu Asn Leu Met Ala Ile
305 310 315 320

Ile Lys Pro Tyr Phe Leu Arg Arg Thr Lys Glu Asp Val Gln Lys Lys
325 330 335

Lys Ser Ser Asn Pro Glu Ala Arg Leu Asn Glu Lys Asn Pro Asp Val
340 345 350

Asp Ala Ile Cys Glu Met Pro Ser Leu Ser Arg Lys Asn Asp Leu Ile
355 360 365

Ile Trp Ile Arg Leu Val Pro Leu Gln Glu Glu Ile Tyr Arg Lys Phe
370 375 380

Val Ser Leu Asp His Ile Lys Glu Leu Leu Met Glu Thr Arg Ser Pro
385 390 395 400

Leu Ala Glu Leu Gly Val Leu Lys Lys Leu Cys Asp His Pro Arg Leu
405 410 415

Leu Ser Ala Arg Ala Cys Cys Leu Leu Asn Leu Gly Thr Phe Ser Ala
420 425 430

Gln Asp Gly Asn Glu Gly Glu Asp Ser Pro Asp Val Asp His Ile Asp
435 440 445

ES 3 010 129 T3

Gln Val Thr Asp Asp Thr Leu Met Glu Glu Ser Gly Lys Met Ile Phe
450 455 460

Leu Met Asp Leu Leu Lys Arg Leu Arg Asp Glu Gly His Gln Thr Leu
465 470 475 480

Val Phe Ser Gln Ser Arg Gln Ile Leu Asn Ile Ile Glu Arg Leu Leu
485 490 495

Lys Asn Arg His Phe Lys Thr Leu Arg Ile Asp Gly Thr Val Thr His
500 505 510

Leu Leu Glu Arg Glu Lys Arg Ile Asn Leu Phe Gln Gln Asn Lys Asp
515 520 525

Tyr Ser Val Phe Leu Leu Thr Thr Gln Val Gly Gly Val Gly Leu Thr
530 535 540

Leu Thr Ala Ala Thr Arg Val Val Ile Phe Asp Pro Ser Trp Asn Pro
545 550 555 560

Ala Thr Asp Ala Gln Ala Val Asp Arg Val Tyr Arg Ile Gly Gln Lys
565 570 575

Glu Asn Val Val Val Tyr Arg Leu Ile Thr Cys Gly Thr Val Glu Glu
580 585 590

Lys Ile Tyr Arg Arg Gln Val Phe Lys Asp Ser Leu Ile Arg Gln Thr
595 600 605

Thr Gly Glu Lys Lys Asn Pro Phe Arg Tyr Phe Ser Lys Gln Glu Leu
610 615 620

Arg Glu Leu Phe Thr Ile Glu Asp Leu Gln Asn Ser Val Thr Gln Leu
625 630 635 640

Gln Leu Gln Ser Leu His Ala Ala Gln Arg Lys Ser Asp Ile Lys Leu
645 650 655

ES 3 010 129 T3

Asp Glu His Ile Ala Tyr Leu Gln Ser Leu Gly Ile Ala Gly Ile Ser
660 665 670

Asp His Asp Leu Met Tyr Thr Cys Asp Leu Ser Val Lys Glu Glu Leu
675 680 685

Asp Val Val Glu Glu Ser His Tyr Ile Gln Gln Arg Val Gln Lys Ala
690 695 700

Gln Phe Leu Val Glu Phe Glu Ser Gln Asn Lys Glu Phe Leu Met Glu
705 710 715 720

Gln Gln Arg Thr Arg Asn Glu Gly Ala Trp Leu Arg Glu Pro Val Phe
725 730 735

Pro Ser Ser Thr Lys Lys Lys Cys Pro Lys Leu Asn Lys Pro Gln Pro
740 745 750

Gln Pro Ser Pro Leu Leu Ser Thr His His Thr Gln Glu Glu Asp Ile
755 760 765

Ser Ser Lys Met Ala Ser Val Val Ile Asp Asp Leu Pro Lys Glu Gly
770 775 780

Glu Lys Gln Asp Leu Ser Ser Ile Lys Val Asn Val Thr Thr Leu Gln
785 790 795 800

Asp Gly Lys Gly Thr Gly Ser Ala Asp Ser Ile Ala Thr Leu Pro Lys
805 810 815

Gly Phe Gly Ser Val Glu Glu Leu Cys Thr Asn Ser Ser Leu Gly Met
820 825 830

Glu Lys Ser Phe Ala Thr Lys Asn Glu Ala Val Gln Lys Glu Thr Leu
835 840 845

Gln Glu Gly Pro Lys Gln Glu Ala Leu Gln Glu Asp Pro Leu Glu Ser
850 855 860

ES 3 010 129 T3

Phe Asn Tyr Val Leu Ser Lys Ser Thr Lys Ala Asp Ile Gly Pro Asn
865 870 875 880

Leu Asp Gln Leu Lys Asp Asp Glu Ile Leu Arg His Cys Asn Pro Trp
885 890 895

Pro Ile Ile Ser Ile Thr Asn Glu Ser Gln Asn Ala Glu Ser Asn Val
900 905 910

Ser Ile Ile Glu Ile Ala Asp Asp Leu Ser Ala Ser His Ser Ala Leu
915 920 925

Gln Asp Ala Gln Ala Ser Glu Ala Lys Leu Glu Glu Glu Pro Ser Ala
930 935 940

Ser Ser Pro Gln Tyr Ala Cys Asp Phe Asn Leu Phe Leu Glu Asp Ser
945 950 955 960

Ala Asp Asn Arg Gln Asn Phe Ser Ser Gln Ser Leu Glu His Val Glu
965 970 975

Lys Glu Asn Ser Leu Cys Gly Ser Ala Pro Asn Ser Arg Ala Gly Phe
980 985 990

Val His Ser Lys Thr Cys Leu Ser Trp Glu Phe Ser Glu Lys Asp Asp
995 1000 1005

Glu Pro Glu Glu Val Val Val Lys Ala Lys Ile Arg Ser Lys Ala
1010 1015 1020

Arg Arg Ile Val Ser Asp Gly Glu Asp Glu Asp Asp Ser Phe Lys
1025 1030 1035

Asp Thr Ser Ser Ile Asn Pro Phe Asn Thr Ser Leu Phe Gln Phe
1040 1045 1050

Ser Ser Val Lys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Pro Lys Asn Asp Ile
1055 1060 1065

ES 3 010 129 T3

Ser Pro Pro Gly Arg Phe Phe Ser Ser Gln Ile Pro Ser Ser Val
1070 1075 1080

Asn Lys Ser Met Asn Ser Arg Arg Ser Leu Ala Ser Arg Arg Ser
1085 1090 1095

Leu Ile Asn Met Val Leu Asp His Val Glu Asp Met Glu Glu Arg
1100 1105 1110

Leu Asp Asp Ser Ser Glu Ala Lys Gly Pro Glu Asp Tyr Pro Glu
1115 1120 1125

Glu Gly Val Glu Glu Ser Ser Gly Glu Ala Ser Lys Tyr Thr Glu
1130 1135 1140

Glu Asp Pro Ser Gly Glu Thr Leu Ser Ser Glu Asn Lys Ser Ser
1145 1150 1155

Trp Leu Met Thr Ser Lys Pro Ser Ala Leu Ala Gln Glu Thr Ser
1160 1165 1170

Leu Gly Ala Pro Glu Pro Leu Ser Gly Glu Gln Leu Val Gly Ser
1175 1180 1185

Pro Gln Asp Lys Ala Ala Glu Ala Thr Asn Asp Tyr Glu Thr Leu
1190 1195 1200

Val Lys Arg Gly Lys Glu Leu Lys Glu Cys Gly Lys Ile Gln Glu
1205 1210 1215

Ala Leu Asn Cys Leu Val Lys Ala Leu Asp Ile Lys Ser Ala Asp
1220 1225 1230

Pro Glu Val Met Leu Leu Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Gln Leu Asn
1235 1240 1245

Asn Asn
1250

5 <210> 33
 <211> 10324
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 33
 caattcggga gcccggttctc gcgggatttt ccaagaccgg gttggaattt gcgggggtta 60
 ggagacggaa gtcagagcct aggaagattt ggggggtcgcc ttgccggcct cctgtcctcc 120
 tccggcggcg gcggagcccg agagaactag gtgaacaccg ctttgccagc ctcacacagc 180
 gtccccctggc tctgccgccc ctccggacgt cgccctcccg ttctgcttgg gtcccccttag 240
 tcgctacctt tgctgggatc cccctcctcc atcctgtggc ttcgggttgc cgaagagcga 300
 tgctcggagg gcggccggaa gtggcggttg cgcctattgg cctgccggcc agccaccttg 360
 ctgtcctccg ccgccttccg ggtgtttacat gcagccgggc tcggccctc cccctggccg 420
 gatggatccg tcggcgccac agccccgcgc ggaaacctca ggcaaagaca tatggcatcc 480
 aggagaaaga tgtcttgccc cttctccaga taatggaaaa ctttgtgaag caagcataaa 540
 atctatcaca gtggatgaaa atggcaagtc atttgcagtc gtcttatatg cagattttca 600
 agaaaggaaa ataccttta aacagcttca agaagtgaaa ttgtttaaag attgccctag 660
 gaatcttata tttgatgatg aagatttaga aaaaccttat ttcccaaacc gaaaatttcc 720
 atcatcttct gttgctttta aattatctga caatggagac tctattcctt ataccatcaa 780
 taggtatttg agagactacc aaagagaagg aaccgggttt ctttatggac actacatcca 840
 tggaggaggg tgcatcttgg gtgatgacat gggacttgga aaaacagtac aggttatttc 900
 atttctggct gcagttttgc ataaaaaggg aactcgtgag gatattgaaa ataacatgcc 960
 agagttttta ctaagaagta tgaaaaagga acccctttct tctacagcaa aaaagatgtt 1020
 cttaatagtt gtcctctttt ctgtcctcta caactggaag gatgaattgg acacctgggg 1080
 atatttcaga gtcactgttt tacatggaaa cagaaaagat aatgaattaa ttcgtgtaaa 1140
 gcagaggaaa tgtgaaattg ctctaacaac ttatgaaaca ctacgcttat gcctggatga 1200
 acttaacagt ttggaatggt cagctgtcat tgtggatgaa gctcatagaa tcaagaatcc 1260
 aaaagctaga gtaacagaag ttatgaaagc ttgaaatgt aatgtccgca ttggcctcac 1320
 tggaaccatc cttcagaaca acatgaagga actgtggtgt gttatggact gggctgtgcc 1380

aggcctttta gggagtggga cctacttcaa gaagcagttt tctgaccag tagaacatgg	1440
tcagagacac acggcaacaa agagagaact agccactggc cgaaaggcca tgcaaagact	1500
tgccaaaaag atgtctggct ggtttctcag gcgcaccaag actcttatca aggatcagtt	1560
gcctaagaag gaagaccgga tgggtgtattg ttctttgaca gatttccaga aagctgtcta	1620
tcaaacagtg ttagaaacag aggacgtgac ttigatactt caatcttctg agccttgtac	1680
ctgtaggagt ggccaaaaaa ggagaaattg ttgttataag accaattctc atggtgaaac	1740
agtgaaaacc ttgtatctca gttaccttac agtccttcag aaggtagcta accatgtcgc	1800
gctactgcaa gctgctagta cttccaaaca acaggaaaca cttatcaaaa ggatatgtga	1860
tcaggatattt tccagattcc cagattttgt gcagaaaagc aaagatgcag cctttgaaac	1920
actttctgac cctaaatata gtggaaaaat gaaggctcct cagcagcttt taaatcattg	1980
caggaaaaac agagataaag ttcttctctt ttctttttcc accaagttgc ttgacgtgct	2040
acagcagtac tgtatggcgt ctgggcttga ttaccgacga cttgatggaa gtacaaaatc	2100
agaggaaaga ctcaagattg taaaagagtt caacagtaca caagatgtta acatttgcct	2160
tgtctctaca atggctggtg gactaggcct caattttgtc ggtgccaatg ttgtgtatt	2220
atttgatcct acttggaaac cagccaatga tcttcaagcc attgacagag catataggat	2280
tggacaatgt agagatgtca aagtgccttag gctgatatcc ttgggaactg tggaggaaat	2340
catgtattta cgacagatat acaagcagca acttcactgt gtggtggttg gaagtgaaaa	2400
tgccaaacga tattttgaag cagttcaagg atctaaagag catcaaggag agctttttgg	2460
gatccataac ctcttcaaaf ttaggtccca agggctcttg cttacgaagg acatcctgga	2520
gagagaaggc caagtagaag cagggatcat gacagccaca acatgggttg aagagggacc	2580
tccagcacac aaactggaaa tgcctagaca gcctgactgt caggaatgca gaggtacaga	2640
acaagctgca gagccactgg caaaggaagc atgtgatctc tgcagtgact tcagtgatga	2700
agagccagtg ggagccacag gaataaagac tgccaaaaac aaagcaccgc attcaagtaa	2760
agcttccagc tctccaggac agcttacctt actccagtgt ggtttctcga aattgcttga	2820
aacaaaatgt aaagcagttg aggatagtga tggaaatact gcctctgatg atgaaagttc	2880
tgatgagcag cccacatgcc tttcaacaga agccaaagat gctgggttg agaaaaatca	2940

ggactctctt ggtacttcaa aacatcagaa attagataac atcctaaatc caaaagaaaa	3000
gcatatTTTT tataaaagtG agaagatttt agaacagaat atttcttcca agtctgacga	3060
gaaaaaaatt aaaaatacag ataaacattg catTTTtacag aatgtcacag aatcagaaga	3120
tagtgatgtc atctgtccta cacaatacac aactgagaga ttccccgaca atagtataag	3180
gtttaagcca cccttggaag gatctgagga ttctgaaaca gaacacactg taaaaacaag	3240
aaataatgat aatagtcgaa aactgatga caaaagaaat ggaataattt caaaaaagtt	3300
aagtcctgag aacacaaccc tgaaatctat ttTgaaaaga aaaggcacca gtgatatcag	3360
tgatgaatct gatgacattg aaatttcttc caagtcaaga gtaagaaaga gagctagttc	3420
attgaggttt aagagaataa aagaaaccaa aaaagaactt cacaattctc ccaaaacaat	3480
gaacaaaaca aaccaagtgt atgcagcaaa tgaggatcat aactctcagt ttattgatga	3540
ttattcatcc tcagatgaga gtttatccgt cagccacttc agtttctcta aacagagcca	3600
cagaccaaga actataagag acagaactag tttttcttca aaattgccta gccataataa	3660
gaaaaatagc acttttattc caagaaaacc aatgaaatgt tcaaattgaga aagttgttaa	3720
tcaagagcag tcgtatgaat caatggataa atttttagat ggcgttcagg aagtggtta	3780
tattcactca aaccagaatg taattggatc gagcaaagct gaaaatcaca tgagccgatg	3840
ggcagcacat gacgtatttg agttgaagca gttttctcag ctgcctgcta acatagctgt	3900
ttgcagttct aagacatata aagaaaaagt ggatgcagat acattgccac acacaaagaa	3960
aggccagcaa ccgagtgaag gcagcatttc acttcctctt tacatttcaa atcctgtaaa	4020
ccagaagaag aaaaaagtct accatacaaa ccagaccacc ttcataattg gagaaacacc	4080
aaaaggaatc cgcagaaaac aatttgaaga aatggcctct tattttaact cgtcttctgt	4140
aaacgaattt gctaaacata taaccaatgc cacatcagaa gaacgacaga aaatgctaag	4200
agacttttat gcttctcaat atccagaggt aaaagaattt ttTgtggatt ctgtgtcaca	4260
attcaacaat tcttcctttg agaaaggaga gcagcgcacc cggaagaaat ctgataaaaag	4320
agaatctctt ataaaaccaa ggctgtcaga ttctgaaacc ttgtcattta aagattctac	4380
caacaaaatt tctcaagttt gcagcctaaa aacatataaa agaaaatcag ttaagtttca	4440
gaatcatatt tcctatagag aagaggtgtt ttttaatgat gcagaaacta agaaatcacc	4500

tgtttagttct actcaagaga ttgacagtgg gaaaaacagc caggcatccg aagatactgt	4560
gacatccccgt tctctgaaca gtgagtctga aacacgtgag agaaggtttag aaaataccat	4620
gaaagaccaa caggacctca caagaacggg catttcaaga aaagaacccc ttctcaaatt	4680
ggaaaacaaa aagatagaaa atccagtgtt ggaaaatact tctgtgataa gcttacttgg	4740
tgatacctct attcttgatg acctttttta aagtcattggg aacagtccca cacaactgcc	4800
aaagaaagtt ctttcagggc ccatggaaaa agcaaaacag agaccaaaag atttctggga	4860
catcttgaat gagcagaatg atgagagtct tagtaaaact acagacttgg cagtaataga	4920
gactctgtgt gaaaaagcac ctctagcagc accttttaaa aggagagaag agccagcaac	4980
ttctcttttg aaatcaaatt agaaattttt atggaagaaa tttagcccaa gtgatacaga	5040
tgaaaacgca accaatacac agagtaccac ataagcatat aaatgaatta ctgcaccagt	5100
aaactgctgc catcactgtt tacggcactg gattccacac tgattctatt atcttgaaca	5160
cagttgttga catatatatt tattaaatta ttgctttagg attttttgaa gtctaaagta	5220
ttgtcatgga tctgtttttc ttgatatttg atttgatctt tcaagaatat gattgtattt	5280
atagtataaa cctctgttat gaattagaaa agattctagg tttgttaata ggagacctgg	5340
gacatctttc ttactatatt acataatgat gtgacacttg ccccggtgag cattgtttcc	5400
cagtatgaaa gatgaagagt ctgtaccgaa tcagcatgag tgccttcca gtttaaaaaa	5460
gctttgcttc gctctcctaa tggctcatag gctgaatcat gtctgcccct caaatcaggt	5520
gtataccaat gtgtttttta ctagcacttg ggaaagttat taagtatttt ctttttcct	5580
gggcatcatg ttctattatt attttagaaa aaagtcataa ttgggtactga atatattgta	5640
tatataatat taaaatggta attttgcaac agctcaaaat taaaaggtta atgttataca	5700
ctttactata tgagctgtga ttactacat tagccacaga taccagtgcc tcaacttttt	5760
atgtacctat tgtgatttaa tgtaaataaa ggtttgata gtacttttgt agttcttaag	5820
tatgaagaaa tgggtaaact ttttattttg ttagaaactg ttatatattg agtgtaatat	5880
ttatggttta tagcaaaatg aatgtgctta ttgttgatg catgtattta gaagccttta	5940
ctcagccccct gtgttctgtg ctaggagctt gagctctaca ggtaaggcag agctaccggt	6000
gaatgaaagg aaatcatgtc agtgaaaaat catggtggaa agcccctggc atcacatgtg	6060

catgctgtag gcaggacctg agctgcctcc gctgcagggt cagatgcacc gctgcagctg 6120
tccttcagtt agttcacagg gctgcaagag gaggacacat ccctccagaa aacagcctga 6180
gccgggaact ggctgtgcta aagagcactg ctatcaagtt gaggagagag ggcttccgtg 6240
tactcaggat gtagagtcac tgctcagaag tgaacaaaaa atcaaaaaca aaagtcttct 6300
caagggactg atcggccaag tatgcttttc tttagagcaa tgttttgccc tagagaattg 6360
taaaatttat gtcatgactc agtacatatg tgttcgtaca tatatgattg gaataaaatg 6420
tttatgaaat atttactcat aagccatgta acatactttg acatttttct cttctaggat 6480
tgtgttttgt agggcagtggt gtttgtgtgt gtgttaatcc tctcacaacc cactgaattg 6540
aatttcattg cccatgggta agatccacag tgtgaaaacg ctgttttaaa ttatatgagt 6600
tcgtcatttg tttgctctgt gcagctgagt tgtgtccaga cttaccagat ggtatgtttt 6660
gccattgagg ggccttctac acaatgagtg catgatattg tccttgatag acttgacttg 6720
tagatgtttt cagcctacaa tgtgatcagc tatctgagga actccagtaa gtagatacca 6780
cttcatttca gtttatatac aagacaatgt agttcaaaca ttttaatacc ttgtaaatta 6840
tgatattcat ataaatatta gctctatagt cttcatatat gtacagtttt tttttttttt 6900
tttttttttt tgagattgag tctcactctg tcacccaggc tggagtacag tggcatgac 6960
ttggctcact gcaacctcca cctccctccc aaacaactct tatgcctcag cctcctgagt 7020
agctaggatt acagggtgtg accaccacac tcagctaaac attttttttt ttttttgaga 7080
cggagtctca ctctgtcgcc aggctggagt gcagtggtc gatcttggct cactgcagcc 7140
tccgcccccc gagtcaagca attctcctgc ctcagcctcc cgagtagctg ggactacagg 7200
tgcgtgccac cacgcccagc taattttttt gtgttttttag tagggatggg gtttcacat 7260
gttggccagg ctggtctcaa tctcctggct gcaagcgatc cacctgcctt gtcctccaa 7320
agtgtggga ttacaggtgt gagccacat gccagccaa taaatgctat taaagaaact 7380
tttaggccgg gcacagtggc tcacgcctgt aatcccagca ctttgggagg ccgaggcagg 7440
cggatcaciaa ggtcatgaga tcgagactat cctggctaac gcggtgaaac cccgtctcta 7500
ctaaaaaaaa aaaaaatata aaaattagcc aggcgtgggt gtgggcgcct gtagtcccag 7560
ctactcggga ggctgaggca ggagaatggc gtgaacctgg gaggcagagc ttgcagttag 7620

ccaggattgt gcccctgcac cccagcctgg gtgacagagc aagactccat ctcaaaaaag	7680
gaaactttta tcaatagtag tcaaaatggg agcaaaaatg cagaactgga gtttaaaaaat	7740
tagtttccaa cagttgtcag tgaaatattt atcactatta tgtaggaaag tgtgtcaggt	7800
ggaatgcaga gtccagtatg aaaaggagcc tgtttcagaa cggaactgt cagggtggagt	7860
ggactccctg caatggagtg atggaaagat ttggtacaac cattgatgac ctgagaacag	7920
acactaggaa ggtttgacaa gatccttcct acccccactc cactggtgat gtgtcaccaa	7980
gttctgctaa ctaaatgggt ggcctcaagc aaatccctta cctcctttta gccttagttt	8040
ccccctttaa ttggtgatgg attagatcag tgggtggtcag ccatttttctt aaagcaactg	8100
aactgtatct taatcagaaa cttaactagt aaaacaatta aaatgcaagt ctgttgcttc	8160
aagcaacacc actgtggctc catggagcac taatttgaaa accacagaga tgagatcatt	8220
tctaagaaaa cttttcaact ttgtttccat gatgctactt gccacaatct tttttactta	8280
agcaatgata ccgtttctgg ctgaacactc accacacagc tattaatatt ggaaactgag	8340
gcaagatacc aagagatttt tgcacttgaa ttcctcaggg ttctcttaca gccctgaaaa	8400
cacctcttca aggaaataaa taacatctgc aaatgggtgca gctgccccta agtattcaag	8460
gcaaagaagc cttagtttgc agagatgatg ataaactttt catccttcca cagaaaatga	8520
gaaagccaca ggaaatacac ggttattttc taattaaagt tcaatgtgta cgctttttaa	8580
ttctgaagtt atccttcttt tatgatataca aaatagccct cttttttgaa atgatggtag	8640
atcatacctt ttggtctttt tcattgtcct tacataaaag ttggtaatca tatgtcagtc	8700
ccagaagttt tatttgacac ttactggctc ataaaatcca aaggaaatggg gatcactgcc	8760
tgccttaaag gtttttttgt gtgtttgttt gtttgtttgt ttgcatgtga aggattttta	8820
tgtcacaaat ccagctaaca gtggatctag gatctaggcc tcaccgagga tgtcactgaa	8880
cctgtcagcc ccaatgacag gcacacacct tcaaagagca agagtgccca tcactttcta	8940
ggctccttgc ctgctgctca ttccatcatc acggatacag acttgtttct ggtttcatct	9000
tccaccagag attgcaaagc atcctctgcc cagtgcctct aggaggcctt actgggatgg	9060
ttcataagcc actttcctct tgggtgacagc ccctgtacac tgtggcatgt acggctggct	9120

ccacttggtgta ttgtttgcag gaggggaagaa catctcactt ttgcttggct aaagggccac 9180
cccaggagag ctattttgcc tcagggtctt gcagggtttc tctaggaaaa cagtgcactt 9240
gatagttact ctctgcccct aggaggaaag acagattcgc ctttccttcc caagtcccag 9300
gctgtgtggt tcccagcccc aagggttagca agtcagaacc tccggagagg cttttaagca 9360
tgcacatgtc cagggtcctc atcaagagac tgaatcaggg ggtctagggc tcagcacagg 9420
cacccttttt gtttttgcag tttcacagga attctgatgt gccagtgatt gtcaggtttg 9480
tccctgggca ggaccacact gcctgacctt ctgtccccct gggacacagt atttccagag 9540
aggtgcttca gttgccccac cagcacttcc agcgcccccc atctctgtat gcagctgagc 9600
tcatgatgga gccactgtg tgctttttgt tgttggttaca ttcctataaa aatgtccacg 9660
catatttgaa catctgtgtt catagtggca ttattcaciaa tggctacaac acgaagaaag 9720
cattccaagt acctatgat gaataagcaa aatattacac acacaggaat attattcagc 9780
cttgaaagga aattcggaca cgtgctacaa catagatgaa tcttgaggac ggtatgcaaa 9840
gtgaaataaa tcagacacag aaggacaaat actgtatgat tccacttata taaagtacct 9900
agattagtca gattcataga gacaaagtag aatggtgggt gctagacgct ggaggaggag 9960
gagaaagggg agttattaat ggggtgtagag tttctgttac acaggatgca aagtggcctg 10020
aagatggatg gtcgtgatgg ttgcacagca atgtgaattt aatgacactg aagtgtacac 10080
ttaaaagtca ttaaaatgct aaattttgta tgtgttttac aattttaaaa atggaaaaaa 10140
agtaagacca aaagcaacac ctctccagaa tgtgtgttat ataccaaatt ttgatgtatg 10200
tgagattgct gactatattt tacttatcaa tttgaaatta tattgttttt atgttgacac 10260
tccatataag ccattatttt gaaaaaaaca ttttccttat taaaagattg gaaaaaaatt 10320
caca 10324

<210> 34
<211> 1561
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 34

Met Gln Pro Gly Ser Ala Pro Pro Pro Gly Arg Met Asp Pro Ser Ala
1 5 10 15

ES 3 010 129 T3

Pro Gln Pro Arg Ala Glu Thr Ser Gly Lys Asp Ile Trp His Pro Gly
20 25 30

Glu Arg Cys Leu Ala Pro Ser Pro Asp Asn Gly Lys Leu Cys Glu Ala
35 40 45

Ser Ile Lys Ser Ile Thr Val Asp Glu Asn Gly Lys Ser Phe Ala Val
50 55 60

Val Leu Tyr Ala Asp Phe Gln Glu Arg Lys Ile Pro Leu Lys Gln Leu
65 70 75 80

Gln Glu Val Lys Phe Val Lys Asp Cys Pro Arg Asn Leu Ile Phe Asp
85 90 95

Asp Glu Asp Leu Glu Lys Pro Tyr Phe Pro Asn Arg Lys Phe Pro Ser
100 105 110

Ser Ser Val Ala Phe Lys Leu Ser Asp Asn Gly Asp Ser Ile Pro Tyr
115 120 125

Thr Ile Asn Arg Tyr Leu Arg Asp Tyr Gln Arg Glu Gly Thr Arg Phe
130 135 140

Leu Tyr Gly His Tyr Ile His Gly Gly Gly Cys Ile Leu Gly Asp Asp
145 150 155 160

Met Gly Leu Gly Lys Thr Val Gln Val Ile Ser Phe Leu Ala Ala Val
165 170 175

Leu His Lys Lys Gly Thr Arg Glu Asp Ile Glu Asn Asn Met Pro Glu
180 185 190

Phe Leu Leu Arg Ser Met Lys Lys Glu Pro Leu Ser Ser Thr Ala Lys
195 200 205

Lys Met Phe Leu Ile Val Ala Pro Leu Ser Val Leu Tyr Asn Trp Lys
210 215 220

ES 3 010 129 T3

Asp Glu Leu Asp Thr Trp Gly Tyr Phe Arg Val Thr Val Leu His Gly
225 230 235 240

Asn Arg Lys Asp Asn Glu Leu Ile Arg Val Lys Gln Arg Lys Cys Glu
245 250 255

Ile Ala Leu Thr Thr Tyr Glu Thr Leu Arg Leu Cys Leu Asp Glu Leu
260 265 270

Asn Ser Leu Glu Trp Ser Ala Val Ile Val Asp Glu Ala His Arg Ile
275 280 285

Lys Asn Pro Lys Ala Arg Val Thr Glu Val Met Lys Ala Leu Lys Cys
290 295 300

Asn Val Arg Ile Gly Leu Thr Gly Thr Ile Leu Gln Asn Asn Met Lys
305 310 315 320

Glu Leu Trp Cys Val Met Asp Trp Ala Val Pro Gly Leu Leu Gly Ser
325 330 335

Gly Thr Tyr Phe Lys Lys Gln Phe Ser Asp Pro Val Glu His Gly Gln
340 345 350

Arg His Thr Ala Thr Lys Arg Glu Leu Ala Thr Gly Arg Lys Ala Met
355 360 365

Gln Arg Leu Ala Lys Lys Met Ser Gly Trp Phe Leu Arg Arg Thr Lys
370 375 380

Thr Leu Ile Lys Asp Gln Leu Pro Lys Lys Glu Asp Arg Met Val Tyr
385 390 395 400

Cys Ser Leu Thr Asp Phe Gln Lys Ala Val Tyr Gln Thr Val Leu Glu
405 410 415

Thr Glu Asp Val Thr Leu Ile Leu Gln Ser Ser Glu Pro Cys Thr Cys
420 425 430

ES 3 010 129 T3

Arg Ser Gly Gln Lys Arg Arg Asn Cys Cys Tyr Lys Thr Asn Ser His
435 440 445

Gly Glu Thr Val Lys Thr Leu Tyr Leu Ser Tyr Leu Thr Val Leu Gln
450 455 460

Lys Val Ala Asn His Val Ala Leu Leu Gln Ala Ala Ser Thr Ser Lys
465 470 475 480

Gln Gln Glu Thr Leu Ile Lys Arg Ile Cys Asp Gln Val Phe Ser Arg
485 490 495

Phe Pro Asp Phe Val Gln Lys Ser Lys Asp Ala Ala Phe Glu Thr Leu
500 505 510

Ser Asp Pro Lys Tyr Ser Gly Lys Met Lys Val Leu Gln Gln Leu Leu
515 520 525

Asn His Cys Arg Lys Asn Arg Asp Lys Val Leu Leu Phe Ser Phe Ser
530 535 540

Thr Lys Leu Leu Asp Val Leu Gln Gln Tyr Cys Met Ala Ser Gly Leu
545 550 555 560

Asp Tyr Arg Arg Leu Asp Gly Ser Thr Lys Ser Glu Glu Arg Leu Lys
565 570 575

Ile Val Lys Glu Phe Asn Ser Thr Gln Asp Val Asn Ile Cys Leu Val
580 585 590

Ser Thr Met Ala Gly Gly Leu Gly Leu Asn Phe Val Gly Ala Asn Val
595 600 605

Val Val Leu Phe Asp Pro Thr Trp Asn Pro Ala Asn Asp Leu Gln Ala
610 615 620

Ile Asp Arg Ala Tyr Arg Ile Gly Gln Cys Arg Asp Val Lys Val Leu
625 630 635 640

ES 3 010 129 T3

Arg Leu Ile Ser Leu Gly Thr Val Glu Glu Ile Met Tyr Leu Arg Gln
645 650 655

Ile Tyr Lys Gln Gln Leu His Cys Val Val Val Gly Ser Glu Asn Ala
660 665 670

Lys Arg Tyr Phe Glu Ala Val Gln Gly Ser Lys Glu His Gln Gly Glu
675 680 685

Leu Phe Gly Ile His Asn Leu Phe Lys Phe Arg Ser Gln Gly Ser Cys
690 695 700

Leu Thr Lys Asp Ile Leu Glu Arg Glu Gly Gln Val Glu Ala Gly Ile
705 710 715 720

Met Thr Ala Thr Thr Trp Leu Lys Glu Gly Pro Pro Ala His Lys Leu
725 730 735

Glu Met Pro Arg Gln Pro Asp Cys Gln Glu Cys Arg Gly Thr Glu Gln
740 745 750

Ala Ala Glu Pro Leu Ala Lys Glu Ala Cys Asp Leu Cys Ser Asp Phe
755 760 765

Ser Asp Glu Glu Pro Val Gly Ala Thr Gly Ile Lys Thr Ala Lys Asn
770 775 780

Lys Ala Pro Asp Ser Ser Lys Ala Ser Ser Ser Pro Gly Gln Leu Thr
785 790 795 800

Leu Leu Gln Cys Gly Phe Ser Lys Leu Leu Glu Thr Lys Cys Lys Ala
805 810 815

Val Glu Asp Ser Asp Gly Asn Thr Ala Ser Asp Asp Glu Ser Ser Asp
820 825 830

Glu Gln Pro Thr Cys Leu Ser Thr Glu Ala Lys Asp Ala Gly Cys Glu
835 840 845

ES 3 010 129 T3

Lys Asn Gln Asp Ser Leu Gly Thr Ser Lys His Gln Lys Leu Asp Asn
850 855 860

Ile Leu Asn Pro Lys Glu Lys His Ile Phe Tyr Lys Ser Glu Lys Ile
865 870 875 880

Leu Glu Gln Asn Ile Ser Ser Lys Ser Asp Glu Lys Lys Ile Lys Asn
885 890 895

Thr Asp Lys His Cys Ile Leu Gln Asn Val Thr Glu Ser Glu Asp Ser
900 905 910

Asp Val Ile Cys Pro Thr Gln Tyr Thr Thr Glu Arg Phe Pro Asp Asn
915 920 925

Ser Ile Arg Phe Lys Pro Pro Leu Glu Gly Ser Glu Asp Ser Glu Thr
930 935 940

Glu His Thr Val Lys Thr Arg Asn Asn Asp Asn Ser Arg Asn Thr Asp
945 950 955 960

Asp Lys Arg Asn Gly Ile Ile Ser Lys Lys Leu Ser Pro Glu Asn Thr
965 970 975

Thr Leu Lys Ser Ile Leu Lys Arg Lys Gly Thr Ser Asp Ile Ser Asp
980 985 990

Glu Ser Asp Asp Ile Glu Ile Ser Ser Lys Ser Arg Val Arg Lys Arg
995 1000 1005

Ala Ser Ser Leu Arg Phe Lys Arg Ile Lys Glu Thr Lys Lys Glu
1010 1015 1020

Leu His Asn Ser Pro Lys Thr Met Asn Lys Thr Asn Gln Val Tyr
1025 1030 1035

Ala Ala Asn Glu Asp His Asn Ser Gln Phe Ile Asp Asp Tyr Ser
1040 1045 1050

ES 3 010 129 T3

Ser	Ser	Asp	Glu	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	His	Phe	Ser	Phe	Ser	Lys
1055						1060					1065			
Gln	Ser	His	Arg	Pro	Arg	Thr	Ile	Arg	Asp	Arg	Thr	Ser	Phe	Ser
1070						1075					1080			
Ser	Lys	Leu	Pro	Ser	His	Asn	Lys	Lys	Asn	Ser	Thr	Phe	Ile	Pro
1085						1090					1095			
Arg	Lys	Pro	Met	Lys	Cys	Ser	Asn	Glu	Lys	Val	Val	Asn	Gln	Glu
1100						1105					1110			
Gln	Ser	Tyr	Glu	Ser	Met	Asp	Lys	Phe	Leu	Asp	Gly	Val	Gln	Glu
1115						1120					1125			
Val	Ala	Tyr	Ile	His	Ser	Asn	Gln	Asn	Val	Ile	Gly	Ser	Ser	Lys
1130						1135					1140			
Ala	Glu	Asn	His	Met	Ser	Arg	Trp	Ala	Ala	His	Asp	Val	Phe	Glu
1145						1150					1155			
Leu	Lys	Gln	Phe	Ser	Gln	Leu	Pro	Ala	Asn	Ile	Ala	Val	Cys	Ser
1160						1165					1170			
Ser	Lys	Thr	Tyr	Lys	Glu	Lys	Val	Asp	Ala	Asp	Thr	Leu	Pro	His
1175						1180					1185			
Thr	Lys	Lys	Gly	Gln	Gln	Pro	Ser	Glu	Gly	Ser	Ile	Ser	Leu	Pro
1190						1195					1200			
Leu	Tyr	Ile	Ser	Asn	Pro	Val	Asn	Gln	Lys	Lys	Lys	Lys	Val	Tyr
1205						1210					1215			
His	Thr	Asn	Gln	Thr	Thr	Phe	Ile	Ile	Gly	Glu	Thr	Pro	Lys	Gly
1220						1225					1230			
Ile	Arg	Arg	Lys	Gln	Phe	Glu	Glu	Met	Ala	Ser	Tyr	Phe	Asn	Ser
1235						1240					1245			

Ser	Ser	Val	Asn	Glu	Phe	Ala	Lys	His	Ile	Thr	Asn	Ala	Thr	Ser
1250						1255					1260			
Glu	Glu	Arg	Gln	Lys	Met	Leu	Arg	Asp	Phe	Tyr	Ala	Ser	Gln	Tyr
1265						1270					1275			
Pro	Glu	Val	Lys	Glu	Phe	Phe	Val	Asp	Ser	Val	Ser	Gln	Phe	Asn
1280						1285					1290			
Asn	Ser	Ser	Phe	Glu	Lys	Gly	Glu	Gln	Arg	Thr	Arg	Lys	Lys	Ser
1295						1300					1305			
Asp	Lys	Arg	Glu	Ser	Leu	Ile	Lys	Pro	Arg	Leu	Ser	Asp	Ser	Glu
1310						1315					1320			
Thr	Leu	Ser	Phe	Lys	Asp	Ser	Thr	Asn	Lys	Ile	Ser	Gln	Val	Cys
1325						1330					1335			
Ser	Leu	Lys	Thr	Tyr	Lys	Arg	Lys	Ser	Val	Lys	Phe	Gln	Asn	His
1340						1345					1350			
Ile	Ser	Tyr	Arg	Glu	Glu	Val	Phe	Phe	Asn	Asp	Ala	Glu	Thr	Lys
1355						1360					1365			
Lys	Ser	Pro	Val	Ser	Ser	Thr	Gln	Glu	Ile	Asp	Ser	Gly	Lys	Asn
1370						1375					1380			
Ser	Gln	Ala	Ser	Glu	Asp	Thr	Val	Thr	Ser	Arg	Ser	Leu	Asn	Ser
1385						1390					1395			
Glu	Ser	Glu	Thr	Arg	Glu	Arg	Arg	Leu	Glu	Asn	Thr	Met	Lys	Asp
1400						1405					1410			
Gln	Gln	Asp	Leu	Thr	Arg	Thr	Gly	Ile	Ser	Arg	Lys	Glu	Pro	Leu
1415						1420					1425			
Leu	Lys	Leu	Glu	Asn	Lys	Lys	Ile	Glu	Asn	Pro	Val	Leu	Glu	Asn
1430						1435					1440			

Thr Ser Val Ile Ser Leu Leu Gly Asp Thr Ser Ile Leu Asp Asp
1445 1450 1455

Leu Phe Lys Ser His Gly Asn Ser Pro Thr Gln Leu Pro Lys Lys
1460 1465 1470

Val Leu Ser Gly Pro Met Glu Lys Ala Lys Gln Arg Pro Lys Asp
1475 1480 1485

Phe Trp Asp Ile Leu Asn Glu Gln Asn Asp Glu Ser Leu Ser Lys
1490 1495 1500

Leu Thr Asp Leu Ala Val Ile Glu Thr Leu Cys Glu Lys Ala Pro
1505 1510 1515

Leu Ala Ala Pro Phe Lys Arg Arg Glu Glu Pro Ala Thr Ser Leu
1520 1525 1530

Trp Lys Ser Asn Glu Lys Phe Leu Trp Lys Lys Phe Ser Pro Ser
1535 1540 1545

Asp Thr Asp Glu Asn Ala Thr Asn Thr Gln Ser Thr Thr
1550 1555 1560

5 <210> 35
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 35
ccttgatccc agatgttggtg gcctg

25

15 <210> 36
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Polinucleótido sintético

	<400> 36	
	ctgggaaagc cctcattgct acagt	25
5	<210> 37	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 37	
15	tacctcagtt gtgaccttca gcaga	25
	<210> 38	
	<211> 25	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 38	
	gtggaggcca tcagtattga ctttc	25
	<210> 39	
30	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 39	
40	tattgacttt ctcttacttg ctgta	25
	<210> 40	
	<211> 25	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 40	
	cttgctgtac taccagcctg ctcgt	25
	<210> 41	
55	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 41	
	tgctcgtttc cacctttaag aatg	24

5	<210> 42 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
10	<400> 42 ctcaatgtct cctactatcc aaaat	25
15	<210> 43 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
20	<400> 43 atgtgcatca caggaggctc ttaac	25
25	<210> 44 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 44 ttgcgctaata gcttgaactc ttttt	25
40	<210> 45 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
45	<400> 45 gtagtaccac atcctgcctc attaa	25
50	<210> 46 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
55	<400> 46 gctagaaacc acctgattct gccag	25
60	<210> 47 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
65		

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
5	<400> 47		
	tgaaagcggg cacctgcagg aagct	25	
10	<210> 48		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 48		
	gaacacgatg accttctggt ggaga	25	
20	<210> 49		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 49		
30	tgagaaactt catcgctttc caggc	25	
35	<210> 50		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 50		
	tccaggccca cactgatggc caggc	25	
45	<210> 51		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 51		
	caggccagca ccaggagat actgc	25	
55	<210> 52		
	<211> 25		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
65	<400> 52		

	aagttatctg catcacagtc ttgtg	25
5	<210> 53 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 53 cagtccttgtg tcttccgaga actat	25
15	<210> 54 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 54 atctgtgcac tttccataga acttc	25
30	<210> 55 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 55 aacaacattg cttcctaaac ttcca	25
40	<210> 56 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 56 ggaagttggc tgcacttgat gtttg	25
55	<210> 57 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
60	<400> 57 gagactgttg ctcaaccatc aggaa	25
	<210> 58	

	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 58		
10	gagactgttg ctcaaccatc aggaa	25	
	<210> 59		
	<211> 25		
	<212> ADN		
15	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
20	<400> 59		
	gcagaaagtc gcatagggtt tttta	25	
	<210> 60		
25	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
30	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 60		
	gacaatggcg ctgcatgttt ttctt	25	
35	<210> 61		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 61		
45	tatctccttt tctctagtat ttgac	25	
	<210> 62		
	<211> 25		
50	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
55	<400> 62		
	tttgactgtt actgtccttg gcgaa	25	
60	<210> 63		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 63		
5	gttactgtcc ttggcgaatc gataa		25
	<210> 64		
	<211> 25		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
15	<400> 64		
	ggcgaatcga taatcattgc atagt		25
	<210> 65		
20	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
25	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 65		
30	tagtgactga aaagcctaag tgcaa		25
	<210> 66		
	<211> 25		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
40	<400> 66		
	ttcttgtttc tgaacttcgt gccat		25
	<210> 67		
45	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 67		
	acttcgtgcc atatatttgtt cctga		25
55	<210> 68		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 68		
65	tctattagag acttaccctc ctgac		25

5	<210> 69 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 69 cttaccctcc tgacctgata aaaag	25
15	<210> 70 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 70 aaagggatac ccatgtctct attaa	25
25		
30	<210> 71 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 71 taccatgtc tctattaaca gcttt	25
40	<210> 72 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 72 ttagttatgc ttaaggagga gttct	25
50		
55	<210> 73 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 73 taatgtaaga cagttttggc cttta	25
65	<210> 74 <211> 25 <212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
5	<400> 74 attatcatga gagatccttc tgaat	25
10	<210> 75 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Polinucleótido sintético	
20	<400> 75 ccttctgaat aggatgtctt tctga	25
25	<210> 76 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 76 tctttctgag ttccactatt cagtt	25
35	<210> 77 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Polinucleótido sintético	
45	<400> 77 cagttacaaa actccttaatt gctta	25
50	<210> 78 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 78 tactgtgtac cttttatatt taata	25
60	<210> 79 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	

	<400> 79 aagtctgtac tgataaaacc cattg	25
5	<210> 80 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
15	<400> 80 actgataaaa cccattgtgt acaaa	25
20	<210> 81 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 81 ttctctttat acaagctgag tcata	25
30	<210> 82 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
40	<400> 82 gatttttatat tctggatttg tgttt	25
45	<210> 83 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 83 agactttggt gatcactttg caaat	25
55	<210> 84 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Polinucleótido sintético	
65	<400> 84 tggatgacac ttgcaaata tttgt	25

5	<210> 85 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
10	<400> 85 atatttggta atccttgagt ttgag	25
15	<210> 86 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 86 tgagtttgag aacctgtctt ttaaa	25
25	<210> 87 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Polinucleótido sintético	
35	<400> 87 atactttcaa acaagctagc aaggc	25
40	<210> 88 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 88 ttatatattt ggtagttct gttta	25
50	<210> 89 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Polinucleótido sintético	
60	<400> 89 ctggtggcct tatgagttat tttat	25
65	<210> 90 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 90		
5	attaccgact gtatgcctac acgga		25
	<210> 91		
	<211> 25		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
15	<400> 91		
	tacacggagt cggagctgca gattg		25
	<210> 92		
20	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
25	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 92		
30	ttccccaaca tgggtggtggc gcagg		25
	<210> 93		
	<211> 25		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
40	<400> 93		
	gcagcaggca atgccagtgc gcatc		25
	<210> 94		
45	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 94		
	cagcccagca gataatccat ttcct		25
55	<210> 95		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 95		

	cagactccgg ttcactgagg gtgtc	25
5	<210> 96 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 96 gaggggtgtcc tgtataacca gttcc	25
15	<210> 97 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 97 aaccagttcc tgtcgcaagt ggact	25
30	<210> 98 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 98 ttcgagaact cggccaagcg gctca	25
40	<210> 99 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 99 ggcacagcga cgtcaagcgc ttttg	25
55	<210> 100 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 100 gctcctgaga gcgcgggact tggac	25
65	<210> 101 <211> 25	

	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
5	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 101		
	gagcattctt caggtcacat gaacc	25	
10	<210> 102		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 102		
20	gagaaaacat ggtcaacgtc ttgaa	25	
	<210> 103		
	<211> 25		
25	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
30	<400> 103		
	gtgcttatag aatgtgatcc tgcca	25	
35	<210> 104		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 104		
45	cagtttctgc tgtacttgga tgagt	25	
	<210> 105		
	<211> 25		
	<212> ADN		
50	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
55	<400> 105		
	ttggatgagt ccaatgccct gggga	25	
	<210> 106		
60	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
65	<223> Polinucleótido sintético		

	<400> 106 gatgacactc acgtcttttgt aatag	25
5	<210> 107 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
15	<400> 107 gcagaattgg ttaatgtcct ccagg	25
20	<210> 108 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 108 tgtcctccag gagcgagtgg gtgaa	25
30	<210> 109 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
40	<400> 109 aactgtgaaa gacttgccac tcaat	25
45	<210> 110 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 110 gccactcaat atcttaggtg actga	25
55	<210> 111 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 111 gggttgtttt aggagcatgc cacgg	25

5	<210> 112 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
10	<400> 112 agtccggaca gacattgtgg gggtc	25
15	<210> 113 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
20	<400> 113 attaaggttt actctgctgc cttgg	25
25	<210> 114 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 114 gccttggcag acttacgata tcaac	25
35	<210> 115 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
40	<400> 115 cgatctcaac agttcatacg agcag	25
45	<210> 116 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 116 gagggcatgc tcactagtgg ttagt	25
55	<210> 117 <211> 25 <212> ADN	
60		

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
5	<400> 117	
	gtggtagta agctgtcgac tttgt	25
10	<210> 118	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 118	
	gaacatgtac aatttgccac tggga	25
20		
	<210> 119	
	<211> 25	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 119	
	aatgccagct gcgtgtctag ttttg	25
	<210> 120	
35	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 120	
	agcaaatcac tcttattttt catcc	25
45		
	<210> 121	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 121	
55	gtgggagcag tgtacaccaa ctctt	25
	<210> 122	
	<211> 25	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
65		

	<400> 122 aactcttcct gtatatggcc ttttt	25
5	<210> 123 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
15	<400> 123 taacagtaac tgactggccc actga	25
20	<210> 124 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 124 ccacctggga gagaaccacc cgagg	25
35	<210> 125 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Polinucleótido sintético	
45	<400> 125 gtacccggct ctgacgggtg gtcac	25
50	<210> 126 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Polinucleótido sintético	
60	<400> 126 ttgctgctgg acttttcgaa gggaa	25
65	<210> 127 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
70	<220> <223> Polinucleótido sintético	
75	<400> 127 gagcttgctg atgggcgagt tggtc	25

5	<210> 128	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 128	
	gggccatcgc ctttagggta tgtcc	25
	<210> 129	
	<211> 25	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 129	
20	cttttagggta tgtccacctc tggtc	25
	<210> 130	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 130	
	ctctgttcac ttctccaag gaaaa	25
	<210> 131	
30	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
35	<400> 131	
	cacctcagg cagccagaga ttcac	25
	<210> 132	
	<211> 25	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 131	
	cacctcagg cagccagaga ttcac	25
45	<210> 132	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 132	
	aacttccccct cggagggtgg agcat	25
	<210> 133	
	<211> 25	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 133	
60	aacttccccct cggagggtgg agcat	25
	<210> 133	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65		

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 133		
5	gattatttctg taccctgtgt ttgta		25
	<210> 134		
	<211> 25		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
15	<400> 134		
	ggtgatcacg aaactcgctg gcatg		25
	<210> 135		
20	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 135		
30	ggaggaagac ttggcgtttt cgaca		25
	<210> 136		
	<211> 25		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
40	<400> 136		
	ggctggggaa ttggctcca gatcc		25
	<210> 137		
45	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 137		
	gcgctttggc accatgagtt ctatg		25
55	<210> 138		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 138		
65	ttctatgtct ggggccgacg acact		25

5	<210> 139 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 139 taccactcat cgcggagcaa ggcgc	25
15	<210> 140 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 140 acccgctctt caagcgcttt aggaa	25
25		
30	<210> 141 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
35	<400> 141 gcagggtact tcgttcaaga ccggc	25
40	<210> 142 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 142 cctccagcgt tggccaaatt gtgct	25
50		
55	<210> 143 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
60	<400> 143 ggctgtgcct tcataggtca tctag	25
65	<210> 144 <211> 25 <212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
5	<400> 144 ggggagtggg gtcatttctg tatat	25
10	<210> 145 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 145 gaaaccagtg tcgccctgga gaagt	25
20		
	<210> 146 <211> 25 <212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 146 aggaggcctg cgagaatggc cgcgg	25
	<210> 147 <211> 25 <212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 147 tgctgtcagt ggcccggggc aaagt	25
45		
	<210> 148 <211> 25 <212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 148 gaggggaatcg actttgtgca ccact	25
55		
	<210> 149 <211> 25 <212> ADN	
60	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	

	<400> 149 tctacacaca gagccgcatt ctcaa	25
5	<210> 150 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
15	<400> 150 gcattctcaa ggcgcggtg gaata	25
20	<210> 151 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 151 gggaccagtt ccagattcgt gagaa	25
30	<210> 152 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
40	<400> 152 agaatgactt tcttaccttc gatgc	25
45	<210> 153 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 153 gtcgggcat caggggcaag acgga	25
55	<210> 154 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 154 ggtctttgcc gacaagcgtg ttgcc	25

5	<210> 155 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
10	<400> 155 tcagcagctc tgagtggggc ggggtg	25
15	<210> 156 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
20	<400> 156 ttagttccaa actcactctt cttac	25
25	<210> 157 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 157 cgacagcact ggccattaca gcaga	25
35	<210> 158 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
40	<400> 158 ttacagcaga ttccgaaacc cttcc	25
45	<210> 159 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial <220> <223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 159 gagaagtata atcctggtcc ccaag	25
55	<210> 160 <211> 25 <212> ADN	
60		

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
5	<400> 160 ggtgaatgcc aaaaactgcc gctcc	25
10	<210> 161 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 161 gctccttgat gcaccacggt aagaa	25
20		
	<210> 162 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 162 tagcagccct gtcacaagac gagct	25
35	<210> 163 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
40	<400> 163 tatgatttca ttcacacctc ttttg	25
45		
	<210> 164 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 164 tgatggctgt tttcttatcc catgc	25
55		
	<210> 165 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Polinucleótido sintético	
65		

	<400> 165 tcccatgcct gtacttttca gcggc	25
5	<210> 166 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
15	<400> 166 gttccttgcc agacatcata ggtca	25
20	<210> 167 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 167 gaagcagcag ccagcgaaat agaag	25
30	<210> 168 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
40	<400> 168 aagaggcttt cagattctaa acgaa	25
45	<210> 169 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 169 atacatgcgg tggatttttg gggga	25
55	<210> 170 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 170 tcattctgatg gatcttcaag tgaac	25

5	<210> 171		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
10	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 171		
	gccaaaaacc agtgcttcag attcg		25
	<210> 172		
	<211> 25		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 172		
20	gcttcagatt cgcagaactc agtga		25
	<210> 173		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 173		
	gaatggagggt gcgaccacca gcagc		25
	<210> 174		
30	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
35	<400> 174		
	accagcagct ctagtgatag tgatg		25
	<210> 175		
	<211> 25		
	<212> ADN		
40	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 175		
	agagaagatg gtcctcgtga ccgcc		25
45	<210> 176		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 176		
	agagaagatg gtcctcgtga ccgcc		25
	<210> 177		
	<211> 25		
55	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 178		
60	agagaagatg gtcctcgtga ccgcc		25
	<210> 179		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
65	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 179		
	agagaagatg gtcctcgtga ccgcc		25
	<210> 180		

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 176		
5	gtgaccgcca gatctgtgtt tggga		25
	<210> 177		
	<211> 25		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
15	<400> 177		
	gaaggaaact aagacgtgcg agggg		25
	<210> 178		
20	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
25	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 178		
30	taagacttgt actatgtgtg gccat		25
	<210> 179		
	<211> 25		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
40	<400> 179		
	gtgtggccat gaactgacat atgaa		25
	<210> 180		
45	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 180		
	tcagtgaagg tcacctggcc tgggt		25
55	<210> 181		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 181		

	gttgtgtgca caatgtcatg tctgt	25
5	<210> 182 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 182 atgtctgtga ttgccttctt acaac	25
15	<210> 183 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 183 aggtgcagaa gtggtaggtc agcta	25
30	<210> 184 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 184 ggacaagata ccaaggcaaa cccta	25
40	<210> 185 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 185 ggctgaactg gattcttaac caaga	25
55	<210> 186 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
60	<400> 186 gcaatggtgg tgcaccactg taccc	25
	<210> 187	

	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 187		
	actgtacccc aggttctagt catgt	25	
10			
	<210> 188		
	<211> 25		
	<212> ADN		
15	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
20	<400> 188		
	ttaggcagat ttctgtctcc acgat	25	
	<210> 189		
25	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
30	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 189		
	cccttccaaa gactgtctcc gttga	25	
35			
	<210> 190		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 190		
45	tccaaagact gtctccgttg acctt	25	
	<210> 191		
	<211> 25		
50	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
55	<400> 191		
	tgaccttgtc tttttggtat gcctt	25	
60			
	<210> 192		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 192		
5	ccttgtcttt ttggtatgcc ttggg		25
	<210> 193		
	<211> 25		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
15	<400> 193		
	ttttgggtatg ccttgggggtt tctga		25
	<210> 194		
20	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
25	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 194		
	gggtatgcctt ggggtttctg ataata		25
30			
	<210> 195		
	<211> 25		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
40	<400> 195		
	gccttgggggt ttctgataat gtgtg		25
	<210> 196		
45	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 196		
	aggtaagtga gcatgtcaaa caaaa		25
55			
	<210> 197		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60			
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 197		

	gtcaaacaaa ataggagctc acatg	25
5	<210> 198 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 198 aggagctcac atggatatat ttatg	25
15	<210> 199 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 199 atggatatat ttatgtcact gagtt	25
30	<210> 200 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 200 gagcctttgt ctggtgaaca gttgg	25
40	<210> 201 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 201 tctccccagg ataaggcggc agagg	25
55	<210> 202 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 202 ggcggcagag gctacaaatg actat	25
	<210> 203	

	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 203		
	aatccaggag gccctaaact gctta	25	
10			
	<210> 204		
	<211> 25		
	<212> ADN		
15	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
20	<400> 204		
	gcagatcctg aagttatgct cttga	25	
	<210> 205		
25	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
30	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 205		
	gttatgctct tgactttaag tttgt	25	
35			
	<210> 206		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 206		
45	ggaatttttg ttcccataat tggat	25	
	<210> 207		
	<211> 25		
50	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
55	<400> 207		
	tcaaaaagca acttctgccc tgcaa	25	
60	<210> 208		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
65	<220>		

	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 208	
5	ccccactcca tagtctggta ttctg	25
	<210> 209	
	<211> 25	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
15	<400> 209	
	gtctgggtatt ctgagcacta gctta	25
	<210> 210	
20	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 210	
	gagcactagc ttaatatattc ttcac	25
30	<210> 211	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 211	
40	tatttagaag cctttactca gcccc	25
	<210> 212	
	<211> 25	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 212	
	ggagcttgag ctctacaggt aaggc	25
55	<210> 213	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 213	
	taaggcagag ctaccggtga atgaa	25

5	<210> 214 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 214 cccctggcat cacatgtgca tgctg	25
15	<210> 215 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 215 gcatgctgta ggcaggacct gagct	25
25		
30	<210> 216 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 216 tccgctgcag gttcagatgc accgc	25
40	<210> 217 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 217 tgcagctgtc cttcagttag ttcac	25
50	<210> 218 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 218 agcctgagcc gggaactggc tgtgc	25
60		
65	<210> 219 <211> 25 <212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
5	<400> 219 agggcttccg tgtactcagg atgta	25
10	<210> 220 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Polinucleótido sintético	
20	<400> 220 gtctttctcaa gggactgac ggcca	25
25	<210> 221 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Polinucleótido sintético	
35	<400> 221 gatcggccaa gtatgctttt cttta	25
	<210> 222 <211> 4518 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 222 ggagttttatt cataacgcgc tctccaagta tacgtggcaa tgcgttgctg ggttatttta	60
	atcattctag gcatcgtttt cctccttatg cctctatcat tcctccctat ctacactaac	120
	atcccacgct ctgaacgcgc gccattaat acccttcttt cctccactct ccctgggact	180
	cttgatcaaa gcgcggccct ttccccagcc ttagcgaggc gccctgcagc ctggtacgcg	240
	cgtggcgctgg cgggtgggcgc gcagtgcgtt ctcggtgtgg agggcagctg ttccgcctgc	300
	gatgatttat actcacagga caaggatgcg gtttgtcaaa cagtactgct acggaggagc	360
	agcagagaaa gggagagggt ttgagaggga gcaaaagaaa atggtaggcg cgcgtagtta	420
	attcatgcgg ctctcttact ctgtttacat cctagagcta gaggctcgg ctgcccggct	480
	gagtctcctc cccaccttcc ccacctccc cacctcccc ataagcgccc ctcccgggtt	540
40	cccaaagcag agggcggtggg ggaaaagaaa aaagatcctc tctcgctaata ctccgcccac	600

cggcccttta taatgcgagg gtctggacgg ctgaggaccc ccgagctgtg ctgctcgcgg	660
ccgccaccgc cgggccccgg ccgtccctgg ctccccctct gcctcgagaa gggcagggct	720
tctcagaggc ttggcgggaa aaagaacgga gggagggatc gcgctgagta taaaagccgg	780
ttttcggggc tttatctaac tcgctgtagt aattccagcg agaggcagag ggagcgagcg	840
ggcggccggc taggggtgaa gagccggggc agcagagctg cgctgcgggc gtcctgggaa	900
gggagatccg gagcgaatag ggggcttcgc ctctggccca gccctccgc tgatcccca	960
gccagcggtc cgcaaccctt gccgcatcca cgaaactttg cccatagcag cgggcgggca	1020
ctttgcactg gaacttaca caccgagca aggacgcgac tctcccgac cggggaggct	1080
attctgcccc tttggggaca cttccccgcc gctgccagga ccgctttctc tgaaaggctc	1140
tccttgacg tgcttagacg ctggattttt ttcgggtagt ggaaaaccag cagcctccg	1200
cgacgatgcc cctcaacgtt agcttcacca acaggaacta tgacctcgac tacgactcgg	1260
tgcagccgta tttctactgc gacgaggagg agaacttcta ccagcagcag cagcagagcg	1320
agctgcagcc cccggcgccc agcgaggata tctggaagaa attcgagctg ctgcccacc	1380
cgccccctgt ccctagccgc cgctccgggc tctgctcgcc ctctacgtt gcggtcacac	1440
ccttctccct tcggggagac aacgacggcg gtggcgggag cttctccacg gccgaccagc	1500
tggagatggt gaccgagctg ctgggaggag acatggtgaa ccagagtttc atctgcgacc	1560
cggacgacga gaccttcac aaaaacatca tcattccagga ctgtatgtgg agcggcttct	1620
cggccgccc caagctcgtc tcagagaagc tggcctccta ccaggctgcg cgcaaagaca	1680
gcggcagccc gaaccccgcc cgcggccaca gcgtctgctc cacctccagc ttgtacctgc	1740
aggatctgag cgccgcccgc tcagagtgc tcgacccctc ggtggtcttc ccctaccctc	1800
tcaacgacag cagctcgccc aagtccctgc cctcgcaaga ctccagcgcc ttctctccgt	1860
cctcggattc tctgctctcc tcgacggagt cttccccgca gggcagcccc gagccccctg	1920
tgctccatga ggagacaccg cccaccacca gcagcgactc tgaggaggaa caagaagatg	1980
aggaagaaat cgatgttggt tctgtggaaa agaggcaggc tcctggcaaa aggtcagagt	2040
ctggatcacc ttctgctgga ggccacagca aacctctca cagcccactg gtcctcaaga	2100
ggtgccacgt ctccacacat cagcacaact acgcagcgcc tccctccact cggaaggact	2160

atcctgctgc caagagggtc aagttggaca gtgtcagagt cctgagacag atcagcaaca	2220
accgaaaatg caccagcccc aggtcctcgg acaccgagga gaatgtcaag aggcgaacac	2280
acaacgtctt ggagcgccag aggaggaacg agctaaaacg gagctttttt gccctgcgtg	2340
accagatccc ggagttggaa aacaatgaaa aggcccccaa ggtagttatc cttaaaaaag	2400
ccacagcata catcctgtcc gtccaagcag aggagcaaaa gctcatttct gaagaggact	2460
tgttgctggaa acgacgagaa cagttgaaac acaaacttga acagctacgg aactcttgtg	2520
cgtaaggaaa agtaaggaaa acgattcctt ctaacagaaa tgtcctgagc aatcacctat	2580
gaacttgttt caaatgcatg atcaaatgca acctcacaac cttggctgag tcttgagact	2640
gaaagattta gccataatgt aaactgcctc aaattggact ttgggcataa aagaactttt	2700
ttatgcttac catctttttt ttttctttaa cagatttgta ttttaagaatt gtttttaaaa	2760
aattttaaga ttacacaat gtttctctgt aaatattgcc attaaatgta aataacttta	2820
ataaaacgtt tatagcagtt acacagaatt tcaatcctag tatatagtag ctagtattat	2880
aggtagctata aaccctaatt ttttttatth aagtacattt tgctttttta agttgatttt	2940
tttctattgt ttttagaaaa aataaaaataa ctggcaaata tatcattgag ccaaacttta	3000
agttgtgaat gttttgtttc gtttcttccc cctcccaacc accaccatcc ctgtttgttt	3060
tcatcaattg ccccttcaga gggtggtctt aagaaaggca agagttttcc tctgttgaaa	3120
tgggtctggg ggccttaagg tctttaagtt cttggaggtt ctaagatgct tcctggagac	3180
tatgataaca gccagagttg acagttagaa ggaatggcag aaggcaggtg agaaggtgag	3240
aggtaggcaa aggagataca agaggcaaaa ggtagcagtt aagtacacaa agaggcataa	3300
ggactgggga gttgggagga aggtgaggaa gaaactcctg ttacttttagt taaccagtgc	3360
cagtccccctg ctactccaa acccaggaat tctgcccagt tgatggggac acggtgggaa	3420
ccagcttctg ctgccttcac aaccaggcgc cagtcctgtc catgggttat ctgcaaacc	3480
ccagaggatc tctgggagga atgctactat taaccctatt tcacaaacaa ggaaatagaa	3540
gagctcaaag aggttatgta acttatctgt agccacgcag ataatacaaa gcagcaatct	3600
ggacccattc tgttcaaaac acttaaccct tcgctatcat gccttggttc atctgggtct	3660
aatgtgctga gatcaagaag gtttaggacc taatggacag actcaagtca taacaatgct	3720

aagctctatt tgtgtcccaa gcactcctaa gcattttatc cctaactcta catcaacccc 3780
atgaaggaga tactgttgat ttccccatat tagaagtaga gaggggaagct gaggcacaca 3840
aagactcatc cacatgcccc agattcactg atagggaana gtggaagcga gatttgaacc 3900
caggctgttt actcctaacc tgtccaagcc acctctcaga cgacggtagg aatcagctgg 3960
ctgcttgtga gtacaggagt tacagtccag tgggttatgt tttttaagtc tcaacatcta 4020
agcctgggtca ggcatcagtt cccctttttt tgtgatttat tttgttttta tttgtttgtt 4080
cattgtttta tttttccttt tacaatgaga aggtcaccat cttgactcct accttagcca 4140
tttgttgaat cagactcatg acggctcctg ggaagaagcc agttcagatc ataaaataaa 4200
acatatttat tctttgtcat gggagtcatt attttagaaa ctacaaactc tccttgcttc 4260
catccttttt tacatactca tgacacatgc tcctcctgag tccttgaaaa ggtatttttg 4320
aacatgtgta ttaattataa gcctctgaaa acctatggcc caaaccagaa atgatgttga 4380
ttatataggt aatgaagga tgctattgct gttctaatta cctcattgtc tcagtctcaa 4440
agtaggtcct cagctccctg tactttggga ttttaatcta ccaccacca taaatcaata 4500
aataattact ttctttga 4518

<210> 223
<211> 454
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 223

Met Asp Phe Phe Arg Val Val Glu Asn Gln Gln Pro Pro Ala Thr Met
1 5 10 15
Pro Leu Asn Val Ser Phe Thr Asn Arg Asn Tyr Asp Leu Asp Tyr Asp
20 25 30
Ser Val Gln Pro Tyr Phe Tyr Cys Asp Glu Glu Glu Asn Phe Tyr Gln
35 40 45
Gln Gln Gln Gln Ser Glu Leu Gln Pro Pro Ala Pro Ser Glu Asp Ile
50 55 60

ES 3 010 129 T3

Trp Lys Lys Phe Glu Leu Leu Pro Thr Pro Pro Leu Ser Pro Ser Arg
65 70 75 80

Arg Ser Gly Leu Cys Ser Pro Ser Tyr Val Ala Val Thr Pro Phe Ser
85 90 95

Leu Arg Gly Asp Asn Asp Gly Gly Gly Gly Ser Phe Ser Thr Ala Asp
100 105 110

Gln Leu Glu Met Val Thr Glu Leu Leu Gly Gly Asp Met Val Asn Gln
115 120 125

Ser Phe Ile Cys Asp Pro Asp Asp Glu Thr Phe Ile Lys Asn Ile Ile
130 135 140

Ile Gln Asp Cys Met Trp Ser Gly Phe Ser Ala Ala Ala Lys Leu Val
145 150 155 160

Ser Glu Lys Leu Ala Ser Tyr Gln Ala Ala Arg Lys Asp Ser Gly Ser
165 170 175

Pro Asn Pro Ala Arg Gly His Ser Val Cys Ser Thr Ser Ser Leu Tyr
180 185 190

Leu Gln Asp Leu Ser Ala Ala Ala Ser Glu Cys Ile Asp Pro Ser Val
195 200 205

Val Phe Pro Tyr Pro Leu Asn Asp Ser Ser Ser Pro Lys Ser Cys Ala
210 215 220

Ser Gln Asp Ser Ser Ala Phe Ser Pro Ser Ser Asp Ser Leu Leu Ser
225 230 235 240

Ser Thr Glu Ser Ser Pro Gln Gly Ser Pro Glu Pro Leu Val Leu His
245 250 255

Glu Glu Thr Pro Pro Thr Thr Ser Ser Asp Ser Glu Glu Glu Gln Glu
260 265 270

ES 3 010 129 T3

Asp Glu Glu Glu Ile Asp Val Val Ser Val Glu Lys Arg Gln Ala Pro
275 280 285

Gly Lys Arg Ser Glu Ser Gly Ser Pro Ser Ala Gly Gly His Ser Lys
290 295 300

Pro Pro His Ser Pro Leu Val Leu Lys Arg Cys His Val Ser Thr His
305 310 315 320

Gln His Asn Tyr Ala Ala Pro Pro Ser Thr Arg Lys Asp Tyr Pro Ala
325 330 335

Ala Lys Arg Val Lys Leu Asp Ser Val Arg Val Leu Arg Gln Ile Ser
340 345 350

Asn Asn Arg Lys Cys Thr Ser Pro Arg Ser Ser Asp Thr Glu Glu Asn
355 360 365

Val Lys Arg Arg Thr His Asn Val Leu Glu Arg Gln Arg Arg Asn Glu
370 375 380

Leu Lys Arg Ser Phe Phe Ala Leu Arg Asp Gln Ile Pro Glu Leu Glu
385 390 395 400

Asn Asn Glu Lys Ala Pro Lys Val Val Ile Leu Lys Lys Ala Thr Ala
405 410 415

Tyr Ile Leu Ser Val Gln Ala Glu Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu
420 425 430

Asp Leu Leu Arg Lys Arg Arg Glu Gln Leu Lys His Lys Leu Glu Gln
435 440 445

Leu Arg Asn Ser Cys Ala
450

5	<210> 224 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 224 gcaacaaccg aaaatgcacc agccc	25
15	<210> 225 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 225 ccccaggtcc tcggacaccg aggag	25
25		
30	<210> 226 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 226 cgaacacaca acgtcttgga gcgcc	25
40	<210> 227 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 227 ggagcgccag aggaggaacg agcta	25
50	<210> 228 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 228 gctaaaacgg agcttttttg ccctg	25
60		
	<210> 229 <211> 25	

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 229	
	aaaagccaca gcatacatcc tgtcc	25
10	<210> 230	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 230	
20	catcctgtcc gtccaagcag aggag	25
	<210> 231	
	<211> 25	
25	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 231	
	catcctgtcc gtccaagcag aggag	25
35	<210> 232	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 232	
45	gaggacttgt tgcggaaacg acgag	25
	<210> 233	
	<211> 25	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
55	<400> 233	
	gaacagctac ggaactcttg tgcgt	25
	<210> 234	
60	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 234	
5	gaaatgtcct gagcaatcac ctatg	25
	<210> 235	
	<211> 25	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
15	<400> 235	
	gcaacctcac aaccttggct gagtc	25
	<210> 236	
20	<211> 1291	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 236	
	gagccgaagg tggaggtcaa aggggcgtgg cgttacagag cctctagcgc tgggtgttgg	60
	ggacctgacg ctatggagct ctcggagttt tgtgggggac ggctgtgagt ggggggttcc	120
	tgctgcggga tgagaacgta gacgccagtg gctcactcgc tcctggcacc ttccctttca	180
	ggctccagat ggaccctggg aaggacaaag aggggggtgcc ccagccctca gggccgccag	240
	caaggaagaa atttgtgata cccctcgacg aggatgaggt ccctcctgga gtggccaagc	300
	ccttattccg atctacacag agccttccca ctgtggacac ctcgggccag gcggccccctc	360
	agacctacgc cgaatatgcc atctcacagc ctctggaagg ggctggggcc acgtgccccca	420
	cagggtcaga gcccctggca ggagagacgc ccaaccaggc cctgaaaccc ggggcaaaat	480
	ccaacagcat cattgtgagc cctcggcaga ggggcaatcc cgtactgaag ttcgtgcgca	540
	atgtgccctg ggaatttggc gacgtaattc ccgactatgt gctggggccag agcacctgtg	600
	ccctgttcct cagcctccgc taccacaacc tgcaccaga ctacatccat gggcggctgc	660
	agagcctggg gaagaacttc gccttgctggg tcctgcttgt ccaggtggat gtgaaagatc	720
	cccagcaggc cctcaaggag ctggctaaga tgtgtatcct ggccgactgc acattgatcc	780
	tcgcctggag ccccgaggaa gctgggcggg acctggagac ctacaaggcc tatgagcaga	840
	aaccagcgga cctcctgatg gagaagctag agcaggactt cgtctcccgg gtgactgaat	900
25	gtctgaccac cgtgaagtca gtcaacaaaa cggacagtca gaccctcctg accacatttg	960

ES 3 010 129 T3

gatctctgga acagctcatc gccgcatcaa gagaagatct ggccttatgc ccaggcctgg 1020
 gccctcagaa agtaagagct ctgggaaaga acccaaggag ttgggggaag gagagagccc 1080
 caaataaaca caacctgaga ccccaaagtt ttaagggtgaa aaaagaacca aagaccagac 1140
 acagtggcctt ccgcctgtaa tcccaacatt ttgggaggcc aaggcgggag gactgcttga 1200
 ggccagaagt tggagaccag cctgggcaag tggacacctc atttttacta aaaataaaaa 1260
 aaactagctg ggcaaaaaaa aaaaaaaaaa a 1291

<210> 237
 <211> 323
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 237

Met Asp Pro Gly Lys Asp Lys Glu Gly Val Pro Gln Pro Ser Gly Pro
 1 5 10 15

Pro Ala Arg Lys Lys Phe Val Ile Pro Leu Asp Glu Asp Glu Val Pro
 20 25 30

Pro Gly Val Ala Lys Pro Leu Phe Arg Ser Thr Gln Ser Leu Pro Thr
 35 40 45

Val Asp Thr Ser Ala Gln Ala Ala Pro Gln Thr Tyr Ala Glu Tyr Ala
 50 55 60

Ile Ser Gln Pro Leu Glu Gly Ala Gly Ala Thr Cys Pro Thr Gly Ser
 65 70 75 80

Glu Pro Leu Ala Gly Glu Thr Pro Asn Gln Ala Leu Lys Pro Gly Ala
 85 90 95

Lys Ser Asn Ser Ile Ile Val Ser Pro Arg Gln Arg Gly Asn Pro Val
 100 105 110

Leu Lys Phe Val Arg Asn Val Pro Trp Glu Phe Gly Asp Val Ile Pro
 115 120 125

ES 3 010 129 T3

Asp Tyr Val Leu Gly Gln Ser Thr Cys Ala Leu Phe Leu Ser Leu Arg
130 135 140

Tyr His Asn Leu His Pro Asp Tyr Ile His Gly Arg Leu Gln Ser Leu
145 150 155 160

Gly Lys Asn Phe Ala Leu Arg Val Leu Leu Val Gln Val Asp Val Lys
165 170 175

Asp Pro Gln Gln Ala Leu Lys Glu Leu Ala Lys Met Cys Ile Leu Ala
180 185 190

Asp Cys Thr Leu Ile Leu Ala Trp Ser Pro Glu Glu Ala Gly Arg Tyr
195 200 205

Leu Glu Thr Tyr Lys Ala Tyr Glu Gln Lys Pro Ala Asp Leu Leu Met
210 215 220

Glu Lys Leu Glu Gln Asp Phe Val Ser Arg Val Thr Glu Cys Leu Thr
225 230 235 240

Thr Val Lys Ser Val Asn Lys Thr Asp Ser Gln Thr Leu Leu Thr Thr
245 250 255

Phe Gly Ser Leu Glu Gln Leu Ile Ala Ala Ser Arg Glu Asp Leu Ala
260 265 270

Leu Cys Pro Gly Leu Gly Pro Gln Lys Val Arg Ala Leu Gly Lys Asn
275 280 285

Pro Arg Ser Trp Gly Lys Glu Arg Ala Pro Asn Lys His Asn Leu Arg
290 295 300

Pro Gln Ser Phe Lys Val Lys Lys Glu Pro Lys Thr Arg His Ser Gly
305 310 315 320

Phe Arg Leu

5	<210> 238 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 238 aagatctggc cttatgcccc ggcct	25
15	<210> 239 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 239 ccctcagaaa gcccgaggc tgttt	25
25		
30	<210> 240 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 240 ctcagaaagc ccggaggctg tttga	25
40	<210> 241 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 241 gaaagcccgg aggctgtttg atgtc	25
50	<210> 242 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 242 aagcccggag gctgtttgat gtcct	25
60		
65	<210> 243 <211> 25 <212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
5	<400> 243 ggctgtttga tgtcctgcac gagcc	25
10	<210> 244 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> Polinucleótido sintético	
20	<400> 244 tgcacgagcc cttcttgaaa gtacc	25
25	<210> 245 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 245 gcccttcttg aaagtaccct gatga	25
35	<210> 246 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Polinucleótido sintético	
45	<400> 246 ccttcttgaa agtaccctga tgacc	25
50	<210> 247 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 247 ttcttgaaag taccctgatg acccc	25
60	<210> 248 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	

	<400> 248	
	tcttgaaagt accctgatga cccca	25
5	<210> 249	
	<211> 1220	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 249	
	atgcacacat acgcgcgcgc acatgcacat aggcacacag agatacgcgc acacacacac	60
	acaaacgcac tcagattttcc cggaccctgg ttttcctcct gtgacccttt cggggccggg	120
	ctctcaccct aaagaagcag ccccgccctg gggtggcccc accctctctt gggacctgtc	180
	ataagtcgga ccccgggcgc cgggctgcgc agtcccagcc gccttcccca ggcagtggaa	240
	ccttcgggct cctgagcttc aggatgggtc gtactaagac atggaccctg aagaagcact	300
	ttgttggcta tcctactaat agtgactttg agttgaagac agctgagctc ccacccttaa	360
	aaaatggaga ggtcctgctt gaagctttgt tcctcaccgt ggatccctac atgagagtgg	420
	cagccaaaag attgaaggaa ggtgatacaa tgatggggca gcaagtggcc aaagttgtgg	480
	aaagtaaaaa tgtagcccta ccaaaaggaa ctattgtact ggcttctcca ggctggacaa	540
	cgcactccat ttctgatggg aaagatctgg aaaagctgct gacagagtgg ccagacacaa	600
	taccactgtc tttggctctg gggacagttg gcatgccagg cctgactgcc tactttggcc	660
	tacttgaaat ctgtggtgtg aagggtggag aaacagtgat ggtaaatgca gcagctggag	720
	ctgtgggctc agtcgtgggg cagattgcaa agctcaaggg ctgcaaagtt gttggagcag	780
	tagggctctga tgaaaagggt gcctaccttc aaaagcttgg atttgatgtc gtctttaact	840
	acaagacggt agagtctttg gaagaaacct tgaagaaagc gtctcctgat ggttatgatt	900
	gttatcttga taatgtaggt ggagagtttt caaacactgt tatcggccag atgaagaaat	960
	ttggaaggat tgccatatgt ggagccatct ctacatataa cagaaccggc ccacttcccc	1020
	caggcccacc cccagagatt gttatctatc aggagcttcg catggaagct tttgtcgtct	1080
	accgctggca aggagatgcc cgccaaaaag ctctgaagga cttgctgaaa tgggtcttag	1140
	agatcaaaag agaaaaatgaa gaagattgaa gcttcaaagc agaaaaatga agggaatatg	1200
	tatcattcac cattacctta	1220

ES 3 010 129 T3

<210> 250
 <211> 301
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 250

Met Val Arg Thr Lys Thr Trp Thr Leu Lys Lys His Phe Val Gly Tyr
 1 5 10 15

Pro Thr Asn Ser Asp Phe Glu Leu Lys Thr Ala Glu Leu Pro Pro Leu
 20 25 30

Lys Asn Gly Glu Val Leu Leu Glu Ala Leu Phe Leu Thr Val Asp Pro
 35 40 45

Tyr Met Arg Val Ala Ala Lys Arg Leu Lys Glu Gly Asp Thr Met Met
 50 55 60

Gly Gln Gln Val Ala Lys Val Val Glu Ser Lys Asn Val Ala Leu Pro
 65 70 75 80

Lys Gly Thr Ile Val Leu Ala Ser Pro Gly Trp Thr Thr His Ser Ile
 85 90 95

Ser Asp Gly Lys Asp Leu Glu Lys Leu Leu Thr Glu Trp Pro Asp Thr
 100 105 110

Ile Pro Leu Ser Leu Ala Leu Gly Thr Val Gly Met Pro Gly Leu Thr
 115 120 125

Ala Tyr Phe Gly Leu Leu Glu Ile Cys Gly Val Lys Gly Gly Glu Thr
 130 135 140

Val Met Val Asn Ala Ala Ala Gly Ala Val Gly Ser Val Val Gly Gln
145 150 155 160

Ile Ala Lys Leu Lys Gly Cys Lys Val Val Gly Ala Val Gly Ser Asp
165 170 175

Glu Lys Val Ala Tyr Leu Gln Lys Leu Gly Phe Asp Val Val Phe Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Val Glu Ser Leu Glu Glu Thr Leu Lys Lys Ala Ser Pro
195 200 205

Asp Gly Tyr Asp Cys Tyr Phe Asp Asn Val Gly Gly Glu Phe Ser Asn
210 215 220

Thr Val Ile Gly Gln Met Lys Lys Phe Gly Arg Ile Ala Ile Cys Gly
225 230 235 240

Ala Ile Ser Thr Tyr Asn Arg Thr Gly Pro Leu Pro Pro Gly Pro Pro
245 250 255

Pro Glu Ile Val Ile Tyr Gln Glu Leu Arg Met Glu Ala Phe Val Val
260 265 270

Tyr Arg Trp Gln Gly Asp Ala Arg Gln Lys Ala Leu Lys Asp Leu Leu
275 280 285

Lys Trp Val Leu Glu Ile Lys Arg Glu Asn Glu Glu Asp
290 295 300

- 5 <210> 251
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 251		
5	gcttggattt gatgtcgtct ttaac	25	
	<210> 252		
	<211> 25		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
15	<400> 252		
	gaaagcgtct cctgatggtt atgat	25	
	<210> 253		
20	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
25	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 253		
30	ttcaaacact gttatcggcc agatg	25	
	<210> 254		
	<211> 25		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
40	<400> 254		
	atgtggagcc atctctacat ataac	25	
	<210> 255		
45	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 255		
	tacatatataac agaaccggcc cactt	25	
55	<210> 256		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 256		

	ccccccccca gagattgtta tctat	25
5	<210> 257 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 257 gttatctatc aggagcttcg catgg	25
15	<210> 258 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 258 catggaagct tttgtcgtct accgc	25
30	<210> 259 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 259 taccgctggc aaggagatgc ccgcc	25
40	<210> 260 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 260 aggatttgaa aacatgccag ctgca	25
55	<210> 261 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 261 gaggacacat ggaatctgga ggcca	25
65	<210> 262 <211> 2520	

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 262

gcgcgcctgc gtactgcggt cagagggccg aggcctgggg gcgagctggg gtcgtgcagt 60
 acagcctctt tccggcaaatt cagcgcgagat ttcgttcacc cgggctccac agggagtatt 120
 ttatacagaa atcttgtgaa accactgccc aaccagagca atgattgttc aaagagtggg 180
 attgaattct cgacctggaa aaaatggtaa tccagtggca gagaatttcc gaatggaaga 240
 agtctattta ccagataata ttaatgaagg acaagtacaa gttagaactc tttatctttc 300
 tgtggatcct tacatgcgtt gtagaatgaa tgaagacact ggcaactgatt atataacacc 360
 ttggcagcta tctcaagtcg ttgatggagg aggtattgga attatagaag aaagcaaaca 420
 cacaaatttg actaaaggcg attttgtgac ttctttctat tggccctggc aaaccaaggt 480
 tattctggat ggaaatagcc ttgaaaaggt agaccacaa cttgtggatg gacacctttc 540
 atattttctt ggagctatag gtatgcctgg tttgacttcc ttgattggga tacaggaaaa 600
 aggtcatata actgctggat ctaataagac aatggttgtc agtggggccg caggtgcctg 660
 tggatctgtg gctgggcaga ttggccattt cttaggttgt tccagagtgg tgggaatttg 720
 tggaacacat gagaaatgca tcctcttgac ctcaagaactg ggctttgatg ctgcaattaa 780
 ttataaaaaa gacaatgtgg cagaacagct ccgtgaatca tgcccagctg gagtggatgt 840
 ttatttttgac aatgttggtg gtaacatcag tgatacagtg ataagtcaga tgaatgagaa 900
 cagccacatc atcctgtgtg gtcaaatttc tcagtacaac aaagatgtgc cttatcctcc 960
 cccgctatcc cctgctatag aggcaatcca gaaagaaaga aacatcacia gggaaagatt 1020
 tctggtatta aattataaag acaaatttga gcctggcatt ctacagctga gtcagtgggt 1080
 taaagaagga aagctaaaga tttaaagagac ggtaataaat gggttggaaa acatgggagc 1140
 tgcattccag tccatgatga caggaggtaa cattggaaag cagatagttt gcatttcaga 1200
 agaaatctct ttgtaattgc tgtaaattgc atcaaggcaa tcatagattt cttttccatt 1260
 ttgcatattt tcaaagatat gttaaaaaat ctttagacta tacatagctc ttgatttaaa 1320
 tgtgatcata ggtgttattt ttagttgcat agggatattt atacaatcat taatggatca 1380
 tacacaatag gtttttaaaa attaataact ttagtaatt acttttatta atttaaaata 1440

gaacgcttga gaggcacttt gtaaagattt gttaaactgg aaacgtttta catgatctga 1500
tacaaccatt aatgaatcat acacaatagg ttttttaaaa ttaatattaa taacttttat 1560
taatttaaaa tagaatgctt aaaataaaat agaatgcttg agaggcactg agtaaagatt 1620
tgttgaactg gaaatgtttt acatgattct taaactgaaa cttggtgtaa aaatagaatt 1680
gagatggcct ttttttcaca ttgtagactg aaaagagact taatggatatg atgtgtacat 1740
agggactggg ggcaggattg ggggtttcgg agcttgtgta acagtttttg ggataggaga 1800
ccagcggttt tgggttggga ttagtatggg aagataaata acttaggttg gttaagttga 1860
caagatttac tccagaggat catctctttg tatttgccaa ataatttact gtatagccta 1920
aaaactccat atatattgag aaaagcatat gtttatittta ggtagcagg cacatactgt 1980
caagttgtaa agattgagag ggcaaacaga tgtaaacatc actttaggtt gattaaaaag 2040
attgacagcc gggcctgatg tctcaagcct gtaatcctag cactttggga ggcagaggcg 2100
ggcagatcac ttgaggtcag gagttcaaga ccagcctggc caacacggtg aaaccccatc 2160
tctctaaaaa tacaaaaatt agctgggcgt ggtggcacac gcctgtaatc ccagctactc 2220
aggaggctga ggctggagaa tcatttgaac ctgggagggg gaggttgccg tgagctgagc 2280
ttgcaccatt gcactccagc ctgggcgaca agagtgaat tccatctcaa aaaacaaaaa 2340
cagattgaca acaaagacag tttcagaaaa tgacaggact gggcaaatta acaaatgttt 2400
gtaaacatga atgttcagga actactgatg tacctcaaaa gtttgtttta ttaattgtac 2460
tcaaccctcg cagaacagta aaactgaaga ttattgtttc tgaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2520

<210> 263
5 <211> 351
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 263

10 Met Ile Val Gln Arg Val Val Leu Asn Ser Arg Pro Gly Lys Asn Gly
1 5 10 15

Asn Pro Val Ala Glu Asn Phe Arg Met Glu Glu Val Tyr Leu Pro Asp
20 25 30

ES 3 010 129 T3

Asn Ile Asn Glu Gly Gln Val Gln Val Arg Thr Leu Tyr Leu Ser Val
35 40 45

Asp Pro Tyr Met Arg Cys Arg Met Asn Glu Asp Thr Gly Thr Asp Tyr
50 55 60

Ile Thr Pro Trp Gln Leu Ser Gln Val Val Asp Gly Gly Gly Ile Gly
65 70 75 80

Ile Ile Glu Glu Ser Lys His Thr Asn Leu Thr Lys Gly Asp Phe Val
85 90 95

Thr Ser Phe Tyr Trp Pro Trp Gln Thr Lys Val Ile Leu Asp Gly Asn
100 105 110

Ser Leu Glu Lys Val Asp Pro Gln Leu Val Asp Gly His Leu Ser Tyr
115 120 125

Phe Leu Gly Ala Ile Gly Met Pro Gly Leu Thr Ser Leu Ile Gly Ile
130 135 140

Gln Glu Lys Gly His Ile Thr Ala Gly Ser Asn Lys Thr Met Val Val
145 150 155 160

Ser Gly Ala Ala Gly Ala Cys Gly Ser Val Ala Gly Gln Ile Gly His
165 170 175

Phe Leu Gly Cys Ser Arg Val Val Gly Ile Cys Gly Thr His Glu Lys
180 185 190

Cys Ile Leu Leu Thr Ser Glu Leu Gly Phe Asp Ala Ala Ile Asn Tyr
195 200 205

Lys Lys Asp Asn Val Ala Glu Gln Leu Arg Glu Ser Cys Pro Ala Gly
210 215 220

Val Asp Val Tyr Phe Asp Asn Val Gly Gly Asn Ile Ser Asp Thr Val
225 230 235 240

ES 3 010 129 T3

Ile Ser Gln Met Asn Glu Asn Ser His Ile Ile Leu Cys Gly Gln Ile
245 250 255

Ser Gln Tyr Asn Lys Asp Val Pro Tyr Pro Pro Pro Leu Ser Pro Ala
260 265 270

Ile Glu Ala Ile Gln Lys Glu Arg Asn Ile Thr Arg Glu Arg Phe Leu
275 280 285

Val Leu Asn Tyr Lys Asp Lys Phe Glu Pro Gly Ile Leu Gln Leu Ser
290 295 300

Gln Trp Phe Lys Glu Gly Lys Leu Lys Ile Lys Glu Thr Val Ile Asn
305 310 315 320

Gly Leu Glu Asn Met Gly Ala Ala Phe Gln Ser Met Met Thr Gly Gly
325 330 335

Asn Ile Gly Lys Gln Ile Val Cys Ile Ser Glu Glu Ile Ser Leu
340 345 350

5 <210> 264
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 264
ggaaagcaga tagtttgcac ttcag

25

15 <210> 265
<211> 25
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Polinucleótido sintético

25 <400> 265
aaaatcctta gactatacat agctc

25

30 <210> 266
<211> 25
<212> ADN

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
5	<400> 266	
	agactataca tagctcttga tttaa	25
10	<210> 267	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 267	
20	gatcataggt gttatcttta gttgc	25
	<210> 268	
	<211> 25	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 268	
	ttagttgcat aggggtatttg ataca	25
	<210> 269	
35	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 269	
	gatacaatca ttaatggatc ataca	25
45	<210> 270	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 270	
55	ggatcataca caatagggtt ttaaa	25
	<210> 271	
	<211> 25	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
65		

	<400> 271 agaacgcttg agaggcactt tgtaa	25
5	<210> 272 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
15	<400> 272 ggaaacgttt tacatgatct gatac	25
20	<210> 273 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 273 tgatctgata caaccattaa tgaat	25
35	<210> 274 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Polinucleótido sintético	
45	<400> 274 gaatcataca caatagggtt tttaa	25
50	<210> 275 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Polinucleótido sintético	
60	<400> 275 gcagtctttc ccttgaggct	20
65	<210> 276 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
70	<220> <223> Polinucleótido sintético	
75	<400> 276 tcgggaatta cgtcgccaaa	20

5	<210> 277		
	<211> 23		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
10	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 277		
	taccccgagc agttctccta cat		23
	<210> 278		
	<211> 25		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 278		
20	gccagttcct tggacaccag gtctg		25
	<210> 279		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 279		
	gcatccacct ggagtaccct		20
	<210> 280		
30	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
35	<400> 280		
	tcccaggacc ttttggtggt		20
	<210> 281		
	<211> 25		
	<212> ADN		
40	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 281		
	tgaggcagaa aataaggaga gtgaa		25
45	<210> 282		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 281		
	tgaggcagaa aataaggaga gtgaa		25
	<210> 282		
	<211> 25		
55	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 282		
60	<210> 283		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
65	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 283		
	tgaggcagaa aataaggaga gtgaa		25
	<210> 284		
	<211> 25		
70	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 284		

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 282		
5	tggggaagtg aagtgtgaaga agagt		25
	<210> 283		
	<211> 21		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
15	<400> 283		
	aggcagaaaa taaggagagt g		21
	<210> 284		
	<211> 21		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
20	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 284		
	aagcggatgg atgatagtga g		21
30	<210> 285		
	<211> 27		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
40	<400> 285		
	gcgaggtaga gtcaaggaga gtggtct		27
	<210> 286		
	<211> 26		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
50	<400> 286		
	gcgcaaagtt cgttctgctg ctcaag		26
55	<210> 287		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		

	<400> 287 gccgagatga tggagatgaa gatta	25
5	<210> 288 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
15	<400> 288 gcgcagtagg tatggattta tgtga	25
20	<210> 289 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 289 gtagtcattg atgatctgcc caaagag	27
35	<210> 290 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> Polinucleótido sintético	
45	<400> 290 gagccacaca agctatitttc tttctca	27
50	<210> 291 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Polinucleótido sintético	
60	<400> 291 gcagttcaag gatctaaaga gcatcaa	27
65	<210> 292 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
70	<220> <223> Polinucleótido sintético	
75	<400> 292 aacatctgta tgctgaggat gaacaca	27

5	<210> 293		
	<211> 23		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
10	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 293		
	tgatgatgag actaaaacaa aat		23
	<210> 294		
	<211> 23		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 294		
20	tgaagaagaa agaataaaat aat		23
	<210> 295		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 295		
	ttttccagtc ccattatattt cacag		25
	<210> 296		
30	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
35	<400> 296		
	agtcccttct ttcctttcag tctcc		25
	<210> 297		
	<211> 25		
	<212> ADN		
40	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 297		
	tcaaggcaaa gagaaaaaga gtatt		25
45	<210> 298		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 297		
	tcaaggcaaa gagaaaaaga gtatt		25
	<210> 298		
	<211> 25		
55	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 298		
60	<210> 298		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
5	<400> 298		
	agacaccaaa gtaagaccac agatt	25	
10	<210> 299		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 299		
	agacttggag acttcttcgg agacc	25	
20	<210> 300		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 300		
30	taaaacacag gcatcaatca aaata	25	
35	<210> 301		
	<211> 21		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 301		
	gaactgggtg atgcggatgc t	21	
45	<210> 302		
	<211> 21		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 302		
	gctggaagag gaaggagaga a	21	
55	<210> 303		
	<211> 27		
	<212> ADN		
60	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
65	<400> 303		

	acaaggtgaa accccgtctc tactaaa	27
5	<210> 304 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 304 ttcttccacc taagctttgc cataaat	27
15	<210> 305 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 305 atcaaaaaca tcatcatcca ggactgt	27
30	<210> 306 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 306 tctcaggact ctgacactgt ccaactt	27
40	<210> 307 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 307 caggatgggtt cgtactaaga catggac	27
55	<210> 308 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 308 gcttttcttca aggtttcttc caaagac	27
	<210> 309	

	<211> 27		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 309		
10	catgcgttgt agaatgaatg aagacac	27	
	<210> 310		
	<211> 27		
	<212> ADN		
15	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
20	<400> 310		
	tgtactgaga aatttgacca cacagga	27	
	<210> 311		
25	<211> 26		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
30	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 311		
	agcaggttaa tggataattt cttgat	26	
35	<210> 312		
	<211> 26		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 312		
45	ggtcctttgt aaaaaccatt acactt	26	
	<210> 313		
	<211> 27		
50	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
55	<400> 313		
	cgtttccttt tattttggag ctaatgc	27	
60	<210> 314		
	<211> 27		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 314		
5	aaggaagtca ctccaaggta cacactg		27
	<210> 315		
	<211> 27		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
15	<400> 315		
	atgcaagaaa tgtctggaga aattgaa		27
	<210> 316		
20	<211> 27		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
25	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 316		
30	ccttgtatatt tctcagtacg agctcca		27
	<210> 317		
	<211> 25		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
40	<400> 317		
	gcgacggcgg ctgcggctac tggag		25
	<210> 318		
45	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 318		
	ttcttctaatt gcttcttgac taccc		25
55	<210> 319		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 319		
65	tgaaagggaag gagaaggaga aaaag		25

5	<210> 320 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 320 agaggcagtg agggcagcat tagta	25
15	<210> 321 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 321 taaattggaga ggaggtagaa gaaac	25
25		
30	<210> 322 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 322 ggtggtagaa agagaacgaa aagtc	25
40	<210> 323 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 323 gcgtgacatt aaggagaagc tgt	23
50		
55	<210> 324 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 324 cttgttttct gcgcaagtta ggt	23
65	<210> 325 <211> 18 <212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
5	<400> 325	
	aggagccagg agaggact	18
10	<210> 326	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 326	
	gcagggacga aaggtatc	18
20		
	<210> 327	
	<211> 23	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 327	
	gtatcgtgga aggactcatg acc	23
35	<210> 328	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 328	
	tctcttcctc ttgtgctctt gct	23
45		
	<210> 329	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 329	
	gcacacagaa gcgctcagta agggccttga aacttaacag tttgggagcc agatcctcag	60
55	gccacatctc tctctccca cgacctccgc ggtcctccag aaccatagag agttgtacag	120
	<210> 330	
	<211> 120	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	

<220>
<223> Polinucleótido sintético

5 <400> 330
agatcgccct gctctatgct ctactctcct ggggagcggg gccagagagg ccggaagtgc 60
tgcgagccct gggccacgct ggccgtgctg gcagtgggcc gcctcgatcc ctctgcagtc 120

10 <210> 331
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 331
tttcccttga ggctccaaga ccagcaggtg aggcctcgcg gcgctgaaac cgtgaggccc 60
ggaccacagg tgcgggaggc ggagactgcg ggtggagatt ggcgccgcgg aagccaatca 120

20 <210> 332
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 332
gcgatgggac ttgtggacct gtaaggggcg gggcgagccg aaggtggagg tcaaaggggc 60
gtggcgttac agagcctcta gcgctgggtg ttggggacct gacgctatgg agctctcgga 120

30 <210> 333
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Polinucleótido sintético

40 <400> 333
gttttgtggg ggacggctgt gagtgggggg ttcttgctgc gggatgagaa cgtagacgcc 60
agtggctcac tcgctcctgg caccttcctt ttcaggctcc agatggaccc tgggaaggac 120

45 <210> 334
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 334

	aaagagggggg tgccccagcc ctcagggccg ccagcaagga agaaatttgt gatacccctc	60
	gacgaggatg aggtccctcc tggagtggta ggacaaggag atgcggggcc cctgggaggc	120
5	<210> 335 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 335 ttctccccac aggccaagcc cttattccga tctacacaga gccttccac tgtggacacc	60
	tggcccagg cggccctca gacctagcc gaatatgcca tctcacagcc tctggaaggg	120
15	<210> 336 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 336 gctggggcca cgtgccccac agggtcagag cccctggcag gagagacgcc caaccaggcc	60
25	ctgaaacccg gggcaaatc caacagcatc attgtgagcc ctcggcaggt gaggagggag	120
30	<210> 337 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 337 ctccccagag gggcaatccc gtactgaagt tcgtgcgcaa tgtgccctgg gaatttggcg	60
	acgtaattcc cgactatgtg ctgggccaga gcacctgtgc cctgttctc aggtgagctc	120
40	<210> 338 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 338 ccccaccag cctccgctac cacaacctgc acccagacta catccatggg cggctgcaga	60
50	gcctgggggaa gaacttcgcc ttgcgggtcc tgcttgtcca ggtggatgtg gtaagcaggg	120

ES 3 010 129 T3

<210> 339
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 339
 aattctgatt ttctcctcca gaaagatccc cagcaggccc tcaaggagct ggctaagatg 60
 10 tgtatcctgg ccgactgcac attgatcctc gcctggagggt gagatgagggg cttccctgcc 120
 <210> 340
 <211> 120
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 20
 <400> 340
 gttatcccg ccccgaggaa gctgggagggt acctggagac ctacaaggcc tatgagcaga 60
 aaccagcgga cctcctgatg gagaagctag agcaggactt cgtctcccgg gtgaggccac 120
 25 <210> 341
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 341
 cactcctgcc tccacccttt ccagggtgact gaatgtctga ccaccgtgaa gtcagtcaac 60
 aaaacggaca gtcagaccct cctgaccaca tttggagtaa ggaatggctc ccctgccccca 120
 35
 <210> 342
 <211> 120
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 45 <400> 342
 ggaggctttt gtgctcaact gccctgaccc ctgcgtttca cctttcagtc tctggaacag 60
 ctcatcgccg catcaagaga agatctggcc ttatgcccag gcctggggccc tcagaaagta 120
 50
 <210> 343
 <211> 119
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

ES 3 010 129 T3

<223> Polinucleótido sintético

<400> 343
agagctctgg gaaagaaccc aaggagttgg gggaaggaga gagccccaaa taaacacaaac 60
ctgagacccc aaagttttaa ggtgaaaaaa gaaccaaaga ccagacacag tggcttccg 119

5

<210> 344
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Polinucleótido sintético

15

<400> 344
ggcgggtcga ccccgtgca cagtccggcc ggcgccatga agtgagaagg gggctggggg 60
tcgcgctcgc tagcgggcgc ggggggtctt gaagatgggg tcacggtgg gcgcgcctgg 120

20

<210> 345
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Polinucleótido sintético

30

<400> 345
gtccccaagg gggcgagggg aggggtgaagg ggtgggacgg gggcagccgc agggagcagc 60
agtgatagcg aggagacact gagggggccc cgaggctcct gaggacctga gggttaccgg 120

35

<210> 346
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40

<220>
<223> Polinucleótido sintético

45

<400> 346
gggcgccggg cccgtcacc ttctctgggc tcgacgacc ggcactgtgg aggcgggaga 60
ggggctgagg ggacgggaac tgaccagca gcccctgcc ccaggctcaa cgtggacggg 120

50

<210> 347
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55

<220>
<223> Polinucleótido sintético

60

<400> 347
ctcctgggtc acttcccgtg cgactacatc taccccagac agttctccta catgcgggag 60
ctcaaacgca cgctggacgc caaggtgggt ggccgggtggg cccgaccgc cactcgacc 120

ES 3 010 129 T3

5 <210> 348
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 10
 <400> 348
 cctctgggtcc ccaacatgca gggatcatgga gtcctggaga tgccctcagg caccgggaag 60
 acagtatccc tgttggccct gatcatggca taccagagag tgagtgatgc gctgaacccg 120

 15 <210> 349
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 349
 agggactgag tccgcttggt atcggcaggc atatccgctg gaggtgacca aactcatcta 60
 ctgctcaaga actgtgccag agattgagaa ggtaagctgg gactcatcct ggtgctccag 120
 25

 <210> 350
 <211> 120
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 35 <400> 350
 agtaggtgat tgaagagctt cgaaagttgc tcaacttcta tgagaagcag gagggcgaga 60
 agctgccggt tctgggactg gctctgagct cccgcaaaaa cttgtgtatt caccctgagg 120

 40 <210> 351
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 351
 aggtgacacc cctgcgcttt gggaaggacg tcgatgggaa atgccacagc ctcacagcct 60
 cctatgtgcg ggcgagctac cagcatgaca ccagcctgcc ccactgccga ttctatgagg 120
 50

 <210> 352
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

5 <400> 352
 aggaatttga tgcccatggg cgtgaggtgc ccctccccgc tggcatctac aacctggatg 60
 acctgaaggc cctggggcgg cgccagggct ggtgcccata cttccttgct cgatactcag 120

10 <210> 353
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 353
 ggtaggggta ggggttgggg tggcagggcc ctggtaaccc tgctccccgg cccccagat 60
 cctgcatgcc aatgtggtgg tttatagcta ccactacctc ctggacccca agattgcaga 120

20 <210> 354
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 354
 cctgggtgtcc aaggaactgg cccgcaaggc cgtcgtgggc ttcgacgagg cccacaacat 60
 30 tgggtgagggg ggcgccaggg gccaaagggg tgccagcccc tctgagtgag gcccctgcag 120

35 <210> 355
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 355
 ccccttctcc agacaacgtc tgcacgact ccatgagcgt caacctcacc cgccggaccc 60
 ttgaccggtg ccagggcaac ctggagaccc tgcagaagac ggtgctcagg tggggccggg 120

45 <210> 356
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 356

	acttgtcccc aggggttgcca gccccctccc agccccagct catctctccg caggatcaaa	60
	gagacagacg agcagcgcct gcgggacgag taccggcgtc tggtaggagg gctgcgggag	120
5	<210> 357 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 357 gccagcgccg cccgggagac ggacgcccac ctggccaacc ccgtgctgcc cgacgaagtg	60
	ctgcagggtg agccccgacc ccccgctgcc ccccagtccc tttccgcct ccccgctgcc	120
15	<210> 358 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 358 cgcctccccg tcgccgctga tagcgtctcc tcgcagaggc agtgcctggc tccatccgca	60
25	cggccgagca tttcctgggc ttcctgaggc ggctgctgga gtacgtgaag tggcggctgc	120
30	<210> 359 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 359 gtgtgcagca tgtggtgcag gagagccgc ccgccttcct gagcggcctg gcccagcgcg	60
	tgtgcatcca gcgcaagccc ctcagggtgcg gcccagaca gcgcgcgggg tgggggccccg	120
40	<210> 360 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 360 attctgtgct gaacgcctcc ggtccctgct gcatactctg gagatcaccg accttgctga	60
50	cttctccccg ctcaccctcc ttgctaactt tgccaccctt gtcagcacct acgccaaagg	120

ES 3 010 129 T3

<210> 361
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 361
 acccctcctt gcctgccctc tgcaggcttc accatcatca tcgagccctt tgacgacaga 60
 10 accccgacca ttgccaaccc catcctgcac ttcaggtggg accctgcccg gtgagggtgt 120
 <210> 362
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 20
 <400> 362
 cctcactgcc ctcatctctc tccagctgca tggacgcctc gctggccatc aaacccgtat 60
 ttgagcgttt ccagtctgtc atcatcacat ctggggtaag gacccttccc cgtccccctc 120
 25 <210> 363
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 363
 ccgccacaga cactgtcccc gctggacatc taccccaaga tcctggactt ccaccccgtc 60
 accatggcaa ccttcaccat gacgctggca cgggtctgcc tctgccctat ggtgagtggg 120
 35
 <210> 364
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 364
 gcttatcgtg acctctgttg ctctccagat catcgccgt ggcaatgacc aggtggccat 60
 cagctccaaa tttagagacc gggaggatat tggatatgctg ccagtggggc tggtttctgt 120
 45
 <210> 365
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>

<223> Polinucleótido sintético

<400> 365

agacagagaa gggaggagga cctgggccag gagagggccc aacctctgac cccttgacgc 60

tgtgatccgg aactatggga acctcctgct ggagatgtcc gctgtgggtcc ctgatggcat 120

5

<210> 366

<211> 120

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético

15 <400> 366

cgtggccttc ttcaccagct accagtacat ggagagcacc gtggcctcct ggtatgagca 60

ggtacgcctg gccacccccct ccctgcacct gctctcctca gtccctggca ctgcaccgct 120

<210> 367

20 <211> 120

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Polinucleótido sintético

<400> 367

gggtccttcc ccaggggatc cttgagaaca tccagaggaa caagctgctc tttattgaga 60

cccaggatgg tgccgaaacc agtgtcgccc tggagaagta ccaggaggtg ggtgtgagag 120

30

<210> 368

<211> 120

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Polinucleótido sintético

<400> 368

tgcgtctcgg tctccccacc tcaggcctgc gagaatggcc gcggggccat cctgctgtca 60

gtggcccggg gcaaagtgtc cgagggaatc gactttgggtg agtggactgg gctcttcctc 120

40

<210> 369

<211> 120

45 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético

50

<400> 369

cgccccctct cctctgcca ccagtgcacc actacgggag ggccgtcatc atgtttggcg 60

tcccctacgt ctacacacag agccgcattc tcaaggtag tagctctgtc tcccaggag 120

ES 3 010 129 T3

5 <210> 370
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 370
 aggagtggct cccccacctc cccagcttct catcctccgt atctgcaggc gcggctggaa 60
 tacctgcggg accagttcca gattcgtgag aatgactttc ttaccttcga tgccatgcgc 120

 15 <210> 371
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 371
 cacgcggccc agtgtgtggg tcgggccatc agggggcaaga cggactacgg cctcatggtc 60
 tttgccgaca aggtgcagct tcaggggtgc ccctgtgctc ccatcccagg ctccaagaac 120

 25

 30 <210> 372
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 35 <400> 372
 aggctccccg aatgaccttc tgtccctggc ctgcgcttct gcccacagcg gtttgcccgt 60
 ggggacaagc gggggaagct gccccgctgg atccaggagc acctcacaga tgccaacctc 120

 40 <210> 373
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 373
 aacctgaccg tggacgaggg tgtccaggtg gccaaagtact tcctgcggca gatggcacag 60
 cccttccacc ggggtgaggcc tgcgtccccc tcccggcacc ctcccaggct gagcttctcc 120

 50

 55 <210> 374
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 3 010 129 T3

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 374
 tctgtttctct gcaggaggat cagctgggcc tgtccctgct cagcctggag cagctagaat 60
 5 cagaggagac gctgaagagg atagagcaga ttgctcagca gctctgagtg gggcgggtgg 120

<210> 375
 <211> 120
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

15 <400> 375
 gagcgggggtc atcttctctc tgctgctgta gctgccatgg gcaaaagaga ccgagcggac 60
 cgcggtgaga cgttgcgcg gacgctcag ccacgactgc ccttgccggc cctgcccccc 120

20 <210> 376
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 376
 gctctgcctc ggagctgctc cgggcctctg cgccggccga ccttgctggc cctcccgcgc 60
 30 gcaccccgtt gggacaggcc tttgggcggg agagatgctg gacctgggcg cagcccagcg 120

<210> 377
 <211> 120
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

40 <400> 377
 aactcggcct aggggagacg ggtgaggggc gcaacgcctg cgggatgcag gtggctctta 60
 gctaggagtt tgcggcggcg caggtgaaat gctgccaagc ggtgcggagg gaaccctgaa 120

<210> 378
 45 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Polinucleótido sintético

<400> 378

	gtgttggtat cttgcagaca agaagaaatc caggaagcgg cactatgagg atgaagagga	60
	tgatgaagag gacgccccgg ggaacgaccc tcaggaagcg gttccctcgg cggcggggaa	120
5	<210> 379 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 379 gcaggtggat gagtcaggca ccaaagtgga tgaatatgga gccaaggact acaggctgca	60
	aatgccgctg aaggacgacc acacctccag gcccctctgg gtggttaagca tgcccttagc	120
15	<210> 380 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 380 aggctcccga tggccatata ttcttggaag ctttctctcc agtttacaaa tatgccaag	60
25	acttcttggt ggctattgca gagccagtgt gccgaccaac ccatgtgcat gagtacaaac	120
30	<210> 381 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 381 taactgccta ctcttgtat gcagctgtca gcgttgggct gcaaaccagt gacatcacccg	60
	agtacctcag gaagctcagc aagactggag tccctgatgg aattatgcag tttattaagg	120
40	<210> 382 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 382 cacatttacc tgttgatgt tatctgtatt tgcagttgtg tactgtcagc tatggaaaag	60
50	tcaagctggc cttgaagcac aacaggtaag agattccatg acaggcctgt cccaaggcac	120

	<210> 383		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 383		
	tccaggaggt acctgctggt cagtagaccc cttcttcctc ccctgcttgc agatacttcg	60	
10	ttgaaagttg ccaccctgat gtaatccagc atcttctcca ggaccccgtg atccgagaat	120	
	<210> 384		
	<211> 120		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
20	<400> 384		
	gccgcttaag aaactctgaa ggggaggcca ctgagctcat cacagagact ttcacaagca	60	
	aatctgccgt atgtggactc ctggggcacc cttgggtggg ggcaggcatt taggatttca	120	
	<210> 385		
25	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
30	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 385		
	aatgttgtgt gcacgttcag cacctacctc tctcacagat ttctaagact gctgaaagca	60	
35	gtggtggggc ctccacttcc cgagtgcag atccacaggg taaatctgac atcccatgg	120	
	<210> 386		
	<211> 120		
	<212> ADN		
40	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
45	<400> 386		
	acctgtttga cttctatgag caaatggaca aggatgaaga agaagaagaa gagacacaga	60	
	cagtgtcttt tgaagtcaag caggtagtg aatgtacctt cctcctgggt ccttcactga	120	
	<210> 387		
50	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
55	<223> Polinucleótido sintético		

	<400> 387		
	tttgtgccct ctttccagga aatgattgag gaactccaga aacgttgcat ccacctggag	60	
	taccctctgt tggcagaata tgacttccgg aatgattctg tcaaccctga tatcaacatt	120	
5	<210> 388		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 388		
	gacctaaagc ccacagctgt cctcagaccc tatcaggaga agagcttgcg aaagatgttt	60	
15	ggaaacgggc gtgcacgttc ggggggtcatt gttcttccct gcggttaagt gtaccagagt	120	
	<210> 389		
	<211> 120		
20	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
25	<400> 389		
	attgcactct tgtttcttgt aggtgctgga aagtccctgg ttggtgtgac tgctgcatgc	60	
	actgtcagaa aacgctgtct ggtgctgggc aactcagctg tttctgtgga gcagtggaaa	120	
30	<210> 390		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
35	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 390		
	gcccagttca agatgtggtc caccattgac gacagccaga tctgccggtt cacctccgat	60	
40	gccaaggaca agcccatcgg ctgctccgtt gccattagca cctactccat gctggggccac	120	
	<210> 391		
	<211> 120		
	<212> ADN		
45	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
50	<400> 391		
	accaccaaaa ggtcctggga ggccgagcga gtcattggagt ggctcaagac ccaggagtgg	60	
	ggcctcatga tcctggatga agtgcacacc ataccaggta agcaggctgg agctgagctg	120	

ES 3 010 129 T3

5 <210> 392
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 392
 agtgtgaatg ctccattgt ttcctcagcc aagatgttcc gaagggtgct caccatcgtg 60
 caggccact gtaagctggg ttgactgcg accctcgtcc gcgaagatga caaaattgtg 120

 15 <210> 393
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 393
 gatttaaatt ttctgattgg gcctaagctc tacgaagcca actggatgga gctgcagaat 60
 aatggctaca tcgccaaagt ccagtgtgct gaggtagctg ggcctgggct gggggcgtct 120

 25

 30 <210> 394
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 35 <400> 394
 gttcttactg tattacaggt ctggtgccct atgtctcctg aattttaccg ggaatatgtg 60
 gcaatcaaaa ccaagaaacg aatcttgctg tacaccatga accccaacaa atttagagct 120

 40

 45 <210> 395
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 395
 tgccagtttc tgatcaagtt tcatgaaagg aggaatgaca agattattgt ctttgctgac 60
 aatgtgtttg ccctaaagga atatgccatt cgactgaaca agtaagaatt gaaaacttgg 120

 50

 <210> 396
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

5 <400> 396
 attcttctct agaccctata tctacggacc tacgtctcag ggggaaagga tgcaaattct 60
 ccagaatttc aagcacaacc ccaaaattaa caccatcttc atatccaagg tttgtgtggc 120

10 <210> 397
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 397
 ggtaggtgac acttcgtttg atctgccgga agcaaagtgc ctcatcaga tctcatccca 60
 tggtaggtgac acttcgtttg atctgccgga agcaaagtgc ctcatcaga tctcatccca 120

20 <210> 398
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 398
 ggtaggtgac acttcgtttg atctgccgga agcaaagtgc ctcatcaga tctcatccca 60
 aaatggctta ctcaaccaag cggcagagat tcttggtaga tcaaggttat agcttcaagg 120

30 <210> 399
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

40 <400> 399
 agagagagca gaaaggggca tgtctgctgg cttgggcttt gcaggtgatc acgaaactcg 60
 ctggcatgga ggaggaagac ttggcgtttt cgacaaaaga agagcaacag cagctcttac 120

45 <210> 400
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 400

	agaaagtcct ggcagccact gacctggatg ccgaggagga ggtgggtggct ggggaatttg	60
	gctccagatc cagccagggtg agtaaatggg tgaggagggtt ccagggtgtca gtgctctcac	120
5	<210> 401 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 401 aggagtatct tttcttcttg agactaacat gggctgggtc ccccttcccg gcaggcatct	60
	cggcgctttg gcacccatgag ttctatgtct ggggcccgcg acactgtgta catggagtac	120
15	<210> 402 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 402 cactcatcgc ggagcaaggc gcccagcaaa catgtacacc cgctcttcaa gcgctttagg	60
25	aaatgatgct taggcagggt acttcgttca agaccggcgc ttggcaccct tgttggaaag	120
30	<210> 403 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 403 acccggaaga gcttccatgg agtcagggca gccggctcga cggattgcc a tggcgccgct	60
	gctggagtac gagcgacagc tgggtgctgga actgctcgac actgacgggc tagtagtgtg	120
40	<210> 404 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 404 cgcccgccggg ctcggcgccgg accggctcct ctaccacttt ctccagctgc actgccaccc	60
50	agcctgcctg gtgctgggtgc tcaacacgca gccggccgag gaggtgcggc cgcgctggcg	120

ES 3 010 129 T3

5	<210> 405		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 405	agcctactaa tcaagtttga tttgatttag gaggatattta tcaatcagct gaagatagaa	60
		ggagttgaac acctccctcg ccgtgtaaca aatgaaatca caagcaacag tcgctatgaa	120
15	<210> 406		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
20	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 406	gtttacacac aagggtggtgt tatatttgcg acaagtagga tacttgtggt tgacttcttg	60
		actgatagaa taccttcaga ttttaattact ggtaagaatt tgaaatctta ttattagtat	120
25	<210> 407		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 407	aaattatggt tctccccctc aggcattcttg gtgtatagag cccacagaat aatcgagtct	60
		tgtcaagaag cattcatctt gcgcctcttt cgccagaaaa acaaactggg ttttattaaa	120
35	<210> 408		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 408	gctttcacag acaatgctgt tgcctttgat actgggtttt gtcatgtgga aagagtgatg	60
		agaaatcttt ttgtgaggaa actgtatctg tggccaaggt aaagaacatt atgtgacaaa	120
45	<210> 409		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 409		

ES 3 010 129 T3

<223> Polinucleótido sintético

<400> 409
atatttgtct ctttaggttc catgtagcag taaactcatt tttagaacag cacaaacctg 60
aagttgtaga aatccatggt tctatgacac ctaccatgct tgctatacag actgctatac 120

5

<210> 410
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Polinucleótido sintético

15

<400> 410
tggacatttt aaatgcatgt ctaaaggaac taaaatgcc a taacccatcg cttgaagtgg 60
aagatttatc tttagaaaat gctattggaa aaccttttga caaggctactc tttttccttt 120

20

<210> 411
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Polinucleótido sintético

30

<400> 411
tagcaatacc aaatttttatt cttgttttag acaatccgcc attatctgga tcctttgtgg 60
caccagcttg gagccaagac taaatcctta gttcaggatt tgaagatatt acgaactttg 120

35

<210> 412
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40

<220>
<223> Polinucleótido sintético

45

<400> 412
ctgcagtatc tctctcagta tgattgtgtc acattttctta atcttctgga atctctgaga 60
gcaacggaaa aagcttttgg tcagaattca ggtgggagat taaaatacta ataatatctt 120

50

<210> 413
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55

<220>
<223> Polinucleótido sintético

60

<400> 413
ctgtttttaa ttaaccataa attgatggca ctttttcttt taacttttctg tattaggttg 60
gctgtttctt gactccagca cctcgatggt tataaatgct cgagcaaggg tttatcatct 120

5 <210> 414
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 10
 <400> 414
 tccagatgcc aaaatgagta aaaaagaaaa aatatctgaa aaaatggaaa ttaaagaagg 60
 ggaaggatc ttgtgggggtt aagtctttaa atgtgttttt tatttcggta tttggtatgg 120

 15 <210> 415
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 415
 acagaaacaa aaaaggaact ggtcctagaa agcaacccaa agtgggaggc actgactgaa 60
 gtattaaaag aaattgaggc agaaaataag gagagtgaag ctcttggtgg tccaggtagg 120
 25

 <210> 416
 <211> 120
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 35 <400> 416
 ggtcaagtac tgatttgtgc aagtgatgac cgaacatggt cccagctgag agactatatc 60
 actcttggag cggaggcctt cttattgagg ctctacagga aaacctttga gaaggatagc 120

 40 <210> 417
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 417
 aaagctgaag aagtctggat gaaatttagg aaggaagaca gttcaaagag aattaggaaa 60
 tctcacaaaa gacctaaaga cccccaaaac aaagaacggg cttctaccaa agaaagaacc 120

 50
 <210> 418
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55

ES 3 010 129 T3

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 418
 ctcaaaaaga aaaaacggaa gttgacctta actcaaatgg taggaaaacc tgaagaactg 60
 5 gaagaggaag gagatgtcga ggaaggatat cgtcgagaaa taagcagtag cccagaaaagc 120

<210> 419
 <211> 120
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

15 <400> 419
 tgcccgggaag aaattaagca tgaagaattt gatgtaaatt tgtcatcgga tgctgctttc 60
 ggaatcctga aagaaccct cactatcctc catccgcttc tgggttgcag cgaccctat 120

20 <210> 420
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 420
 gctctgacaa ggggtactaca tgaagtggag ccaagatacg tggttcttta tgacgcagag 60
 30 ctaacctttg ttcggcagct tgaaatttac agggcgagta ggcctgggaa acctctgagg 120

<210> 421
 <211> 120
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

40 <400> 421
 gtcttaacat gcagggttta ctttcttata tacggagggt caactgagga acaacgctat 60
 ctactgctt tgcggaaaga aaaggaagct tttgaaaaac tcataaggta atacatagaa 120

45 <210> 422
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 422

	acagggaaaa agcaagcatg gttgtccctg aagaaagaga aggcagagat gaaacaaact	60
	tagacctagt aagaggcaca gcatctgcag atgtttccac tgacactcgg aaagccggtg	120
5	<210> 423 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 423 attccttctt tgagagttct tccccagtga cattacttac ttttctctg taggtggcca	60
	ggaacagaat ggtacacagc aaagcatagt tgtggatatg cgtgaatttc gaagtgagct	120
15	<210> 424 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 424 tccatctctg atccatcgtc ggggcattga cattgaaccc gtgactttag aggttggaga	60
25	ttacatcctc actccagaaa tgtgcgtgga gcgcaagagt atcagtgatt taatcggctc	120
30	<210> 425 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 425 tttaaataac ggccgcctct acagccagtg catctccatg tcccgtact acaagcgtcc	60
	cgtgcttctg attgagtttg accctagcaa gcctttctct ctcaattccc gaggtgcctt	120
40	<210> 426 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 426 gtttcaggag atctccagca atgacattag ttccaaactc actcttctta cacttcactt	60
50	ccccagacta cggattctct ggtgcccctc tcctcatgca acggcggagt tgtttgagga	120

ES 3 010 129 T3

<210> 427
 <211> 120
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 10 <400> 427
 gctgaaacaa agcaagccac agcctgatgc ggcgacagca ctggccatta cagcagattc 60
 tgaaaccctt cccgagtcag agaagtataa tcctgggtccc caagacttct tgttaaaaaat 120

 <210> 428
 15 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 428
 gccaggggtg aatgccaaaa actgccgtc cttgatgcac cacgttaaga acatcgcaga 60
 attagcagcc ctgtcacaag acgagctcac gagtattctg gggaatgctg caaatgccaa 120

 25 <210> 429
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 429
 acagctttat gatttcattc acacctcttt tgcagaagtc gtatcaaaag gaaaagggaa 60
 aaagtgaaca gtgatggctg ttttcttata ccatgcctgt acttttcagc ggctccttgc 120

 35 <210> 430
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 40 <400> 430
 aggacgcagc cgcctcatgg ggggccaggg gctctggaag ctgctggagt gctccgggag 60
 gcaggctcagc cccgaagcgc tggaagggaa gatcctggct gttggtatcc ttaacgccgc 120

 45 <210> 431
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50

ES 3 010 129 T3

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 431
 cccggagttt tttccattaa caattctccc agatattagc atttggttaa accaagcact 60
 5 taaaggagtc cgggatcgcc atgggaactc aatagaaaat cctcatcttc tcactttgtt 120

<210> 432
 <211> 120
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

15 <400> 432
 tcatcggctc tgcaaactct tattttttcg aattcgtcct atttttgtgt ttgatgggga 60
 tgctccacta ttgaagaaac agactttggt aagtgtcgta tagtttttag taagtgtcaa 120

20 <210> 433
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 433
 aggtgaagag aaggcagaga aaggacttag cgtccagtga ctccaggaaa acgacagaga 60
 agcttctgaa aacatttttg aaaagacaag ccatcaaaac tgccttcaga agcaaaaggc 120
 30

<210> 434
 <211> 120
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

40 <400> 434
 tttgtgtact ttccagagat gaagcactac ccagtcttac ccaagttcga agagaaaacg 60
 acctctatgt ttgcctcct ttacaagagg aagaaaaaca caggtaaag tttaactatt 120

<210> 435
 45 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Polinucleótido sintético

<400> 435

	agatatcgta aaagtatggt tgactttcag ttcagaagag gaagatgaaa aagaatggca	60
	agaaagaatg aatcaaaaac aagcattaca ggtattttaga tcatttttga attcagaatg	120
5	<210> 436 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 436 aagtgtatga aatgtaaatt tcatgggtgct gtgattttat ctttacagga agagttcttt	60
	cataatcctc aagcgataga tattgagtct gaggacttca gcagcctgcc ccttgaagta	120
15	<210> 437 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 437 aagcatgaaa tcttgactga tatgaaagag ttcaccaagc gcagaagaac attatttgaa	60
25	gcaatgccag aggtgaaata tgcaacagta cattcatgct tagaattaag aacttcagca	120
30	<210> 438 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 438 tttattttgc ctttaggagt ctgatgactt ttcacagtac caactcaaag gcttgcttaa	60
	aaagaactat ctgaaccagc atatagaaca tgtccaaaag gaaatgaatc agcaacattc	120
40	<210> 439 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 439 aggacacatc cgaaggcagt atgaagatga agggggcttt ctgaaggagg tagagtcaag	60
50	gagagtggtc tctgaagaca cttcacatta catcttgata aaaggtatca ggcaccatca	120

ES 3 010 129 T3

<210> 440
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 440
 aagggtattca agctaagaca gttgcagaag tggattcaga gtctcttcct tcttccagca 60
 aaatgcacgg catgtctttt gacgtgaagt catctccatg tgaaaaactg aagacagaga 120

10

<210> 441

15

<400> 441
 000

<210> 442

20

<400> 442
 000

<210> 443

25

<400> 443
 000

<210> 444

30

<400> 444
 000

<210> 445

35

<400> 445
 000

<210> 446

40

<400> 446
 000

<210> 447

45

<400> 447
 000

<210> 448

50

<400> 448
 000

<210> 449

55

<400> 449
 000

<210> 450

60

<400> 450
 000

<210> 451

ES 3 010 129 T3

<211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 451
 aagagcctga tgctaccct ccttctccaa gaactttact agctatgcaa gctgccctgc 60
 tgggaagtag ctcagaagag gagctggaga gtgaaaatcg aaggcaggcc cgtgggagga 120

10 <210> 452
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

20 <400> 452
 acgcacctgc tgctgtagac gaaggctcca tatcaccctg gactctttca gccattaaga 60
 gagctcttga cgatgacgaa gatgtaaaag tgtgtgctgg ggatgatgtg cagacgggag 120

25 <210> 453
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 453
 ggccaggagc agaagaaatg cgtataaaca gctccaccga gaacagtgat gaaggactta 60
 aagtgagaga tggaaaagga ataccgttta ctgcaacact tgcgtcatct agtgtgaact 120

35 <210> 454
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 454
 ctgcagagga gcacgtagcc agcactaatg aggggagaga gcccacagac tcagttccaa 60
 aagaacaaat gtcacttggt cactgtggga ctgaagcctt tccgataagt gatgagtcta 120

45 <210> 455
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 455
 tgattaagga cagaaaagat cggctgcctc tggagagtgc agtggttaga catagtgcg 60
 cacctgggct cccgaatgga aggggaactga caccggcatc tccaacttgt acaaattctg 120

5
 <210> 456
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 456
 tgtcaaagaa tgaaacacat gctgaagtgc ttgagcagca gaacgaactt tgcccatatg 60
 agagtaaatt cgattcttct cttctttcaa gtgatgatga aacaaaatgt aaaccgaatt 120

15
 <210> 457
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

25
 <400> 457
 ctgcttctga agtcattggc cctgtcagtt tgcaagaaac aagtagcata gtaagtgtcc 60
 cttcagaggc agtagataat gtggaaaatg tgggtgtcatt taatgctaaa gagcatgaga 120

30
 <210> 458
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 458
 attttctgga aaccatccaa gaacagcaga ccactgaatc tgcaggccag gatttaattt 60
 ccattccaaa ggccgtggaa ccaatggaaa ttgactcgga agaaagtga tctgatggta 120

40
 <210> 459
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

50
 <400> 459
 tgcaggatca ttttaatggt ttgattgtag atgaagtgc cttttaattt tggtaacagga 60
 agtttcattg aagtgc aaag tgtgattagt gatgaggaac ttcaagcaga attccctgaa 120

ES 3 010 129 T3

5 <210> 460
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 10
 <400> 460
 acttccaaac ctccctcaga acaaggcgaa gaggaactgg taggaactag ggagggagaa 60
 gccccctgctg agtccgagag cctcctgagg gacaactctg agagggacga cgtggatggt 120

 15 <210> 461
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 461
 gagccacagg aagctgagaa agatgcggaa gattcgctcc atgaatggca agatattaat 60
 ttggtaatac cgtaacattg tgtttcgact tcttgctgag gaagccaggt taagtaggtt 120
 25

 <210> 462
 <211> 120
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 35 <400> 462
 tgtaaacaaa actcatttgg attattaata taaatctata aatgaaaaaa cattttatag 60
 gaggagtgg aaactctgga gagcaacctc ttagcacagc agaattcact gaaagctcaa 120

 40 <210> 463
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 463
 aaacagcagc aagaacggat cgctgctact gtcaccggac agatgttcct ggaaagccag 60
 gtgggtgcag gcagcttggg tttcctttac caccttcttc agaccctgg gggaatgcac 120
 50

 <210> 464
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
5	<400>	464	
		cctcactctg caggaactcc tgcgcctgtt cggcattccc tacatccagg ctcccatgga	60
		agcagaggcg cagtgcgcca tcctggacct gactgatacag acttccggaa ccatcactga	120
10	<210>	465	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	465	
		tgacagtgat atctggctgt ttggagcgcg gcatgtctat agaaactttt ttaataaaaa	60
		caagtttgta gaataattatc aatatgtgga ctttcacaat caattgggta agacttcaga	120
20	<210>	466	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	466	
		tcatataaga aatcttgata aaaattaaaa aatattgtta ctcttttagga ttggaccgga	60
30		ataagttaat aaatttggct tatttgcttg gaagtgatta taccgaagga ataccaactg	120
35	<210>	467	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	467	
		tgggttgtgt aaccgccatg gaaattctca atgaattccc tgggcatggc ctggaacctc	60
		tcctaaaatt ctcgtaaggt cttttatttc ttttaatttg ataattgtgt aaatacccaa	120
45	<210>	468	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	468	

	ttgttttcctt tattttacag agaatggtgg catgaagctc aaaaaaatcc aaagataaga	60
	cctaatacctc atgacaccaa agtgaaaaaa aaattacgga cattgcaact cacccttggc	120
5	<210> 469 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 469	
	tttcctaacc cagctgttgc cgaggcctac ctcaaaccgc tggatgatga ctcgaaggga	60
	tcctttctgt gggggaaacc tgatctcgac aaaattagag aatatccttt gcttcttaaa	120
15	<210> 470 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 470	
	agtcttaact gcatgcatat ttgtgcagcg gtatctcggc tggaacagaa cgaagacaga	60
25	tgaatctctg ttctctgtat taaagcaact cgatgccag caggtaatca tggatgaccc	120
30	<210> 471 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 471	
	agacacagct ccgaattgat tccttcttta gattagcaca acaggagaaa gaagatgcta	60
	aacgtattaa gagccagaga ctaaacagag ctgtgacatg tatgctaagg aaagagaaag	120
40	<210> 472 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 472	
	aagcagcagc cagcgaaata gaagcagttt ctgttgccat ggagaaagaa tttagctac	60
50	ttgataaggc aaaaggaaaa acccagaaga gaggcataac aaatacctta gaagagtcac	120

	<210> 473		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 473		
	caagcctgaa aagaaagagg ctttcagatt ctaaaggaaa gaatacatgc ggtggatttt	60	
10	tgggggagac ctgcctctca gaatcatctg atggatcttc aagtgaagat gctgaaagtt	120	
	<210> 474		
	<211> 120		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
20	<400> 474		
	catctttaat gaatgtacaa aggagaacag ctgcgaaaga gccaaaaacc agtgcttcag	60	
	attcgcagaa ctcagtgaag gaagctcccg tgaagaatgg aggtgcgacc accagcagct	120	
25	<210> 475		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 475		
	ctagtgatag tgatgacgat ggagggaaag agaagatggt cctcgtgacc gccagatctg	60	
	tgtttgggaa gaaaagaagg aaactaagac gtgcgagggg aagaaaaagg aaaacctaata	120	
35			
	<210> 476		
	<211> 120		
	<212> ADN		
40	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
45	<400> 476		
	tttttttcct tttaggtagt ctgtagagaa tgccaaatga gggaatcccc cactcaagtc	60	
	aaactcagga gcaagactgt ttacagagtc aacctgtcag taataatgaa gaaatggcaa	120	
50	<210> 477		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		

ES 3 010 129 T3

<223> Polinucleótido sintético

<400> 477
tcaagcaaga aagtgggtggt gatggggagg tggaggagta cctctccttt cgttctgtgg 60
gtgacgggct gtccacctct gctgtgggggt gcgcatacagc agctccgagg agagggccag 120

5

<210> 478
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Polinucleótido sintético

15

<400> 478
ccctgctgca catcgaccga catcagatcc aggcagtaga gcctagcgcc caggcccttg 60
agctgcaggg tttgggtgtg gacgtctatg accaggacgt gctggaacag ggagtgcctc 120

20

<210> 479
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Polinucleótido sintético

30

<400> 479
agcaggtgga caatgccatc catgaggcca gccgtgcctc ccagctcggt gacgtggaga 60
aggagtatcg gtcggtcctg gatgacctca cgtgagtgca gccatcttc ttcctttcaa 120

35

<210> 480
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40

<220>
<223> Polinucleótido sintético

45

<400> 480
tatattatgc tataaaaatg ttatcagagt gcaaaataga caatttatct tatttttcag 60
gtcatgtacg acatccctaa ggcaaatcaa taaaattatt gaacagctta gccctcaagc 120

50

<210> 481
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

55

<220>
<223> Polinucleótido sintético

60

<400> 481
tgccaccagc agagacatca acaggaaact agattctgta aaacgacaga agtataataa 60
ggtgattcag aataacattc agtattgcat ttttgaaaaa gtcatacttt aggggcactt 120

ES 3 010 129 T3

5 <210> 482
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 10 <400> 482
 ttcaaggaac aacagctaaa aaagatcact gcaaaacaaa agcatctcca ggccatcctt 60
 ggaggagcag aggtgaaaat tgaactagat cacgccagtc tggaggagga tgcagggtgag 120
 15 <210> 483
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 483
 ggtggagggg gcagaggcgg acctgtctgg agatgggtact gactatgagc tgaagcctct 60
 gccaagggc gggaaacggc agaagaaagt gccagtcag gagattgatg atgacttttt 120
 25 <210> 484
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 35 <400> 484
 cccaagtctt ggggaagaag ctgaagctgc ttctgtagga gaaggaggag gaggagggtcg 60
 gaaagtggga agataccgag atgatggaga tgaagattat tataagcagc ggtaaggtc 120
 40 <210> 485
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 485
 atttgtagct gcctaattatt tcttgaaaga gtgagcattt cttttgtacc ctcggaaggt 60
 ttcattgctag tgcgaaacgc attgctattg ttctttcaga gccggggcca tccagtcttg 120
 50 <210> 486
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 3 010 129 T3

	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
5	<400>	486	
		gcagcatgct catgcctgtc caggagactg cctgggaaga gctcatccgc actggccaga	60
		tgacaccttt tggtagccag atccctcaga aacaggagaa aaagcccaga aaaatcatgc	120
10	<210>	487	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	487	
		ttaatgaagc atcaggcttc gaaaagtatt tggcagatca agcaaaactg tcttttgaaa	60
		ggaagaagca aggttgtaat aaaagagcag ctagaaaagc tccagcccca gtcacgcctc	120
20	<210>	488	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	488	
		cagccccagt gcaaaataaa aacaaaccaa acaagaaagc cagagttctg tccaaaaaag	60
30		aggagcggtt gaaaaagcac atcaagaaac tccagaagag ggctttgcag ttccagggga	120
35	<210>	489	
	<211>	119	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	489	
		aagtgggatt gccaaaggca aggagacctt gggagtcaga catgaggcca gaggcagagg	60
		gagactctga gggatgaagag tctgagtatt tccccacaga ggaggaggaa gaggaggaa	119
45	<210>	490	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	490	

	tggaacacta ggcaaaacca ctaccactag gactaataat accttttttc cgtttttagtc	60
	ccaagatgcc tcgaacacta agttttacatg aaataactga ccttttagag acagatgaca	120
5	<210> 491 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 491 ttacagaggc acaccctgga caataccatt ttgtattcaa taacttttttc accagtattg	60
	cacttcttga taagctcagt tcaatgggac atcaggcaac aggtacagtg agaaaggatc	120
15	<210> 492 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 492 acattgacag agttccactg gaatcagatg tagcttttaa gaaaaaagaa agaggcacat	60
25	ttgattatcg aattgatggc aaaggcaata ttgtctgcag atggaatgat aacagtgttg	120
30	<210> 493 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 493 tcactgttgc ctcactctggt gctggtatcc atcccctgtg tcttgtcagt cgttactccc	60
	agaaactgaa aaagaagata caagttcagc agccaaacat gatcaaagtg tataaccagt	120
40	<210> 494 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 494 tcatggggagg cgtagacaga gctgatgaaa acattgataa gtatcgggca tcaatccgtg	60
50	gaaagaaatg gtattcaagc cctctttttgt tctgttttga actgggtctta caaaatgctt	120

ES 3 010 129 T3

	<210> 495		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 495		
	ggcaattgca taaaacatat gatgagaaac cagtggattt tctggagttt cgtcgacgtg	60	
10	tggtatgccca ttatctggag acccatggtc atcctccaga acctggccaa aaaggaagac	120	
	<210> 496		
	<211> 120		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
20	<400> 496		
	ctcagaagcg taacattgac tcacgttatg atggcataaa tcatgtgata gtcaaacagg	60	
	gaaagcaaac gcgatgcgct gaatgtcata agaacacaac ttttcgatgt gaaaaatgtg	120	
25	<210> 497		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 497		
	atgtttgcctt acatgtgaag tgttccgttg aatatcacac tgaatagcag gtgtcaccac	60	
35	ctcctgagat aagaaacata gttttataca ttatgtacag tgtagcagtg gttttgccta	120	
	<210> 498		
	<211> 120		
	<212> ADN		
40	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
45	<400> 498		
	gtgtttccaat tttggaacgt cacataacaa tggaacataa taaatttttt tttctcttca	60	
	aatttttgtt ccttgaattt ttctaggtaa catatatgaa tttcatgcaa aaattcaaaa	120	
50	<210> 499		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		

ES 3 010 129 T3

<223> Polinucleótido sintético

<400> 499
gcatagaagc aagtgctata gtgatacaac cacctgaaaa tgctacagca cctgtttctg 60
atgaggaatc aggagatgaa gaaggtggaa caataaataa tctgccaggt tctttgttgc 120

5

<210> 500
<211> 120
<212> ADN
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

15 <400> 500
acacagctgc gtatcttatt caagatggct ctgatgctga gtctgactca gatgatccct 60
catacgcacc taaagatgac tctcctgatg aagttccatc tacgtttact gtgcagcaac 120

20 <210> 501
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 501
ctccaccatc aaggaggagg aaaatgacaa aaattctttg caaatggaaa aaagccgacc 60
taactgtaca acccgtagca ggtagagtta cagcaccacc aaacgatttc ttcaccgtaa 120

30 <210> 502
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 502
tgagaactcc cacagaaatt cttgaacttt ttcttgatga cgaggtcatt gaactcattg 60
tcaagtactc caacttatat gcttgcagta aaggtgtaca tcttggcttg actagctctg 120

40 <210> 503
<211> 120
<212> ADN
45 <213> Secuencia artificial

<220>
50 <223> Polinucleótido sintético

<400> 503
aattcaaatg ttttctggga attatttttc tgagtgggta tgtctcagtt cctagaaggc 60
gtatgttttg ggaacaaaga acagatgtgc ataatgtact ggtagtgct gccatgagac 120

5 <210> 504
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 504
 gtgaccgggtt tgaaactata ttttctaatt tgcattgttg tgacaatgca aatttggatc 60
 cagtggacaa attttccaaa ttgcgacctc tcataagcaa acttaatgag agatgcatga 120

 15 <210> 505
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 505
 aatttgttcc aaatgaaaca tatttcagct ttgatgaatt catggttcct tattttggtc 60
 gtcacgggtg caaacaattt attcggggaa agccatttcg gtttggctat aagttttggt 120

 25

 30 <210> 506
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 35 <400> 506
 gtggtgccac ctgtctgggc tacatttgct ggtttcagcc gtatcagggt aaaaacccaa 60
 atactaaaca tgaggaatat ggtgtcgggt cgtcacttgt ccttcagttt agtgaggcac 120

 40

 45 <210> 507
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 507
 tttaaatctg tcttgtgatc aaaataatgg aaatgtgatt tttattttca tggtaggaga 60
 tggaataaac tgagactgca ggacaaagag aaacgtctga agctggagga cgattctgag 120

 50

 <210> 508
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

5 <400> 508
 gaaagtgatg ctgaatttga cgaaggtttt aaagtgccag gttttctgtt caaaaagctt 60
 ttttaagtatg taccatatgt tctttccttt ctatttgcta tcaagccatt atgtacaaat 120

10 <210> 509
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 509
 ttgccatttt ctcttttctt gttgggtgtt gttgtcatag gtaccagcag acagggtgta 60
 ggtggctgtg ggaattgcac tgccagcagg caggaggaat tctgggagat gaaatgggat 120

20 <210> 510
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 510
 tgggcaagac catccagata attgccttct tggcaggtct gagctacagc aagatcagga 60
 30 ctctgtggttc aaattacagg caagtgtcc tctgcagact gtcagtctgt ggagctcaat 120

35 <210> 511
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 511
 tgactgtata tgctctttca tggttgtttt cttcttggac gtttggatgc aggtttgagg 60
 ggttgggtcc aactgtaatt gtctgtccaa caacagtgat gcatcagtggt gtgaaggaat 120

45 <210> 512
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 512

	ttcacacgtg gtggcctccg ttcagagtgg caattctaca tgaaccggt tcctataccc	60
	acaaaaaggt aacacaatat ttcagtagct ttttgttttg ttttaatgcc ctccatttta	120
5	<210> 513 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 513 taaaactgac tttaccattt tattgtgggc tcaggagaaa ctaattcgag atgttgctca	60
	ttgtcatgga attttgatca catcttactc ctacattcga ttgatgcagg atgacattag	120
15	<210> 514 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 514 caggtagac tggcactatg tgatcttgga cgaaggacac aaaattcgaa atccaaatgc	60
25	tgctgtcacc cttgcttgca aacaggtatg acctctttta acaagggaga tttccaagtg	120
30	<210> 515 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 515 ttaataaaaa ggtgcttcct ttcctcaa atgtttcgac cctcatcgg atcattctgt	60
	ctggctcacc gatgcaaaat aacctccgag agctgtgggc gctctttgac ttcattctcc	120
40	<210> 516 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 516 cgggaaagt aggcacgttg cctgtgttta tggagcagtt ctccgtcccc atcaccatgg	60
50	ggggatattc aaatgcttcc ccagtagc taaaatatta ggatgataat acttttggca	120

ES 3 010 129 T3

<210> 517
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 517
 aggtcaaaac tgcttacaag tgtgcatgtg tcttacgaga taccataaat ccatacctac 60
 10 tgcgggagaat gaagtcagat gtcaagatga gcctttcttt gccagataaa aatgaacagg 120
 <210> 518
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 20
 <400> 518
 tcccgtccgt aggtcttatt ttgccgtctt acagatgagc agcataaagt ctacccaaat 60
 ttcgttgatt ccaaagaagt ttacaggatt ctcaatggag agatgcaggt cagctaaaaa 120
 25 <210> 519
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 519
 ttcttaccac agattttctc cggacttata gccctaagaa aaatttgcaa ccaccctgat 60
 ctcttttctg gaggtcccaa gaatctcaaa ggtcttcttg atgatgaact agaagaagat 120
 35
 <210> 520
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 520
 cagtttgggt actggaaacg ttctgggaaa atgattgttg ttgagtcctt gttgaaaata 60
 tggcacaagc agggtcagcg agtattgctg ttttctcagt caaggcaggt gagtgcacag 120
 45
 <210> 521
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>

ES 3 010 129 T3

	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 521	
	acagatgctg gacatacttg aagtattcct tagagcccaa aagtatacct atctcaagat	60
5	ggatgggtacc actacaatag cttcaagaca gccactgatt acgagatata atgaggtaac	120
	<210> 522	
	<211> 120	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
15	<400> 522	
	ggctgagaac tgtaactggg ctttaagtgtg tgtgctcagt gttgtgtgtc ttacctctag	60
	gacacatcca tatttgtgtt tcttctgacc acgcgggtgg gcggcttagg tgtcaacctg	120
	<210> 523	
20	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 523	
	acggggggcaa acagagttgt catctatgac ccagactgga acccaagcac ggacacgcag	60
	gtttgttttt attttttttt taaaagaatg tattagtaga aatatagttt catgggttagc	120
30	<210> 524	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 524	
	tctctgttgc aggcccgga gcgagcatgg agaataggcc agaagaagca agtgactgtg	60
40	tacaggctcc tgactgcggg caccattgaa gaaaagatct accaccggtc agtgcacaca	120
	<210> 525	
	<211> 120	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 525	
	gtagagctac acattgtttt ataccagctt atcttttatt ttttagaca aatcttcaag	60
	cagtttttga caaatagagt gctaaaagac ccaaaacaaa ggcggttttt caaatccaat	120

5 <210> 526
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 10 <400> 526
 gatctctatg agctattttac tctgactagt cctgatgcat cccagagcac tgaaacaagt 60

 gcaatttttg caggtatttac ataaaatcat ttaattttaa gtaatcaatt gcacaagatg 120

 15 <210> 527
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 527
 ttacaggaac tggatcagat gttcagacac ccaaagcca tctaaaaaga aggattcaac 60

 cagcctttgg agcagaccat gatgttccaa aacgcaagaa gttccctgct tctaacatat 120

 25

 <210> 528
 <211> 120
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 35 <400> 528
 ctgtaaatga tgccacatca tctgaagaga aatctgaggc taaaggagct gaagtaaagt 60

 cagtaacttc taatcgaagt gatcctttga aagatgaccc tcacatgagt agtaatgtaa 120

 40 <210> 529
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 529
 ctagcaatga taggcttggga gaagagacaa atgcagtatc tggaccagaa gagttgtcag 60

 tgattagtgg aaatggggaa tgttcaaatt cttcaggaac aggcaaaact tctatgccat 120

 50

 <210> 530
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 3 010 129 T3

<220>
<223> Polinucleótido sintético

5 <400> 530
ctggtgatga aagcattgat gaaaagttag gtctttctta caaaagagaa agacccagcc 60
aggctcaaac agaagctttt tgggagaata aacaaatgga aaataatttt tataagcaca 120

10 <210> 531
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 531
agtcaaaaac aaaacatcat agtgtggcag aagaagagac cctggagaaa catctgagac 60
caaagcaaaa gcctaagaac tctaagcatt gcagagacgc caagtttgaa ggaactcgaa 120

20 <210> 532
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 532
ttccacacct ggtgaagaaa aggcgttacc agaagcaaga cagtgaaaac aagagtgagg 60
ccaaggaaca gagcaatgac gattatgttt tggaaaagct tttcaaaaaa tcaggtaatc 120

30 <210> 533
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Polinucleótido sintético

40 <400> 533
tattttctttt cttgctagtt ggcgtgcaca gtgtcatgaa gcacgatgcc atcatggatg 60
gagccagccc agattatgta ctggtggagg cagaagccaa ccgagtggcc caggatgccc 120

45 <210> 534
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 534

ES 3 010 129 T3

	tgaaagcact gaggctctct cgtcagcggg gtctgggagc agtgtctggt gttccacact	60
	ggactggcca cagggggatt tctggtgcac cagcaggaaa aaagtaagag attgctgcat	120
5	<210> 535 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 535 tgatgctttt ccttttttag gagtagattt ggtaagaaaa ggaattctaa cttctctgtg	60
	cagcatcctt catcaacatc tccaacagag aagtgccagg taatatagat aacctttttg	120
15	<210> 536 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 536 tatatcagta tagtggctct ctttttatag gatggcatca tgaaaaagga gggaaaagat	60
25	aatgtccctg agcattttag tggaagagca gaagatgcag actcttcac cgggccctc	120
30	<210> 537 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 537 gcttctctct cactcttggc taaaatgaga gctagaaacc acctgattct gccagagcgt	60
	ttagaaagtg aaagcgggca cctgcaggaa gcttctgccc tgctgcccac cacagaacac	120
40	<210> 538 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 538 gatgacctt tggtggagat gagaaactt atcgctttcc aggccacac tgatggccag	60
50	gccagcacca gggagatact gcaggagttt gaatccaagt tatctgcatc acagtcttgt	120
	<210> 539	

<211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 539
 gtctttccgag aactattgag aaatctgtgc actttccata gaacttctgg tggatgaagga 60
 atttggaac tcaagccaga atactgctaa acaacattgc ttcctaaact ttcaagtccc 120

10

<210> 540
 <211> 120
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

20 <400> 540
 ggtaactgga acccaatccg agggatcatgg aggcattccc aaggtttccg gaagccgagg 60
 ccttgagccc agagcaggct gctcattacc taaggatatgt ctggaccgct gggcgggtct 120

25 <210> 541
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Polinucleótido sintético

<400> 541
 tctttttttt tctatagata tgtgaaagag gccaaagaag caactaagaa tggagacctg 60
 gaagaagcat ttaaactttt caatttggca aaggacattt ttcccaatga aaaagtgtctg 120

35

<210> 542
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 542
 gaagaaatat acaggaaatt tgtgtcttta gatcatatca aggagttgct aatggagacg 60
 cgctcacctt tggctgagct aggtgtctta aagaagctgt gtgatcatcc taggctgtctg 120

45

<210> 543
 <211> 120
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

ES 3 010 129 T3

	<400> 543	
	tctgcacggg cttgttggtt gctaaatctt gggacattct ctgctcaaga tggaaatgag	60
	ggggaagatt ccccagatgt ggaccatatt gatcaagtaa ctgatgacac attgatggaa	120
5	<210> 544	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 544	
	gaatctggaa aaatgatatt cctaattggac ctacttaaga ggctgcgaga tgagggacat	60
15	caaactctgg tgttttctca atcgaggcaa attctaaaca tcattgaacg cctcttaaag	120
	<210> 545	
	<211> 120	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 545	
	aataggcact ttaagacatt gcgaatcgat gggacagtta ctcatctttt ggaacgagaa	60
	aaaagaatta acttattcca gcaaaaataaa gattactctg tttttctgct taccactcaa	120
30	<210> 546	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 546	
	gtaggtgggtg tcggtttaac attaactgca gcaactagag tggtcatttt tgaccctagc	60
40	tggaatcctg caactgatgc tcaagctgtg gatagagttt accgaattgg acaaaaagag	120
	<210> 547	
	<211> 120	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 547	
	aatgtttgtgg tttataggct aatcacttgt gggactgtag agggaaaaaat atacagaaga	60
	caggttttca aggactcatt aataagacaa actactgggtg aaaaaaagaa ccttttccga	120

ES 3 010 129 T3

<210> 548
 <211> 120
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 10 <400> 548
 tatttttagta aacaagaatt aagagagctc tttaaatcg aggatcttca gaactctgta 60
 acccagctgc agcttcagtc ttgcatgct gctcagagga aatctgatat aaaactagat 120

 <210> 549
 15 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 549
 gaacatattg cctacctgca gtctttgggg atagctggaa tctcagacca tgatttgatg 60
 tacacatgtg atctgtctgt taaagaagag cttgatgtgg tagaagaatc tcactatatt 120

 25
 <210> 550
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 550
 caacaaaggg ttcagaaagc tcaattcctc gttgaattcg agtctcaaaa taaagagttc 60
 ctgatggaac aacaaagaac tagaaatgag ggggcctggc taagagaacc tgtatttcct 120

 <210> 551
 <211> 120
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 45
 <400> 551
 tcttcaacaa agaagaaatg ccctaaattg aataaaccac agcctcagcc ttcacctctt 60
 ctaagtactc atcactactca ggaagaagat atcagttcca aaatggcaag tgtagtcatt 120

 50
 <210> 552
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 3 010 129 T3

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 552
 agcagaatcc aaaaaataca ggaagccttg gaggagttag cagaacaggg agatgatgaa 60
 5 ttacagatg tgtgcaactc tggcttgcta ctttatcgag aactgcacaa ccaactcttt 120

<210> 553
 <211> 120
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

15 <400> 553
 gatgatctgc ccaaagaggg tgagaaacaa gatctctcca gtataaaggt gaatggtacc 60
 accttgcaag atggtaaagg tacaggtagt gctgactcta tagctacttt accaaagggg 120

20 <210> 554
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 554
 ttggaagtg tagaagaact ttgtactaac tcttcattgg gaatggaaaa aagctttgca 60
 30 actaaaaatg aagctgtaca aaaagagaca ttacaagagg ggcctaagca agaggcactg 120

<210> 555
 <211> 120
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

40 <400> 555
 caagaggatc ctctggaaag ttttaattat gtacttagca aatcaaccaa agctgatatt 60
 gggccaaatt tagatcaact aaaggatgat gagattttac gtcattgcaa tccttggccc 120

45 <210> 556
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 556

attattttcca taacaaatga aagtcaaaat gcagaatcaa atgtatccat tattgaaata 60
gctgatgacc tttcagcatc ccatagtgc a ctgcaggatg ctcaagcaag tgaggccaag 120

5 <210> 557
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 557
ttggaagagg aaccttcagc atcttcacca cagtatgcat gtgatttcaa tcttttcttg 60
gaagactcag cagacaacag acaaaatttt tccagtcagt ctttagagca tgttgagaaa 120

15 <210> 558
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 558
gaaaatagct tgtgtggctc tgcacctaata tccagagcag ggtttgtgca tagcaaaaca 60
tgtctcagtt gggagttttc tgagaaagac gatgaaccag aagaagtagt agttaaagca 120

25 <210> 559
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Polinucleótido sintético

35 <400> 559
aaaatcagaa gtaaagctag aaggattggt tcagatggcg aagatgaaga tgattctttt 60
aaagatacct caagcataaa tccattcaac acatctctct ttcaattctc atctgtgaaa 120

40 <210> 560
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 560
caatttgatg cttcaactcc caaaaatgac atcagtcac caggaagggt cttttcatct 60
caaataccca gtagtgtaaa taagtctatg aactctagaa gatctctggc ttctaggagg 120

50 <210> 561

<211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 561
 tctcttatta atatggtttt agaccacgtg gaggacatgg aggaaagact tgacgacagc 60
 agtgaagcaa agggtcctga agattatcca gaagaagggg tggaggaaag cagtggcgaa 120

10

<210> 562
 <211> 120
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

20 <400> 562
 gcctccaagt atacagaaga ggatccttcc ggagaaacac tgtcttcaga aaacaagtcc 60
 agctgggttaa tgacgtctaa gcctagtgtc ctagctcaag agacctctct tgggtccccct 120

25

<210> 563
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Polinucleótido sintético

<400> 563
 gagcaccaga aggaaggcat agctttcctc tatagcctgt atagggatgg aagaaaaggt 60
 ggtatatattgg ctgatgatat gggattaggg aagactgttc aaatcattgc tttcctttcc 120

35

<210> 564
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 564
 gagcctttgt ctggatgaaca gttgggttgg tctccccagg ataaggcggc agaggctaca 60
 aatgactatg agactcttgt aaagcgtgga aaagaactaa aagagtgtgg aaaaatccag 120

45

<210> 565
 <211> 120
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

	<400> 565	
	gaggccctaa actgcttagt taaagcgctt gacataaaaa gtgcagatcc tgaagttatg	60
	ctcttgactt taagtttgta taagcaactt aataacaatt gagaatgtaa cctgtttatt	120
5	<210> 566	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 566	
	ggtatgtttg atgcatcact tgtgaatcat gtgctgctga tcatgccaac caatcttatt	60
15	aacacatggg taaaagaatt catcaagtgg actccaggaa tgagagtcaa aacctttcat	120
	<210> 567	
	<211> 120	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 567	
	ggtcctagca aggatgaacg gaccagaaac ctcaatcgga ttcagcaaag gaatggtgtt	60
	attatcacta cataccaaat gttaatcaat aactggcagc aactttcaag ctttaggggc	120
30	<210> 568	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 568	
	caagagtttg tgtgggacta tgtcatcctc gatgaagcac ataaaataaa aacctcatct	60
40	actaagtcag caatatgtgc tcgtgctatt cctgcaagta atcgctcct cctcacagga	120
	<210> 569	
	<211> 120	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 569	
	accccaatcc agaataatth acaagaacta tggctccctat ttgattttgc ttgtcaaggg	60
	tccctgctgg gaacattaaa aacttttaag atggagtatg aaaatcctat tactagagca	120

ES 3 010 129 T3

<210> 570
 <211> 120
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 10 <400> 570
 agagagaagg atgctacccc aggagaaaaa gccttgggat ttaaaatata tgaaaactta 60
 atggcaatca taaaacccta ttttctcagg aggactaaag aagacgtaca gaagaaaaag 120

 <210> 571
 15 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 571
 tcaagcaacc cagaggccag acttaatgaa aagaatccag atgttgatgc catttgtgaa 60
 atgccttccc tttccaggaa aaatgattta attatttgga tacgacttgt gcctttacaa 120

 25
 <210> 572
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 572
 cgccgccttc cgggtgttac atgcagccgg gctcggcccc tccccctggc cgcatggatc 60
 35 cgtcggcgcc acagccccgc gcggaaacct caggcaaagg taccagctcc gcgctcgccc 120

 <210> 573
 <211> 120
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 45
 <400> 573
 ggaaacttta ttttctttat tcttgcagac atatggcatc caggagaaag atgtcttgcc 60
 ctttctccag ataatggaaa actttgtgaa gcaagcataa aatctatcac agtggatgaa 120

 50 <210> 574
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 574
 aatggcaagt catttgcagt cgtcttatat gcagattttc aagaaaggaa aatacctctt 60
 5 aaacagcttc aagaagtgaa atttggttaa gattgcccta ggaatcttat atttgatgat 120

<210> 575
 <211> 120
 10 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

15 <400> 575
 gaagatttag aaaaacctta tttcccaaac cgaaaatttc catcatcttc tgttgctttt 60
 aaattatctg acaatggaga ctctattcct tataccatca ataggtatct gagagactac 120

20 <210> 576
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 576
 caaagagaag gaaccgggtt tctttatgga cactacatcc atggaggagg gtgcattctg 60
 30 ggtgatgaca tgggacttgg aaaaacagta caggtattta attatgttat aacagtaaag 120

<210> 577
 <211> 120
 <212> ADN
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

40 <400> 577
 aaattttgta cgtcatgata cattatacac agtgattgaa aaagtctttt ttccccaggt 60
 tatttcattt ctggctgcag ttttgcataa aaagggaact cgtgaggata ttgaaaataa 120

<210> 578
 45 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 50 <223> Polinucleótido sintético

<400> 578

	catgccagag tttttactaa gaagtatgaa aaaggaaccc ctttcttcta cagcaaaaaa	60
	ggtaaaatct ctagacaatg tatattctac tcatgatgct ggtattacaa aagcatatag	120
5	<210> 579 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 579 aaatTTTTTT attcttgttt tagatgttct taatagttgc tcctctttct gtcctctaca	60
	actggaagga tgaattggac acctggggat atttcagagt cactgtttta catggaaaca	120
15	<210> 580 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 580 gaaaagataa tgaattaatt cgtgtaaagc agaggaaatg tgaattgct ctaacaactt	60
25	atgaaacact acgcttatgc ctggatgaac ttaacaggta atgggaataa taggaatagg	120
30	<210> 581 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 581 gttttctcaa cctcaccctt cttttttctt acttttatagt ttggaatggt cagctgtcat	60
	tgtggatgaa gctcatagaa tcaagaatcc aaaagctaga gtaacagaag ttatgaaagc	120
40	<210> 582 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 582 tttgaaatgt aatgtccgca ttggcctcac tggaaccatc cttcagaaca acatgaagga	60
50	actgtggtgt gttatggact ggtgagagaa aacacttttt aaaaaattgt ttaatagttc	120
	<210> 583	

ES 3 010 129 T3

<211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 583
 tatttgtcttt ataaagggct gtgccaggcc ttttagggag tgggacctac ttcaagaagc 60
 agttttctga cccagtagaa catggtcaga gacacacggc aacaaagaga gaactagcca 120

10

<210> 584
 <211> 120
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

20 <400> 584
 ctggccgaaa ggccatgcaa agacttgcca aaaagatgtc tggctggttt ctcaggcgca 60
 ccaagactct tatcaaggat cagttgccta agaaggaaga ccgggtaaga accgcatttg 120

25

<210> 585
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Polinucleótido sintético

<400> 585
 tattgttata aacaaaatac taataactac cttgtatttt atcttggcag atgggtgtatt 60
 gttctttgac agatttccag aaagctgtct atcaaacagt gttagaaaca gaggacgtga 120

35

<210> 586
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 586
 ctttgatact tcaatcttct gagccttgta cctgtaggag tggccaaaaa aggagaaatt 60
 gttgtttataa ggcaagcatt tcaatatatc tttataatca tgcttttgat tacatagtag 120

45

<210> 587
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

	<400> 587	
	cagaccaatt ctcatgggtga aacagtga aaacctgtatc tcagttacct tacagtcctt	60
	cagaaggtag ctaaccatgt cgcgctactg caagctgcta gtactttcaa acaacagggt	120
5	<210> 588	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 588	
	attattttcaa tttatacagg tttgaatgtg ttaagtggaa atatcttttc ttctgccttt	60
15	tcccttcaag gaaacactta tcaaaaggat atgtgatcag gtattttcca gattcccaga	120
	<210> 589	
	<211> 119	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 589	
	ttttgtgcag aaaagcaaag atgcagcctt tgaaacactt tctgacccta aatacagtgg	60
	aaaaatgaag gtaagtgtc ctctttcagg ttgcatacag acatgatata caaaatatt	119
30	<210> 590	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 590	
	tgattttctg tggttcattt tcaggtcctt cagcagcttt taaatcattg caggaaaaac	60
40	agagataaag ttctttcttt ttctttttcc accaagggtga gttcatctaa agtatatcct	120
	<210> 591	
	<211> 120	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 591	
	tacttaacca agattcatgt ttgcccattt tcataacctt cgtctagttg cttgacgtgc	60
	tacagcagta ctgtatggcg tctgggcttg attaccgacg acttgatgga agtacaaaat	120

<210> 592
 <211> 120
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 10 <400> 592
 cagaggaaag actcaagatt gtaaaagagt tcaacagtac acaagatggt aacatttgcc 60
 ttgtctctac aatgtaagaa aattaaattt aataactaga tttttatcca attgtttttg 120

 15 <210> 593
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 593
 tctttcctcc agggctggtg gactaggcct caattttgtc ggtgccaatg ttgttgtatt 60
 atttgatcct acttggaatc cagccaatga tcttcaagcc attgacaggt ataatactga 120

 25 <210> 594
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 594
 ccttttacag agcatatagg attggacaat gtagagatgt caaagtgctt aggctgatat 60
 35 ccttgggaac tgtggaggaa atcatgtatt tacgacagat atacaagcag gtaaatatgt 120

 40 <210> 595
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 45 <400> 595
 gcaaacactt caaaaatgtc ttgtgttttt tctgttttag caacttcact gtgtggtggt 60
 tggaagtga aatgccaaac gatattttga agcagttcaa ggatctaaag agcatcaagg 120

 50 <210> 596
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>

<223> Polinucleótido sintético

<400> 596
agagcttttt gggatccata acctcttcaa atttaggtcc caagggtctt gtcttacgaa 60
ggacatcctg gaggtgtgaa cttcttctct gaccttttca ataatatattt aaatacagtt 120

5

<210> 597
<211> 120
<212> ADN
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

15 <400> 597
ttttcttcat cttttttttc tctcttagca ctttctagcc accatggcaa cctcatctga 60
agaagttttg ctgattgtaa agaaagtgcg tcaaaagaag caggatggag ctctgtacct 120

20 <210> 598
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 598
catggcagaa agaattgctt gggcacctga aggcaaagat agatttacia tcagccatat 60
gtatgcagat attaaatgta agtcagctat actaagttct gatgtatttg tatgtcatag 120

30 <210> 599
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 599
aactgccctc atgcttcttt ttaggccaga aaattaggtcc agaaggaaaa gctaaaattc 60
agcttcagct ggtcctacat gcaggggaca caactaactt ccatttttcc aatgaaagca 120

40 <210> 600
<211> 120
45 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
50 <223> Polinucleótido sintético

<400> 600
cagcagtgaag agagcgagat gcagtaaaag accttcttca gcagctgctg cccaaattca 60
agaggaaaagc aaataaagaa ctggaagaga agaacaggtg ggaggaaaag aatagccttt 120

ES 3 010 129 T3

5 <210> 601
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 10
 <400> 601
 agaagttcag ttatattcag tatattctgc ttacagaat gctgcaagaa gatcctgttt 60
 tgtttcagct ttataaagac cttgttgtga gtcaagtgat cagtgctgag gaattctggg 120

 15 <210> 602
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 602
 ccaatcggtt aaatgtgaat gcaacagata gttcttccac atccaatcat aagcaggatg 60
 ttggcatttc tgctgcattt ctggtatgtg agccttctag atttctgaag aaaataaaaa 120
 25

 <210> 603
 <211> 120
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 35 <400> 603
 ggctttgttt taggctgatg tccggcccca aactgatggc tgtaacggtc taagatatata 60
 tttaacttct gatatcattg agtccatatt taggacctat ccagcaggta agaagaatca 120

 40 <210> 604
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 604
 aaaatggaaa ttcagtatat aatatttgtg gggtttttttc cacagtaaaa atgaaatatg 60
 cagaaaatgt tccccacaac atgacagaga aggaattctg gacacgtttt ttccagtccc 120

 50
 <210> 605
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 605
attatttttca cagggatcgg ctgaatacag ggtcaaagga tctctttgca gaatgtgcca 60

5 aaatagatga aaaaggtaac tgtttatctc tgatagacac tggtatttaa ctigccaccc 120

<210> 606
<211> 120
10 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

15 <400> 606
ttatttttggt gatttttctag gcctaaaaac aatgggtttca ttaggagtga aaaaccact 60

actagattta acagctttgg aagataaacc attagatgag gtaagaagca ataaaagaag 120

<210> 607
<211> 120
20 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

25 <400> 607
tataataaga aaagcagaac ctttttaaaa aattttttaat ctattatttc tcacagggt 60

atggcatttc ctctgtgcca tctgcttcca attctaaatc cataaaagag aatagtaatg 120

30 <210> 608
<211> 120
35 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

40 <400> 608
ctgccatcat caagagattt aaccatcaca gtgccatggt cctggcagct ggactcagaa 60

aacagttaag tataaatgca gaggtgcagt aactgggctt ttcaggatat ccagatggag 120

<210> 609
<211> 120
45 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

50 <400> 609
tcccctttat ttttaagagaa gcacaaaatg aacaaaactag tgagcccagc aacatggatg 60

gaaattccgg agatgcagac tgctttcagc cagcagtcaa aagggtatgg gcaaaaaaat 120

ES 3 010 129 T3

5 <210> 610
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 10
 <400> 610
 gtgttaataa ttataggcga aattacaaga gtccattgaa tatgaagact tgggggaaaaa 60
 taattctgta aaaacgattg cactaaacct caagaagtca gataggtaag tttgggtcaat 120

 15 <210> 611
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 611
 ggtattatca tgggtccaact ccaatccagt cactacagta tgcaacaagt caggacatta 60
 ttaattcttt tcaaagtatt agacaagaaa tggaagctta tacaccaag ttaactcagg 120
 25

 <210> 612
 <211> 120
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 35 <400> 612
 ttcatttttt tcaggttctc tcaagtagtg ctgccagtag taccatcaca gcactgtcac 60
 ctggaggggc acttatgcag ggaggaacac agcaagccat aaaccgtatg tgccggggcca 120

 40 <210> 613
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 45 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 613
 agagatgggtg ccaaagtata ttcaatctga attgaaacac ttatatgtag ctgttggaga 60
 acttctacga catttctgggt cctgctttcc tggttaatacg ccattcctag aagaaaaggt 120
 50

 <210> 614
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 3 010 129 T3

<220>
<223> Polinucleótido sintético

5 <400> 614
ctcatctttt ttaggtagtg aaaatgaaaa gtaatttgga acgattccaa gttacgaagc 60
tctgtccatt ccaagaaaag attcggagac agtattttaag cacaaatgta aggcagcaat 120

10 <210> 615
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 615
ttgctgtgtt tttcagttgg taagtcacat agaagagatg ctccagacag cctacaacaa 60
gctccacaca tggcagtcac ggctgtctgat gaagaaaacg tgaggtggcc atgatgctta 120

20 <210> 616
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 616
ttttacagat tattgaataa taaaatacag ttttgaaaaa aatggatgaa gaacctgaaa 60
gaactaagcg atgggaagga ggctatgaaa gaacatggta aggagagctt tattgccctg 120

30 <210> 617
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 617
aacaataat tatgacttat agggagattc ttaaagaaga tgaatctgga tcacttaaag 60
ctacaataga agacattcta ttcaaggcaa agagaaaaag gtatgtaacc ttcctatgta 120

45 <210> 618
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 618

	agtatatgga attacattaa aatgtttgta taattttaac agagtatttg agcaccatgg	60
	acaagttcga cttggaatgg tatgtcatta ttttttcttt tactagtaca gaactagttt	120
5	<210> 619 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 619 ttcttttttc cgatagatgc gccaccttta tgttgtagta gatggatcaa gaacaatgga	60
	agaccaagat ttaaagccta atagactgac gtgtacttta aaggtaaaat ttaagtttat	120
15	<210> 620 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 620 cctttatcta gtagtctttt ttttgtttaa acagttgttg gaatactttg tagaggaata	60
25	ttttgatcaa aatcctatta gtcaggtagc tatctaagtg atagaattca gaattagatt	120
30	<210> 621 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 621 atattaataa taatttttgt ttttatttca agattggaat aattgtaact aagagtaaaa	60
	gagctgaaaa attgactgaa ctttcaggta tgcataaaat tacctttaca tgactcaagg	120
40	<210> 622 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 622 attttaggaa acccaagaaa acatataacg tctttgaaga aagctgtgga tatgacctgc	60
50	catggagagc catctcttta taattcccta agcatagcta tgcagactct aaagttagta	120
	<210> 623	

	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 623		
	atcttttcttt taagacacat gcctggacat acaagtcgag aagtactaat catcttttagc	60	
10	agccttacaa cttgcgatcc atctaattatt tatgatctaa tcaaggtaga ccaaaaaatc	120	
	<210> 624		
	<211> 120		
	<212> ADN		
15	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
20	<400> 624		
	cttggattttt atgaagacc c taaaggcagc taaaattaga gtatctgtta ttggattgtc	60	
	tgcagaagtt cgcgtttgca ctgtacttgc tcgtgaaact ggtgggtatat atataattta	120	
	<210> 625		
25	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
30	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 625		
	tgttaggcac gtacatgtt atttttagatg aaagccatta caaagagttg ctcacacatc	60	
	atgttagtcc tcctcctgct agctcaagtt ctgaatgctc acttattcgt atgggtaagt	120	
35	<210> 626		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 626		
	agaaagtaat acattttctt ctatgaagga tttcctcagc acaccattgc ttctttatct	60	
45	gaccaggatg caaaaccctc tttcagcatg gcgtaagtaa agaccttgaa aatatcagtg	120	
	<210> 627		
	<211> 120		
50	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		

	<400> 627	
	ccctacaggc atttgatgg caatactgag ccagggctta cattaggagg ctatttctgc	60
	ccacagtgtc gggcaaagta ctgtgagcta cctgttgagt gtaaaatctg tggtaagaaa	120
5	<210> 628	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 628	
	tgtgttaggt cttactttgg tgtctgctcc ccacttggca cggctcttacc atcatttgtt	60
15	tcctttggat gcttttcaag aaattcccct agaagaatat aatggagaaa ggtatttcag	120
	<210> 629	
	<211> 120	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 629	
	gtaaattcta agaaaaaaca ttgttaaact tttttttcag attttgttat ggatgtcagg	60
	gggaattgaa agaccaacat gtaagttctt tggctttcta aatattaagt aatgtacaag	120
30	<210> 630	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 630	
	tagctgtgct gtaattaact tttggaaact agtttatcac ttttcttctt ttcactacag	60
40	gtttatgttt gtgctgtgtg ccaaaatgtt ttctgtgtgg actgtgatgt ttttgttcat	120
	<210> 631	
	<211> 120	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 631	
	gattctctac actgttgccc tggctgtatt cataagattc cagctccttc aggtgtttga	60
	ttccagcatg tagtatacat tgtatgtgtt aaaaagaaat ttgcaactgt gaataaaagg	120

<210> 632
 <211> 120
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 10 <400> 632
 tttagagacgc tcccctgacc accacttgct ctgcgctgag gtgctgggac agccatgggt 60
 tcagacgggtg aggaccctgc agggcgggac ttcgactccg gggctcggct gtctcgggtcc 120

 15 <210> 633
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 633
 tttcttggtta atattttcag aagatgaatt gaatcttctg gttattgtag ttgatgccaa 60
 cccaatttgg tggggaaagc aagcattaaa ggaatctcag gtaagactgc ttgaggaggc 120

 25 <210> 634
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 634
 caacagttca ctttatccaa atgcatagat gccgtgatgg tgctgggaaa ttcgcattta 60
 35 ttcatgaatc gttccaacaa acttgctgtg atagcaagtc acattcaaga aaggtatgac 120

 40 <210> 635
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 635
 ggcctgggtgt aaccagggttt tttcccctgc tgtttcagcc gattcttata tcctggaaag 60
 aatggcagac ttggagactt cttcggagac cctggcaacc ctctgaatt taatccctct 120

 50 <210> 636
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético

<400> 636

gggagtaaag atggaaaata cgaactttta acctcagcaa atgaagttat tgttgaagag 60

5 attaaagatc taatgaccaa aagtaacaac ttttaaacad tggtattttg caaatagtgt 120

<210> 637

<211> 120

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético

15

<400> 637

cccttttaat gttttctggt atttgcagggt gacataaagg gtcaacatac agaaactttg 60

ctggcaggat ccctggccaa agccctttgc tgtatccttg gtgtctgaat catttagaag 120

20 <210> 638

<211> 120

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Polinucleótido sintético

<400> 638

ttatgaagca aaataatatt tttgtattcc ttaatgttaa gaaattaaga cattcataga 60

30 atgaacaagg aagttaaagg taagagccta cgttttccta tgagaactgt aatcctactt 120

<210> 639

<211> 120

<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético

40 <400> 639

ttagtaagat ttagttaaat ttttttctgc ttttttctct ttgtagacaa tcaggaaatg 60

aaatcaagga tattggtaag ataaaaaaat cattactttt ttatatgaca actataatta 120

<210> 640

45 <211> 120

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Polinucleótido sintético

<400> 640

	ttaacatgac tgtgattttt aggtgattaa ggctgcagaa gacagtgcgt tgcagtatat	60
	gaacttcatg aatgtcatct ttgcagcaca gaaacagggtg aactgagagc ctgccgttta	120
5	<210> 641 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 641 attcctgtaa tattttcaaa atgtttcttt tagaatatatt tgattgatgc ctgtgtttta	60
	gactccgact cagggctcct ccaacaggta tgtttttaaaa ccatgctttg tgtcgggtggt	120
15	<210> 642 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 642 ggcagcaagc cgcctgtgtc ttgcaggctt gtgacatcac gggaggactg tacctgaagg	60
25	tgcctcagat gccttctctt ctgcagtatt tgctggtaag gagacagcag cggcgaccct	120
30	<210> 643 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 643 atTTTTTcc catgttttaa ataaaagttt cttttgtttg tttgttttac agtgggtggt	60
	tcttcccgat caagatcaga gatctcagtt aatcctccca ccccagttc atgttgacta	120
40	<210> 644 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 644 cagggctgct tgcttctgtc atcgaaatct cattgaaatt ggttatgtct gttctgtgtg	60
50	tttgtcaagt aagttaatgt acctagtttt tctttttttt ctatgttggg gggcaggaaa	120
	<210> 645	

ES 3 010 129 T3

<211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 645
 ttttcagcca ccctattggt tctttttttt ttttaatttac agtattctgc aatttcagcc 60
 ccatttgtag tacgtgagag taagtatctt tgagattgtg tgggtggcta atacttcaca 120

10

<210> 646
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

20 <400> 646
 aatgttttcc tctctgtaat ttcaggacag cttttaaaat ttctctgcct ccagtgtgta 60
 aagccaagaa aaagaaactg aaagtgtctg cctgaggata aaatattttc cccatctttt 120

25

<210> 647
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 647
 acactggcat ggatggtgag gttgcacttc tgacgtttgc attcctcagg tgatggagag 60
 cacccttca aggggactga accgagtaca cctacaatgc aggaatctgc aggaattctt 120

35

<210> 648
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 648
 agggggcctg agccctgggg tattggaccg attgtatggg caccctgcca catgtctggc 60
 tgtcttcagg tgagaagccc cttcatggca gggaaatgta atggggtctg cggagtggaa 120

45

<210> 649
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

	<400> 649	
	ctgtacaggg agctcccatc cttggctaag aactgggtga tgcggatgct ctttctggag	60
	cagcctttgc cacaggctgc tgtagctctg tgggtaaaga aggaattcag caagtaagtc	120
5	<210> 650	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 650	
	gggcctcctt tttgttttcc aaatacccta ctcacctctc tgcttctggt ccagggctca	60
15	ggaggaaagt acagggctgc tgagcggcct ccggatctgg cacacacagc tgctcccagg	120
	<210> 651	
	<211> 120	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 651	
	cgggctccag ggcctcatcc tcaaccccat tttccgccag aacctccgca ttgcccttct	60
	gggtgggtat gtcacttctc tctcttcccta agctagggca ggggaactgc tgcttattaa	120
30	<210> 652	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 652	
	cctggccgta gggggaaggc ctggtctgat gacacaagtc agctgggacc agacaagcat	60
40	gcccgggacg ttccctccct tgacaagtac gccgaggagc gatgggaggt aagcacttgg	120
	<210> 653	
	<211> 120	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 653	
	ctcttctggt cttcaggtgg tcttgcactt catggtgggc tccccagtg cagctgtcag	60
	ccaggacttg gctcagctcc tcagccaggc tgggctcatg aagaggtgag gaagccggag	120

ES 3 010 129 T3

5 <210> 654
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 10
 <400> 654
 ctagtactga acctggagag ccgccctgca ttacttccgc tggcttccag ttcctgttgc 60
 tggacacccc ggctcagctc tggctacttta tgttgcagta tttgcagaca gcccaggtga 120

 15 <210> 655
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 655
 tttgtctctg cctctttctc cctagagccg gggcatggac ctggtagaga ttctctcctt 60
 cctcttccag ctcagcttct ctactctggg caaggtaagc agggggctga aaggtataga 120
 25

 30 <210> 656
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 35
 <400> 656
 gaaacctctg ttcctcagga ttactctgtg gaaggtatga gtgattctct gttgaacttc 60
 ctgcaacatc tgcgtgagtt tgggcttggt ttccagagga aggtatgagc gcctagataa 120

 40 <210> 657
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 45
 <400> 657
 agatgtaagg cagtgaacttc tgagacaagg catctgcctt tctattcttt tcagaggaaa 60
 tctcggcggt actacccac acgcctggcc atcaatctct catcaggtgt ctctggagct 120

 50
 <210> 658
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55

ES 3 010 129 T3

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 658
gggggcactg tgcatacagcc aggttttcatt gtcgtggaaa ccaattaccg actgtatgcc 60
5 tacacgggtg aggcgggaca gagggcccct ggaagaggag gttgggggtg aggggaatgcc 120

<210> 659
<211> 120
10 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

15 <400> 659
aggaggtctg ggtgtggggg tggcctcctc atcctctttc tatccctggc tcagagtcgg 60
agctgcagat tggcctcatt gccctcttct ctgagatgct ctatcggttc cccaacatgg 120

20 <210> 660
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 660
tgggtggcgca ggtgacccgg gagagtgtgc agcaggcaat cgccagtggc atcacagccc 60
30 agcaggtatt cccacttggg agagggtggag caggaagaca ggctgcactt gggctgcggg 120

<210> 661
<211> 120
35 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

40 <400> 661
tcttgctgga gccctcatgc cattcttgtc tgttttccta gataatccat ttcctaagga 60
caagagccca cccagtgatg ctcaaacagg tatagacagg ctccaagatg tcagaggctg 120

<210> 662
45 <211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
50 <223> Polinucleótido sintético

<400> 662

gcagctggtg atgacatgat ggaaaagaaa aaggggcatc caaatctggg gaagaaacag 60
 agggccgggt tgtctggggc agtattctga gtccctacag tcaacccttg ctccttgag 120

5 <210> 663
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 663
 acacctgtgc tgccccccac catcaccgac cagatccggc tctgggagct ggaaagggac 60
 agactccggt tcactgaggg tgagtagctt ctggtggcca agtcttggtc attggccaga 120

15 <210> 664
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 664
 tctccccgcg cccctcccgt cctgccgacc ccagggtgtc tgtataacca gttcctgtcg 60
 caagtggact ttgagctgct gctggccac gcgcgggagc tgggcgtgct cgtgttcgag 120

25 <210> 665
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

35 <400> 665
 aactcggcca agcggctcat ggtggtgacc ccggccgggc acagcgacgt caagcgcttt 60
 tggaagcggc agaaacatag ctctgagag gcggggactt ggacacggac ctcggcgggc 120

40 <210> 666
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 666
 ttattagca ttcttcaggt catctgaacc ttctgagaaa acatgggtcaa cgtcttgaaa 60
 ggagtgccta tagaatggtt agtagttttg atactgcatg agttttaagt ttaaataattg 120

50 <210> 667

ES 3 010 129 T3

<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 $\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ Polinucleótido sintético

<400> 667

tgtcttacaa tcatgtgttt gtccttacag tgatcctgcc atgaagcagt ttctgctgta 60

cttggatgag tccaatgccc tgggggaagaa gttcatcatt caagacattg atgacactca 120

<210> 668

 $\langle 211 \rangle$ 120

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Polinucleótido sintético

<400> 668

cgtctttgta atagcagaat tggttaatgt cctccaggag cgagtgggtg aattaatgga 60

ccaaaatgct ttttccctta cccagaaatg aaaatactca atatggacca tttaggaatt 120

<210> 669

$\langle 211 \rangle$ 120

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Polinucleótido sintético

<400> 669

caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 60

gtagtggaaa accaggtaag caccgaagtc cacttgcctt ttaattttatt tttttatcac 120

<210> 670

 $\langle 211 \rangle$ 120

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Polinucleótido sintético

<400> 670

aagactgcct cccgctttgt gtgccccgct ccagcagcct cccgcgacga tgcccctcaa 60

cgtttagcttc accaacagga actatgacct cgactacgac tcggtgcagc cgtattttcta 120

<210> 671

 $\langle 211 \rangle$ 120

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Polinucleótido sintético

<400> 671
 ctgcgacgag gaggagaact tctaccagca gcagcagcag agcgagctgc agcccccggc 60
 gccccagcgag gatattctgga agaaattcga gctgctgccc accccgcccc tgtcccctag 120

5
 <210> 672
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 672
 ccgccgctcc gggctctgct cggcctccta cgttgcggtc acacccttct cccttcgggg 60
 15 agacaacgac ggcgggtggcg ggagcttctc cacggccgac cagctggaga tggtagaccga 120

20
 <210> 673
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 673
 gctgctggga ggagacatgg tgaaccagag ttatcatctgc gaccgggacg acgagacctt 60
 catcaaaaac atcatcatcc aggactgtat gtggagcggc ttctcggccg ccgccaagct 120

30
 <210> 674
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 674
 cgtctcagag aagctggcct cctaccaggc tgcgcgcaaa gacagcggca gcccgaaccc 60
 cgcccgcggc cacagcgtct gctccacctc cagcttgtac ctgcaggatc tgagcgccgc 120

40
 <210> 675
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

50
 <400> 675
 cgcctcagag tgcacgacc cctcggtggt cttcccttac cctctcaacg acagcagctc 60
 gcccaagtcc tgcgcctcgc aagactccag cgccttctct ccgtcctcgg attctctgct 120

<210> 676
 <211> 120
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 10 <400> 676
 ctccctcgacg gagtcctccc cgcagggcag ccccgagccc ctggtgctcc atgaggagac 60
 accgcccacc accagcagcg actctggtaa gcgaagcccg cccaggcctg tcaaaagtgg 120

 <210> 677
 15 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 677
 ctatttcctt tcttaaagag gaggaacaag aagatgagga agaaatcgat gttgtttctg 60
 tggaaaagag gcaggctcct ggcaaaagggt cagagtctgg atcaccttct gctggaggcc 120

 25 <210> 678
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 678
 acagcaaacc tcctcacagc ccactgggtcc tcaagagggtg ccacgtctcc acacatcagc 60
 35 acaactacgc agcgcctccc tccactcgga aggactatcc tgctgccaag aggggtcaagt 120

 <210> 679
 <211> 120
 40 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 45 <400> 679
 tggacagtgt cagagtcctg agacagatca gcaacaaccg aaaatgcacc agccccaggt 60
 cctcggacac cgaggagaat gtcaagaggc gaacacacaa cgtcttggag cgccagagga 120

 50 <210> 680
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>

<223> Polinucleótido sintético

<400> 680

ggaacgagct aaaacggagc ttttttgccc tgcgtgacca gatcccggag ttggaaaaca 60

atgaaaaggc ccccaaggta gttatcctta aaaaagccac agcatacatc ctgtccgtcc 120

5

<210> 681

<211> 120

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético

15 <400> 681

aagcagagga gcaaaagctc atttctgaag aggacttggt gcggaaacga cgagaacagt 60

tgaacacaaa acttgaacag ctacggaact cttgtgcgta aggaaaagta aggaaaacga 120

<210> 682

20 <211> 120

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Polinucleótido sintético

<400> 682

cttcaggatg gttcgtacta agacatggac cctgaagaag cactttgttg gctatcctac 60

taatagtac tttgagttga agacagctga gctcccaccc ttaaaaaatg gaggttaagtc 120

30

<210> 683

<211> 120

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Polinucleótido sintético

<400> 683

gagtttctaa ttgcctatgg aatgctttat tttgtagagg tcctgcttga agctttgttc 60

ctcaccgtgg atccctacat gaggtattat ttatttcgcc cctcaaaatg ctaatgctgt 120

40

<210> 684

<211> 120

45 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético

50

<400> 684

	tttttttttt tttttttttt tgcagagtgg cagccaaaag attgaaggaa ggtgatacaa	60
	tgatgggggca gcaagtggcc aagtaattat ttccatttgt cccagtgctt ggaaaatatg	120
5	<210> 685 <211> 119 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 685 tctcttaaaa aaaccaaaca tctcattctt ttttttttta aatttttgtgt ctcaatgact	60
	agccagttat tataatacca ttggtagaaa tcgtctatgg atctttactg gaatttcag	119
15	<210> 686 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 686 acatgcctta atgccttaat gtgctttatc tttcagagtt gtggaaagta aaaatgtagc	60
25	cctaccaaaa ggaactattg tactggcttc tccaggctgg acaacgcact ccattttctga	120
30	<210> 687 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 687 tgggaaagat ctggaaaagc tgctgacaga gtggccagac acaataccac tgtctttggc	60
	tctgggggaca gttggcatgc cagggtgagt ttcattggata tattccattt gtttgaatgt	120
40	<210> 688 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 688 gcctgactgc ctactttggc ctacttgaaa tctgtgggtgt gaagggtgga gaaacagtga	60
50	tggttaatgc agcagctgga gctgtgggct cagtcgtggg gcagattgca aagctcaagg	120

<210> 689
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 689
 tgacttattc atggtttcct tttttttttt ttttctactt agggctgcaa agttgttgga 60
 10 gcagtaggggt ctgatgaaaa ggttgcctac cttcaaaagc ttggatttga tgcgtctttt 120
 <210> 690
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 20
 <400> 690
 aactacaaga cggtagagtc tttggaagaa accttgaaga aagcgtctcc tgatggttat 60
 gattgttatt ttgataatgt aagtacaaac tggacttaat atctaattta ttatggaagt 120
 25 <210> 691
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 691
 gtttaggtag gtggagagtt ttcaaact gttatcggcc agatgaagaa atttggaagg 60
 attgccatat gtggagccat ctctacatat aacagaaccg gccacttcc cccaggtaat 120
 35
 <210> 692
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 692
 gcccaccccc agagattggt atctatcagg agcttcgcat ggaagctttt gtcgtctacc 60
 gctggcaagg agatgcccgc caaaaagctc tgaaggactt gctgaaatgg gtcttagagg 120
 45
 <210> 693
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 55

	<400> 693	
	ttgagaatat taaattaagt tttaaaattt gttgttgctt tgatacaggg taaaatccag	60
	tacaaggaat atatcattga aggatttgaa aacatgccag ctgcatttat gggaatgctg	120
5	<210> 694	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 694	
	aaaggagata atttggggaa gacaatagtg aaagcatgaa aaagaggaca catggaatct	60
15	ggaggccatt tagatgatta gttaatttgt ttttcacat ttagcaaaaa tgtatactac	120
	<210> 695	
	<211> 120	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 695	
	cttaaatgtc ttaagaaata gtactcataa tgagtttgag ctacttaata aaatacattt	60
	aagtggatg taattagtg tggaggatgg aagtttcaaa gtcaacaaca accagtcacc	120
30	<210> 696	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 696	
	gatcaaaaga gaaaatgaag aagattgaag cttcaaagca gaaaaatgaa gggaatatgt	60
40	atcattcacc attaccttag aaggcaaggg tccactttac aaaaggacta caaacattta	120
	<210> 697	
	<211> 120	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 697	
	gggtggctga cccccagcat cctcgggagc gaccatggac tccctggccg agtctcggtg	60
	gcctccgggc ctggcagtca tgaaggtag tgcttcgggg agtttgggag ctcccgggtg	120

ES 3 010 129 T3

<210> 698
 <211> 120
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 10 <400> 698
 atgcatatatt gcatttcaga caatagatga ttgctgcgg tgtggaattt gcttcgagta 60
 tttcaacatt gcaatgataa tacctcagtg ttcacataac tgtaagtatg ttttgttcct 120

 <210> 699
 15 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 699
 aacattatgt tgcacttttgt gttttgcaga ctgctctctc tgtataagaa aatttctgtc 60
 ctataaaaact cagtgtccaa cttgctgtgt ggtgagtttt tgtttccttt ttttaaaaact 120

 25 <210> 700
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 700
 ccatctgttg tttgtttttt ctagactgtc acagagccgg atctgaaaaa taaccgcata 60
 ttagatgaac tggtaaaaag cttgaatttt gcacgggatg atttaatttt gtgactaacc 120

 35 <210> 701
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 45 <400> 701
 tgtgcttcaa ggaatcatct gctgcagttt gcttttagagt caccagccaa atctcctgct 60
 tcttcctctt caaagaatct tgctgtcaaa gtatatactc ctgtagcctc cagacagtct 120

 50 <210> 702
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 3 010 129 T3

<220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 702
ttaaagcagg ggagcagggtt aatggataat ttcttgatca gagaaatgag tggttctaca 60
5 tcagagttgt tgataaaaga aaataaaagc aaattcagcc ctcaaaaaga ggcgagccct 120

<210> 703
<211> 120
10 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

15 <400> 703
gctgcaaaga ccaaagagac acgttctgta gaagagatcg ctccagatcc ctcagaggct 60
aagcgtcctg agccaccctc gacatccact ttgaaacaag ttactaaagg taggaagtta 120

20 <210> 704
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 704
aaaaatacag tggattgtcc tgtttgcggg gttaacattc cagaaagtca cattaataag 60
catttagaca gctgtttatc acgcgaagag aagaaggaaa gcctcagaag gtaagggaagt 120
30

<210> 705
<211> 120
<212> ADN
35 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

40 <400> 705
atcatcaggt atcttcccc cttttcagtt ctgttcacaa aaggaagccg ctgccccaaa 60
ctgtatataa ttgctctct gatcgtgatt taaagaaaaa gctaaaagag catggattat 120

<210> 706
<211> 120
<212> ADN
45 <213> Secuencia artificial

<220>
50 <223> Polinucleótido sintético

<400> 706

	ctattcaagg aaataaaca cagctcatta aaaggcacca agaatttgta cacatgtaca	60
	atgcccgaatg cgatgctttg catcctaaat caggtaaagt aataaaacag tgagttatgc	120
5	<210> 707 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 707 gttatttttct tattttaaca gctgctgaaa tagttcgaga aatcgaaaat atagagaaga	60
	ctaggatgcg tcttgaagct agtaaactca atgaaagtgt atgttaatgg gctattttcag	120
15	<210> 708 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 708 tttattaagg tctttttttg attatttttag gtaatggttt ttacaaagga ccaaacagaa	60
25	aaggaaatag atgaaatcca cagtaaatat cgtaagttgc acgactttat ttaattttgta	120
30	<210> 709 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 709 ggttaacttt catagtccta gctttactga gaagatcttt tgaatttcag gtaaaaaaca	60
	taagagtga tttcagcttc tgggtggatca ggctagaaaa ggatacaaga aaattgctgg	120
40	<210> 710 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 710 aatgtcacaa aaaacagtaa caataacaaa agaagatgaa tctacagaaa agctatcttc	60
50	tgtatgcatg ggtaagagac tataattaaa aacagacata tgtcgaattt cattattttac	120
	<210> 711	

ES 3 010 129 T3

<211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 711
 aagttgtaga ttttaaggta ctcttaaatt tattttttcc taggacagga agataatatg 60
 acctcagtaa caaaccactt ttctcaatca aagctggact cccagagga attggaacct 120

10

<210> 712
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 712
 gacagagaag aggattcttc tagctgtatt gatattcaag aagttctttc ttcacagaa 60
 tcagattcat gcaataggta agaaacatgc agtagtgat tatttttaa atctacttca 120

20

<210> 713
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 713
 tgtcaatact gatgtacata tccttttagt tccagttcag acatcataag agatctttta 60
 gaagaagagg aagcctggga agcatcacat aagtgagttc tcataatcat gaaataagca 120

30

<210> 714
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 714
 gtcttcagaa acgatcttca agacacagaa ataagtccaa gacagaatcg ccgcacaaga 60
 gccgctgaaa gtgctgagat tgaaccaaga aacaagcgta ataggaatta atgtgggctt 120

40

<210> 715
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

50

55

ES 3 010 129 T3

	<400> 715	
	ttttatacag aaatcttgtg aaaccactgc ccaaccagag caatgattgt tcaaagagtg	60
	gtattgaatt ctcgacctgg tatgtatttg cgatgaatga acaactctga tctttgataa	120
5	<210> 716 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 716	
	gaaaaaatgg taatccagtg gcagagaatt tccgaatgga agaagtctat ttaccagata	60
	atattaatga aggacaagta caagttagaa ctctttatct ttctgtggat ccttacatgg	120
15		
	<210> 717 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 717	
	tatcttaatg ttttcttttt tcagcgttgt agaatgaatg aagacactgg cactgattat	60
	ataacacctt ggcagctatc tcaagtcgtt gatggaggag gtattggaat tatagaagaa	120
30	<210> 718 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 718	
	agcaaacaca caaatgtgac taaaggcgat tttgtgactt ctttctattg gccctggcaa	60
	accaagggtta ttctggatgg aaatagcctt gaaaagggtga tatatatatg aacatatctg	120
40		
	<210> 719 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 719	
	cctagtatgt ttaaagggtg tatattttat tttaggtaga cccacaactt gtggatggac	60
50	acctttcata ttttcttgga gctataggta tgcctggttt gacttccttg attgggatac	120

ES 3 010 129 T3

<210> 720
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 720
 aggaaaaagg tcatataact gctggatcta ataagacaat ggttgctcagt ggggccgcag 60
 10 gtgcctgtgg atctgtggct gggcaggtaa actttctgag aattatttga ttttctgatt 120
 <210> 721
 <211> 120
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 20
 <400> 721
 aaatttcccc cctagattgg ccatttctta ggttggtcca gagtggtggg aatttgtgga 60
 acacatgaga aatgcacccct cttgacctca gaactgggct ttgatgctgc aattaattat 120
 25 <210> 722
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 722
 aaaaaagaca atgtggcaga acagctccgt gaatcatgcc cagctggagt ggatgtttat 60
 35 ttgacaatg ttggtggtaa catcagtgat acagtgataa gtcaggttgt ttgctgattt 120
 <210> 723
 <211> 120
 <212> ADN
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 45 <400> 723
 agccataaaa tcagtaaaca taggaaaggg atattttatc attatttttc tctgtgcaga 60
 tgaatgagaa cagccacatc atcctgtgtg gtcaaatttc tcagtacaac aaagatgtgc 120
 50 <210> 724
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

ES 3 010 129 T3

<223> Polinucleótido sintético

<400> 724
 cttatcctcc cccgctatcc cctgctatag aggcaatcca gaaagaaaga aacatcacaa 60
 ggtgtgttct tcctctttgc ccttattacc aggttcatgg ggttttaaat atcatagatg 120

5

<210> 725
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

15

<400> 725
 ttcttcctca ctgcagggaa agatttctgg tattaaatta taaagacaaa tttagacctg 60
 gcattctaca gctgagtcag tggtttaaag aaggaaagct aaaggtagaa cttctattct 120

20

<210> 726
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 726
 aagtttaaag actattaaat ctagctattt tgatttacag attaaagaga cggtataaaa 60
 tgggttgga aacatgggag gtaagatgaa tgtagactta ttatatacac atgctcagca 120

30

<210> 727
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 727
 aacctacttt ctctttttcc agctgcattc cagtccatga tgacaggagg taacattgga 60
 aagcagatag ttgcatcttc agaagaaatc tctttgtaat tgctgtaaat gtcataaagg 120

40

<210> 728
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

50

<400> 728

		gagctgggag ctaggtcctc ggagtgggcc agagatggcg gcggccgacg gggctttgcc	60
		ggaggcggcg gcttttagagc aacccgcgga gctgcctgcc tcggtgcggg cgagtatcga	120
5	<210> 729 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
10	<220> <223> Polinucleótido sintético		
	<400> 729	gcggaagcgg cagcgggcac tgatgctgcg ccaggcccgg ctggctgccc ggccctactc	60
		ggcgacggcg gctgcggcta ctggagggtt gggccgcgtc cgcgctttcc ctttcctct	120
15	<210> 730 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
20	<220> <223> Polinucleótido sintético		
	<400> 730	gtaggcattg ctaatgtaaa agcagcccca aagataattg acacaggagg aggcttcatt	60
25		ttagaagagg aagaagaaga agaacagaaa attggaaaag ttgttcatca accaggtaaa	120
30	<210> 731 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
35	<220> <223> Polinucleótido sintético		
	<400> 731	ttcttaggac ctgttatgga atttgattat gtaatatgcg aagaatgtgg gaaagaattt	60
		atggattctt atcttatgaa ccactttgat ttgccaaactt gtgataactg caggtactta	120
40	<210> 732 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial		
45	<220> <223> Polinucleótido sintético		
	<400> 732	ataactaatt tatataatgg acttaatctg ttttcagaga tgctgatgat aaacacaagc	60
50		ttataaccaa aacagaggca aaacaagaat atcttctgaa agactgtgat ttagaaaaaa	120

ES 3 010 129 T3

<210> 733
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 733
 gagagccacc tcttaaattt attgtgaaga agaatccaca tcattcacaa tggggtgata 60
 10 tgaaactcta cttaaagtta caggtctcta ataagttgta tttattattt ttcactctgg 120
 <210> 734
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 20
 <400> 734
 gattgtgaag aggtctcttg aagtttgggg tagtcaagaa gcattagaag aagcaaagga 60
 agtccgacag gaaaaccgag aaaaaatgaa acagaagaaa tttgataaaa aagtaaaagg 120
 25 <210> 735
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 735
 cctgaatagc accactgaaa agatgacttt aaaatttttt tttcagaatt gcggcgagca 60
 35 gtaagaagca gcgtgtggaa aaggagacg attgttcac c aacatgagta tggaccagaa 120
 <210> 736
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 736
 gaaaacctag aagatgacat gtaccgtaag acttgtacta tgtgtggcca tgaactgaca 60
 tatgaaaaaa tgtgattttt tagttcagtg acctgtttta tagaatttta tattttaata 120
 50 <210> 737
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Polinucleótido sintético

<400> 737
caagcaacat ggctcggaaa cgcgcgggccg gcgggggagcc gcgggggacgc gaactgcgca 60
gccagaaatc caaggccaag agcaaggccc ggcgtgagga ggaggaggag ggtgagagcg 120

5

<210> 738
<211> 120
<212> ADN
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

15 <400> 738
tatgttctgt gttgtcacct agatgccttt gaagatgaga aacccccaaa gaagagcctt 60
ctctccaaag tttcacaagg aaagaggaaa agaggctgca gtcattcctgg gggttcagca 120

20 <210> 739
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 739
gatgggtccag caaaaaagaa agtggccaag gtgactgtta aatctgaaaa cctcaagggtt 60
ataaaggatg aagccctcag cgatggggat gacctcaggt gagatgtctg caaagctttg 120

30 <210> 740
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 740
acagggactt tccaagtgac ctcaagaagg cacaccatct gaagagaggg gctaccatga 60
atgaagacag caatgaagaa gaggaagaaa gtgaaaatga ttgggaagag gttgaagggtg 120

40 <210> 741
<211> 120
45 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
50 <223> Polinucleótido sintético

<400> 741

	acagtagcta ttattattgt tattactatt actgattttt aaaaatgctt gttgatagaa	60
	cttagtgagc ctgtgctggg tgacgtgaga gaaagtacag ccttctctcg atctcttctg	120
5	<210> 742 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 742 cctgtgaagc cagtggagat agagattgaa acgccagagc aggccaagac aagagaaaga	60
	aggtaagctt aggcccttgc ttctaggctc ctgtcacatg cagtaggcaa cagctgctgc	120
15	<210> 743 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 743 tttactatt tgttgcagtg aaaagataaa actggagttt gagacatatc ttcggagggc	60
25	gatgaaacgt ttcaataaag ggggccatga ggacacacac aaggtaaggc caaggaatga	120
30	<210> 744 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 744 ccttccttcc atgctgcccc ttcctccttt cctcttcaca ggttcacctt ctctgcctgc	60
	tagcaaatgg cttctatcga aataacatct gcagccagcc agatctgcat gctattggcc	120
40	<210> 745 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 745 tgtccatcat cccagcccgc tttaccagag tgctgcctcg agatgtggac acctactacc	60
50	tctcaaacct ggtgaagtgg taaggccctc cgcttgcctt gcagagctgg ggagtgtagg	120

ES 3 010 129 T3

<210> 746
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 746
 gaaatgaaaa ttccccctttg ccctgacctc tgacacaagg aatgcctgct ttctccccag 60
 10 gttcattgga acatttacag ttaatgcaga actttcagcc agtgaacaag ataacctgca 120
 <210> 747
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 20
 <400> 747
 gactacattg gaaaggagat ttgctattta ctctgctcga gatgatgagg aattgggtcca 60
 tgtaagtgat cctcccggat cactgttttt tatcagtact gttaactaat gataatggca 120
 25 <210> 748
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 748
 tcctttttcat catagatatt cttactgatt ctccgggctc tgcagctctt gacccggctg 60
 gtattgtctc tacagccaat tcctctgaag tcagcaacag caaaggtgag gtgcgcaggg 120
 35
 <210> 749
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 749
 ggggggagaaa aaaaagcaaa atttcttatt ctgtttaagg gaaagaaacc ttccaaggaa 60
 agattgactg cggatccagg aggctcctca gaaacttcca gccaaagttct agaaaaccac 120
 45
 <210> 750
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>

<223> Polinucleótido sintético

<400> 750
 accaaaccaa agaccagcaa aggaaccaa caagaggaaa cctttgctaa gggcacctgc 60
 aggccaagtg ccaaagggaa gaggaacaag ggaggcagaa agaaacggag caagccctcc 120

5

<210> 751
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

15

<400> 751
 tccagcgagg aagatgaggg cccaggagac aagcaggaga aggcaaccca gcgacgtccg 60
 catggccggg agcggcgggt ggcctccagg gtgtcttata aagaggagag tgggagtgat 120

20

<210> 752
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

30

<400> 752
 gaggctggca gcggctctga ttttgagctc tccagtggag aagcctctga tccctctgat 60
 gaggattccg aacctggccc tccaaagcag aggaaagccc ccgctcctca gaggacaaag 120

35

<210> 753
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

45

<400> 753
 gctgggtcca agagtgcctc caggaccat cgtgggagcc atcgtaagga cccaagcttg 60
 ccagcggcat cctcaagctc ttcaagcagt aaaagaggca agaaaatgtg cagcgatggt 120

50

<210> 754
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

60

<400> 754
 gagaaggcag aaaaaagaag catagctggt atagaccagt ggctagaggt gttctgtgag 60
 caggaggaaa agtgggtatg tgtagactgt gtgcacggtg tggtagggcca gcctctgacc 120

ES 3 010 129 T3

5 <210> 755
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 755
 tggtacaagt acgccaccaa gcccatgacc tatgtggtgg gcattgacag tgacggctgg 60
 gtccgagatg tcacacagag gtacgaccca gtctggatga cagtgacccg caagtgccgg 120

 15 <210> 756
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 756
 gttgatgctg agtgggtgggc cgagaccttg agaccatacc agagcccatt tatggacagg 60
 gagaagaaag aagacttgga ggtaaggcct tggctgccag gggctccaag acacagtcag 120

 25

 30 <210> 757
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 35 <400> 757
 ctaaataaca tgctcaacct tgtctgtctg gcctttgcag tttcaggcta aacacatgga 60
 ccagcctttg cccactgcca ttggcttata taagaaccac cctctgtatg ccctgaagcg 120

 40 <210> 758
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 758
 gcatctcctg aaatatgagg ccatctatcc cgagacagct gccatccttg ggtattgtcg 60
 tggagaagcg gtctactcca ggtgcgtgag gcagcctggg tggcctcagg ggcttcctga 120

 50
 <210> 759
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético

5 <400> 759
tcctgtgttg gttccacagg gattgtgtgc acactctgca ttccagggac acgtggctga 60
agaaagcaag agtgggtgagg cttggagaag taccctacaa ggtaactgga gctgggggggt 120

10 <210> 760
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 760
ctgaggaact ggatgccttt gttgtaaacg gtggccgtgt cctctgggtgc agatgggtgaa 60
aggcttttct aaccgtgctc ggaaagcccg acttgctgag cccagctgc gggaagaaaa 120

20 <210> 761
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 761
tgacctgggc ctgtttggct actggcagac agaggagtat cagccccag tggccgtgga 60
cggaaggta agggcagcat cagaagggt caggaccagg ccgccttggt cccctgctgg 120

30 <210> 762
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Polinucleótido sintético

40 <400> 762
tgctggccaa atgctgactt gctcacccga cacaggtgcc ccggaacgag tttgggaatg 60
tgtacctctt cctgcccagc atgatgccta ttggctgtgt ccagctgaac ctgcccattc 120

45 <210> 763
<211> 120
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Polinucleótido sintético

<400> 763

	tacaccgcgt ggcccgcaag ctggacatcg actgtgtcca ggccatcact ggctttgatt	60
	tccatggcgg ctactcccat cccgtgtgcg tgaggggcct tcgatggagg ctaaacacag	120
5	<210> 764 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 764 tgtgtcccca caggactgat ggatacatcg tctgcgagga attcaaagac gtgctcctga	60
	ctgcctggga aaatgagcag gcagtcattg aaaggaagga gaaggaggta agcgcatatg	120
15	<210> 765 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 765 catttttgcc tgcagaaaaa ggagaagcgg gctctaggga actggaagtt gctggccaaa	60
25	ggctctgctca tcagggagag gctgaagcgt cgctacgggc ccaaggtcag tgcaggttct	120
30	<210> 766 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 766 acctgtccag agtgaggcag cagctcccca cacagatgca ggaggtggac tctcttctga	60
	tgaagaggag gggaccagct ctcaagcaga agcggccagg atactggctg cctcctggcc	120
40	<210> 767 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 767 tcaaaaccga gaagatgaag aaaagcagaa gctgaagggt gggcccaaga agaccaaaag	60
50	ggaaaagaaa gcagcagctt cccacctgtt cccatttgag cagctgtgag ctgagcgccc	120

<210> 768
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 768
 cagaaagcgg gcgagcagca gttgagcagag cccgaggaca tggagatgga aggtgaggcc 60
 cgaggggccgg ccgcgccggg gccgggggggc gcctttcatt gtggccgggg gagccgcggg 120
 10
 <210> 769
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 20
 <400> 769
 tgaatgtttc tggctcctaaa gacaaggctt ctgtgggatg ctttaaaaaa taaaaaagaa 60
 tgctgaggta gagctcctag agattctatg cagtcactct gatgtgggtg agagaacctc 120
 25
 <210> 770
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 <400> 770
 ccccatcccc cagcagaggc cactgcagag ccatgcagag atggctggga accacaggct 60
 tgggctggaa ggtgagtcag gttttcaggt tgagctcctt atgctgggtga tggatggaga 120
 35
 <210> 771
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 45
 <400> 771
 ctttaaagcg ggagatacag atgacccacc aagaattact cagaaccctg tgatcaatgg 60
 gaatgtggcc ctgagtgatg gacacaacac cgcggaggag gacatggagg atggtaagtg 120
 50
 <210> 772
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Polinucleótido sintético

<400> 772

atgatgtggtt ttttttgcag acaccagttg gcgctccgag gcaacctttc agttcactgt 60

ggagcgccttc agcagactga gtgagtcggt ccttagccct ccgtgttttg tgcgaaatct 120

5

<210> 773

<211> 120

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético

15 <400> 773

gccatggaag attatggtga tgccacgctt ttatccagac agaccacacc aaaaaagcgt 60

aggattcttt ctccagtgcg atgctgaatc tgattccacg taagacagta tttcattact 120

<210> 774

20 <211> 120

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Polinucleótido sintético

<400> 774

aacatctggt aaataatgtc aactaaggct cagattattc ttttaaacag gtcattggtct 60

tgccatgcac aagcagtgct gaagataata aattacagag atgatgaaaa gtcgttcagt 120

30

<210> 775

<211> 120

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Polinucleótido sintético

<400> 775

cgtcgtatta gtcatttggt cttccataaa gaaaatgatt ggggattttc caattttatg 60

gcctggagtg taagtaacag tgtatttagt ctgaacaatt ggtgcattac tgcttggtgt 120

40

<210> 776

<211> 120

45 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético

50

<400> 776

ES 3 010 129 T3

	tatttatggtt ttataggaag tgaccgatcc tgagaaagga tttatagatg atgacaaagt	60
	tacctttgaa gtctttgtac aggcggatgc tccccatgga gttgcgtaag tttttcttta	120
5	<210> 777 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 777 tttcagggtgg gattcaaaga agcacacagg ctacgtcggc ttaaagaatc agggagcgac	60
	ttgttacatg aacagcctgc tacagacgtt atttttcacg aatcagctac gaaaggtaaa	120
15	<210> 778 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 778 taaattcccc tgcattcttct cagagtaaaa attcttattt cttaattggt tcaggctgtg	60
25	tacatgatgc caaccgaggg ggatgattcg tctaaaagcg tcccttttagc attacaaaga	120
30	<210> 779 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 779 gtgttctatg aattacagca tagtgataaaa cctgtaggaa caaaaaagtt aacaaagtca	60
	tttgggtatg tattagacat ctgcctttgc cattctgctt cctctttttt tttttttttt	120
40	<210> 780 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 780 ttaaattggag ttgtttgttt tatctttgaa aggtgggaaa ctttagatag cttcatgcaa	60
50	catgatgttc aggagctttg tcgagtggta agtttcaagc aatacttgta tatttcttac	120

ES 3 010 129 T3

	<210> 781		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 781		
	gccaaaacat tcttttttcag ttgctcgata atgtggaaaa taagatgaaa ggcacctgtg	60	
10	tagaggggcac catacccaaa ttattccgcg gcaaaatggt ggtatgtggc taccagttct	120	
	<210> 782		
	<211> 120		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
20	<400> 782		
	ttccttattt gcagtcctat atccagtgtg aagaagtaga ctatcggctt gatagaagag	60	
	aagattatta tgatatccag ctaagtatca aaggaaagaa aaatagtaag tgttgtgtgt	120	
25	<210> 783		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 783		
	ctctctctct ctttaaagta tttgaatcat ttgtggatta tgtggcagta gaacagctcg	60	
35	atggggacaa taaatacgac gctggggaac atggcttaca ggtaaattga gtgttttgtg	120	
	<210> 784		
	<211> 120		
40	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
45	<400> 784		
	tttaggaagc agagaaaggt gtgaaattcc taacattgcc accagtgtta catctacaac	60	
	tgatgagatt tatgtatgac cctcagacgg accaaaatat caagatcaat gataggtaat	120	
50	<210> 785		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		

	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 785		
	tgtaaattaa tactgaattt cttttaaaat gttttctaata aggtttgaat tcccagagca	60	
5	gttaccactt gatgaatttt tgcaaaaaaac agatcctaag gaccctgcaa attatattct	120	
	<210> 786		
	<211> 120		
	<212> ADN		
10	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
15	<400> 786		
	tcatgcagtc ctggttcata gtggagataa tcatggtgga cattatgtgg tttatctaaa	60	
	cccaaagggt gatggcaaag taagtgggtg gaccagggc tgaatgcaag ctcacagaa	120	
	<210> 787		
20	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
25	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 787		
	cttgtcacag tgcttgatcg ctgctggtgt gtgttggttt ccttgcagtg gtgtaaattt	60	
	gatgacgacg tgggtgtcaag gtgtactaaa gaggaagcaa ttgagcacia ttatgggggt	120	
30	<210> 788		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
35	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 788		
	cacgatgacg acctgtctgt tcgacactgc actaatgctt acatgttagt ctacatcagg	60	
40	gaatcaaaac tgagttagta gtgttcactt ttgttctgtt ctttactgtg gtggacttgg	120	
	<210> 789		
	<211> 120		
45	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
50	<400> 789		
	ctaagagggg aaagtccatc tgcaggggtc aaagaggatg ctttgtcct gcaggtgaag	60	
	ttttacaggc ggtcaccgac catgatattc ctcagcagtt ggtggagcga ttacaagaag	120	

ES 3 010 129 T3

5 <210> 790
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 790
 agaaaaggat cgaggctcag aagcggaagg agcggcagga agcccatctc tatatgcaag 60

 tgcaggctcag ccccgccct tctgggactc cgggtcacca tgcagccggg caccatctc 120

 15 <210> 791
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 791
 tcattttttg tcagttgtca agtcttttct gtgctttcat acatattttc agatagtcgc 60

 agaggaccag ttttgtggcc accaagggaa tgacatgtac gatgaagaaa aagtgaata 120

 25

 30 <210> 792
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 35 <400> 792
 cactgtgttc aaagtattga agaactcctc gcttgctgag tttgttcaga gcctctctca 60

 gaccatgggtg cgtaccggtc ccgtggatat accccaccgt ggctcccaac gtccaccttc 120

 40 <210> 793
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 793
 ttttttcagg gatttccaca agatcaaatt cgattgtggc ccatgcaagc aaggagtaat 60

 ggaacaaaac gaccagcaat gttagataat gaagccgacg gcaataaaac agtaaatatt 120

 50

 <210> 794
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 3 010 129 T3

	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
5	<400>	794	
		gaaatagatg attgagctca gtgataatga aaacccttgg acaatattcc tggaaacagt	60
		tgatccccgag ctggctgcta gtggagcgac cttacccaag ttgataaag atcgtaagtg	120
10	<210>	795	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	795	
		tattaacctt gtagatgatg taatgttatt tttgaagatg tatgatccca aaacgcggag	60
		cttgaattac tgtgggcata tctacacacc aatatcctgt aaaatacgta agtccttcgt	120
20	<210>	796	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	796	
		cattttaaatt atcttctttc tcctaggtga cttgctccca gttatgtgtg acagagcagg	60
30		atattattcaa gatactagcc ttatcctcta tgaggtttgg atggtttatt tttccataat	120
35	<210>	797	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	797	
		ttcactgtag gaagttaaac cgaatttaac agagagaatt caggactatg acgtgtctct	60
		tgataaagcc cttgatgaac taatggatgg tgacatcata gtatttcaga agtatgtact	120
45	<210>	798	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	798	

ES 3 010 129 T3

	ccatggactt tgattcagac tgcaaacttt ctccctccac cagggatgac cctgaaaatg	60
	ataacagtga attaccaccc gcaaaggagt atttccgaga tctctaccac cgcgttgatg	120
5	<210> 799 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 799 tcattttctg tgataaaaca atccctaattg atcctggatt tgtggttacg ttatcaaata	60
	gaatgaatta ttttcaggta ttttaataaat gctcctttcc tcttcagatc ccactccaga	120
15	<210> 800 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 800 tgtgaacctt cttttctgtg tcttaggttg caaagacagt tgcacagagg ctcaacacag	60
25	atccaatggt gctgcagttt ttcaagtctc aagggttaggt cacatgtgtg gacacttgct	120
30	<210> 801 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 801 gtgtagttat agggatggcc caggtaatcc tcttagacat aattatgaag gtactttaag	60
	agatcttcta cagttcttca agcctagaca acctaagaaa ctttactatc agcaggatatg	120
40	<210> 802 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 802 gaatctttct tttcttaata gcttaagatg aaaatcacag actttgagaa caggcgaagt	60
50	tttaaagtga tatggttaaa cagccaattt aggggaagagg taagtttttt taatactatg	120

ES 3 010 129 T3

	<210> 803		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 803		
	cattacttag gaaataacac tatatccaga caagcatggg tgtgtccggg acctgttaga	60	
10	agaatgtaaa aaggccgtgg agcttgggga gaaagcatca gggaaactta ggcaagtatt	120	
	<210> 804		
	<211> 120		
15	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
20	<400> 804		
	ctctgttcag gctgctagaa attgtaagct acaaaatcat tgggtgttcat caagaagatg	60	
	aactattaga atgtttatct cctgcaacga gccggacgtt tcgaatagag gtatctgtcc	120	
25	<210> 805		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 805		
	tggacacttt gaccacatca cttgcactta cagaactgtg tctgttgtcc gtgtccccag	60	
35	gaaatccctt tggaccaggt ggacatagac aaagagaatg agatgcttgt cacagtggcg	120	
	<210> 806		
	<211> 120		
	<212> ADN		
40	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
45	<400> 806		
	catttccaca aagaggtctt cggaacgttc ggaatcccg ttttgctgag gatacaccag	60	
	gtatgctggt gtggttggcc gagggtgctca cgtcaaaacc tggagccttt gaggggccgc	120	
	<210> 807		
50	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
55	<223> Polinucleótido sintético		

	<400> 807	
	agcacatgtc ctttgccatt ctagggcgag cattttcgag aagtgatgaa gcgaatccag	60
	agcctgctgg acatccagga gaaggagttt gagaagggtg gcagctgggg cctcctgggg	120
5	<210> 808	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 808	
	gttttaaattt gcaattgtaa tgatgggccc acaccagtac ataaatgaag acgagtatga	60
15	agtaaatttg aaagactttg agccacagcc cggtaagggt tctccccccc ccgggggctg	120
	<210> 809	
	<211> 120	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 809	
	caccaggtaa tatgtctcat cctcggcctt ggctagggct cgaccacttc aacaaagccc	60
	caaagaggag tcgctacact taccttgaag aggccattaa aatccataac tgattttcaa	120
30	<210> 810	
	<211> 120	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 810	
	tatttctaga tatggatcag aaactttcga agttggtaga agagctcaca acttcaggag	60
	aaccccgact aaatcctgag aaaatgaagg aactgaagaa aatttgcaag tatgtcttag	120
40		
	<210> 811	
	<211> 120	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 811	
	gctcgcaccc ccaggtcttc agaggagcag ctgagccgcg cctaccgcct gctgatagca	60
	cagctgaccc aggagcacgc cgagatccgt ctctcagcct tccagattgt ggaggaactc	120

ES 3 010 129 T3

<210> 812
 <211> 120
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 10 <400> 812
 ttctgtcaggt ctcaccagtt ccggatgctg gttgtttcca acttccagga gttcctggag 60

 ctcacgctgg gcacagaccc cgcacagcct ctgccgcccc ccagggaggc ggcacagagg 120

 <210> 813
 15 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 813
 ctgaggcagg cgaccacccg ggccgtggaa ggggtggaatg agaagtttgg ggaggcctac 60

 aagaagcttg ccttgggcta ccacttctta agacacaaca aaaaggtagg tgggcctggc 120

 25 <210> 814
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 814
 gtgagccacc ggcgcctgtcc cctagtcttt attttcaatt gctcaggtgg attttcaaga 60

 cacgaatgct cggagtctgg cagaaaggaa gagagaagag gagaagcaga agcacttgga 120

 <210> 815
 40 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 45 <400> 815
 taaaatttat caagaaagag ccagccaggc ggagagggag atgcaaggca agtgtccagg 60

 acggagggag gggcccacgc ctctgagggt tgcccgtggt ccagcagttc atcctcctgg 120

 50 <210> 816
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 3 010 129 T3

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 816		
	cttttgctcc acatagcgca gcaaacaggt gtcttgatct tccggcagaa atgtctggag	60	
5	aaattgaatc ctgcttgacg gaggtagaga gctgcttttag gctgctggtg ctttttgact	120	
	<210> 817		
10	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
15	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 817		
	ttgacccgaa cccggagacg gaatcccttg gcatggcttc tggcatgtcc gatgcccttc	60	
	gctcctcctg cgcgggccag gtggggcccct gccggtctgg caccctgac ccccgggacg	120	
20	<210> 818		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 818		
	gggagcagcc ctgctgcagt agagacctgc ctgcctctgc aggccacccc agagcgggcg	60	
30	gcgggggcaca gccatcccag acagccacag gtgacccttc agatgaggac gaggacagcg	120	
	<210> 819		
	<211> 120		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
40	<400> 819		
	acctcgagga gtttgtgcgg agccacgggc tgggctcgca caagtacacg ctggatgtgg	60	
	agctctgctc aggttaactgc cttcgcgggg tctctgtggc gccaccctgc cccggctccc	120	
	<210> 820		
45	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 820		

	ccagaggggcc tgaaggtgca ggagaacgag gacaaccttg ctctcatcca cgccgcccgc	60
	gacacactca agctcatccg gaacaagttc ctgccggctg tgtgctcgtg gatccaggtg	120
5	<210> 821 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 821 gtgtgccagg gaccccccg gccagtggac ctggcatgtg cctcccagca ggacagcttc	60
	ccaggtcctg cccggccggc ccctgagctg ttgcacccc cgtttcgcag cgcttcaccc	120
15	<210> 822 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 822 gcgtcgggac ccacggtgga tgtttaaagc gtgccattga cctgaaggct gaattggagc	60
25	tcgtactgag aaaatacaag gagctggaca tcgagcctga gggaggggaa aggcgcaggg	120
30	<210> 823 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 823 acagacagaa gccctggggg atgcggagga agatgaggac gatgaggact ttgtggaggt	60
	ccctgagaag gaggggtatg agccacacat ccccgaccac ttgcggcctg agtatggtga	120
40	<210> 824 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 824 ggcgggttgt gggagtgtg gcaggagtg gacacgtgtc tgtttcaggc ctggaggcag	60
50	caccagagaa agacacagtt gtgcggtgct tgcggacgag gacgaggatg gacgaggagg	120
	<210> 825	

ES 3 010 129 T3

<211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 825
 tgtcggaccc cacctctgcg gctgctcagc tgcggcagct ccgggaccac ttgcctccac 60
 cctcatctgc caggtgactc ccagtgtcct gtgtgctgag cccctgccc ggcgctgcca 120

10 <210> 826
 <211> 120
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

20 <400> 826
 gctgtgggtg gcaccagcag caccgtcagg ctgtcccact ctgctcctgt agccccctcca 60
 gagcgttgcc agagccacag gaggcccaga agctggcagc agagcgggcc cgggcgcctg 120

25 <210> 827
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Polinucleótido sintético

<400> 827
 tgggtgcccta cggcgtggac ctgcactact ggggccagga gctccccaca gccgggaaga 60
 ttgtcaagtg agtccccatg tgtctgaagt cggccagggc acacaaccag ggtcccagcc 120

35 <210> 828
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 828
 ctatgagggc ctctggctgt gtctgcaggt ctgactccca gcaccgcttc tggaagccca 60
 gcgaggtgga ggaggaagtg gtcaatgccg acatctccga gatgctccgg agccgccaca 120

45 <210> 829
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

	<400> 829		
	tcacttttgc cgggaagttt gagcctgtgc agcactgggtg ccgtgccccg aggccagacg	60	
	gccggctctg tgagcgccaa gaccggctga aggtgaggcc gtggcccagag ggcgggggtg	120	
5	<210> 830		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 830		
	gactttccac agctgcccac gaccttccgg ctccagagga gggacggagc catccccacg	60	
15	tccctgtggc tctcaggacg cctcctctg aggggcgcgt gattccaggt tgtgtacact	120	
	<210> 831		
	<211> 120		
20	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
25	<400> 831		
	ttggctctgt gataccaccc accctgggtc ctgtttgtgc ccaagtcgtg gtggtggggg	60	
	gaggtggtca aggcaagcgg acccctcccc gccatcagcc accgtgtcct cgctgtgcag	120	
30	<210> 832		
	<211> 120		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
35	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 832		
	tgccctttcc atgggaagat tggtccacgg gacgacgaag gacggccgct cgacccggaa	60	
40	gacagggctc gtgagcagcg gcggcagctg cagaagcagg agcgcccggg taggtctggg	120	
	<210> 833		
	<211> 120		
	<212> ADN		
45	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
50	<400> 833		
	cgtctcctga agtgcttgag ttttgtttgc agaatggcag gaccctgagt tgatgagaga	60	
	cgtggaagca gccacagggc aggatctcgg ctcatccagg tacagcggga aaggcagggg	120	

ES 3 010 129 T3

5 <210> 834
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 10
 <400> 834
 gaagaagagg aggtacccca gcctcaccaa cctgaaggct caggctgata ccgcccgcgc 60
 tcgcattggg agaaaagtct tcgccaagta agagtggctg ctgggtcacc tcccaccgcg 120

 15 <210> 835
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 <400> 835
 tgtttcccca cagggcagct gtgcggaggg tagtggcagc catgaaccgg atggaccaga 60
 agaagcacga gaagttttca aaccagttta actacgcact gaactagaga gcggggccca 120
 25

 30 <210> 836
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

 35 <400> 836
 tttttcttta tctttttttt ttttagacta caacaaaatc acaattaaat ccggcctttg 60
 aagatgcctg gagcagcagt gatgaagaag gatgaatatc atcttttagta cctttttgtc 120

 40 <210> 837
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Polinucleótido sintético
 45
 <400> 837
 ctttgccttc tatgttatag gaactttata gtggtagcag agactgcaac attctggctt 60
 gggttccatc cttatatgaa ccagttcctg atgatgatga ggtaaattatt attttcacaa 120

 50
 <210> 838
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
5	<400>	838	
		accattgctg tttatacagt ttactcagga gaacagataa ctatgcttaa gggacattat	60
		aaaactgttg actgctgtgt atttcagtca aatttccagg taagagtgat acaggaattt	120
10	<210>	839	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
15	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	839	
		cttattattt taatcctaca ggtgaactat ggaaaagttt gtaataacag taaaaaagga	60
		ttgaaattca ctgtctcctg tggctgcagt tcagaatttg tttttgtacc atatggtagc	120
20	<210>	840	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
25	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	840	
		ctcactgttg gtacagataa tcgaatgagg ctctggaata gttccaatgg agaaaacaca	60
30		cttgtaagag atttttaagt atatatttgg gtataaatta agaaatggat ctgtgacata	120
35	<210>	841	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
40	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	841	
		acattaaata tgtcctgaat acaagaacag ataaactgaa ctatgttttt cattgcagca	60
		aacactgctc ataatgggaa agttaatggc ttatgtttta caagtgatgg acttcacctc	120
45	<210>	842	
	<211>	120	
	<212>	ADN	
	<213>	Secuencia artificial	
50	<220>		
	<223>	Polinucleótido sintético	
	<400>	842	

	ttctttctcag tgctgacagt agagtaaaat tatgggatgt gagaagagca tcaggatgtt	60
	tgattactct tgatcaacat aatgggaaaa agtcacaagc tgttgaatca ggtaaggaag	120
5	<210> 843 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 843 gacttttcat atagttgtat ttgcaggta cagacaagaa atattagcag tttcctggtc	60
	tccacgttat gactatatct tggcaacagc aaggtaaaat ttaacttatt tgcttttgaa	120
15	<210> 844 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 844 aatgtctttt gattaccaga ctgcagatgt atttaatttt gaggaacag tttatagtca	60
25	tcatatgtct ccagtctcca ccaagcactg tttggtagca ggtttgtaag tgtattcttt	120
30	<210> 845 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 845 tttatttttta agagttttgg gactggaatt aaataaagac agagatgttg aaagaatcca	60
	cggcgggtgga attaacaccc ttgacattga acctgttgaa gggagatagt aagtttatta	120
40	<210> 846 <211> 120 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 846 ccagccggtg tgaggacacg atatgctggg gtttttgtcc gcacgcaaaa cgggtttgga	60
50	ggaccctctt cgccttcgga gagcagagtc aacacggagg taaagaaaac cttacttttt	120
	<210> 847	

ES 3 010 129 T3

<211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 847
 gcatgttcac atcaagctca ttgataaaa ctctgaaagt atgggatata aatacattac 60
 aagtaagtac attaaaacat ttgcagattg cttttagtaga taaaggagaa tttaatccta 120

10
 <210> 848
 <211> 120
 <212> ADN
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

20 <400> 848
 taccagtttt gaaactcaca taagtcagtt aatgtaaatt ttgattgctg tttttagtag 60
 atcatcctga tgttcacaga tacagtgtgg agactgtaca gtggtatcct catgacactg 120

25 <210> 849
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 849
 tattatcagc atgttatcag gtggttcaga tgggtgtgatt gtactttatg accttgagaa 60
 ctccagcaga caatcttatt acacatgtaa agcagtgtgt tccattggca ggtatgtatt 120

35 <210> 850
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Polinucleótido sintético

<400> 850
 ggtattttta ttttatttca aacggcaact actttgagta aacgattcaa taaaaagaaa 60
 cgttactaac agtgtattct ttgtaagtga catgactaat gtactttgtg ctggttgttg 120

45
 <210> 851
 <211> 120
 <212> ADN
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético

55

ES 3 010 129 T3

	<400> 851	
	ttttgatgat gacttatgat aaaattatct taaaccgggt ctgttttttac agtttggtact	60
	agaggaccca aagtacaact ttgtgacttg aagtctggat cctgttctca cattctacag	120
5	<210> 852	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 852	
	aatttgtgat acccctcgac g	21
15		
	<210> 853	
	<211> 24	
	<212> ADN	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 853	
	tgggaaggct ctgtgtagat cgga	24
	<210> 854	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 854	
	tgtgagatgg catattcggc	20
40		
	<210> 855	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 855	
50	tccttgctaa ctttgccacc	20
	<210> 856	
	<211> 21	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
60	<400> 856	
	tgcttcaca gtgctgagcc t	21

5	<210> 857		
	<211> 22		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 857		
	catcttttgct actggttttc cc		22
15	<210> 858		
	<211> 22		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
20	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 858		
	gtccgcgaag atgacaaaat tg		22
25	<210> 859		
	<211> 24		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
30	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 859		
	agcacactgg actttggcga tgta		24
40	<210> 860		
	<211> 21		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
45	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 860		
	aattcaggag acatagggca c		21
50	<210> 861		
	<211> 22		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
55	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 861		
	tctttatgac gcagagctaa cc		22
65	<210> 862		
	<211> 25		
	<212> ADN		

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
5	<400> 862	
	ttcggcagct tgaaatttac agggc	25
10	<210> 863	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 863	
20	tccgcaaagc agtgagatag	20
	<210> 864	
	<211> 21	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 864	
	gactccagga aaacgacaga g	21
35	<210> 865	
	<211> 28	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 865	
	agcaaaagag atgaagcact acccagtc	28
45	<210> 866	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 866	
55	ggaggcaaaa catagaggtc g	21
	<210> 867	
	<211> 21	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Polinucleótido sintético	

	<400> 867 ggaaagtggg aagataccga g	21
5	<210> 868 <211> 27 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 868 tgcaggacaa agagaaacgt ctgaagc	27
15		
	<210> 869 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20		
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 869 ccttcgtcaa attcagcatc ac	22
	<210> 870 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30		
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
35		
	<400> 870 agtagaaata cggctgcacc	20
40		
	<210> 871 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45		
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 871 tccggaaggc cgaggccttg	20
50		
	<210> 872 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55		
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
60		
	<400> 872 ccaggtctcc attcttagtt gc	22
65	<210> 873	

	<211> 22		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 873		
10	agccattgac agagcatata gg	22	
	<210> 874		
	<211> 26		
	<212> ADN		
15	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
20	<400> 874		
	cctccacagt tccaaggat atcagc	26	
	<210> 875		
25	<211> 21		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
30	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 875		
	ggcattttca cttccaacca c	21	
35	<210> 876		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 876		
45	gtgaggacac gatatgctgg	20	
	<210> 877		
	<211> 26		
50	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
55	<400> 877		
	aacacggaga gttttgggac tggaat	26	
60	<210> 878		
	<211> 21		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
65	<220>		

	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 878	
5	gcccgtggatt ctttcaacat c	21
	<210> 879	
	<211> 22	
	<212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
15	<400> 879	
	tccacatcca atcataagca gg	22
	<210> 880	
20	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
25	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 880	
	cggacatcag ccagaaatgc agc	23
30	<210> 881	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 881	
40	cttagaccgt tacagccatc ag	22
	<210> 882	
	<211> 21	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
50	<400> 882	
	caaaaccctc tttcagcatg g	21
	<210> 883	
55	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
60	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 883	
	tggtctcagtg ttgctatcca gatgc	25
65		

5	<210> 884	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 884	
	agcagacacc aaagtaagac c	21
	<210> 885	
	<211> 20	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 885	
20	agccatgggtt tcagacgaag	20
	<210> 886	
	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 886	
	ttcctttaat gcttgctttc cccacc	26
	<210> 887	
30	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
35	<400> 887	
	tttcccagca ccatcacg	18
	<210> 888	
	<211> 22	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 888	
	ccatcttttc ctcaatctcc ag	22
45	<210> 889	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 888	
	ccatcttttc ctcaatctcc ag	22
	<210> 889	
	<211> 25	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 888	
60	ccatcttttc ctcaatctcc ag	22
	<210> 889	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 888	
	ccatcttttc ctcaatctcc ag	22
	<210> 889	

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
5	<400> 889		
	cgtcgcttaa tcggagccaa agtct		25
10	<210> 890		
	<211> 21		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 890		
	ctgcattgta ggtgtactcg g		21
20	<210> 891		
	<211> 21		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
25	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 891		
30	tgggtcaacgt cttgaaagga g		21
35	<210> 892		
	<211> 26		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 892		
	tgaatgatga acttcttccc cagggc		26
45	<210> 893		
	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
50	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 893		
55	aaccaattct gctattacaa agacg		25
60	<210> 894		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		

	<400> 894 ttcgggtagt ggaaaaccag	20
5	<210> 895 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 895 cccctcaacg ttagcttcac caaca	25
15		
	<210> 896 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 896 agtagaaata cggctgcacc	20
30	<210> 897 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
35	<400> 897 atataacaga accggcccac	20
40		
	<210> 898 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 898 catctccttg ccagcggtag acg	23
50		
	<210> 899 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Polinucleótido sintético	
60	<400> 899 ccctctaaga cccatttcag c	21

5	<210> 900	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 900	
	ccctctaaga cccatttcag c	21
	<210> 901	
	<211> 24	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 901	
20	tcttgtgaaa ccactgccca acca	24
	<210> 902	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 902	
	attctctgcc actggattac c	21
	<210> 903	
30	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
35	<400> 903	
	gcaaagacca aagagacacg	20
	<210> 904	
	<211> 23	
	<212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 904	
	tcaaagtgga tgtcgagggt ggc	23
45	<210> 905	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 904	
	tcaaagtgga tgtcgagggt ggc	23
	<210> 905	
	<211> 20	
55	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 904	
60	tcaaagtgga tgtcgagggt ggc	23
	<210> 905	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
65	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 904	
	tcaaagtgga tgtcgagggt ggc	23
	<210> 905	

	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 905		
5	ggaatgttaa ccccgcaaac		20
	<210> 906		
	<211> 22		
10	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
15	<400> 906		
	ccaggagaag gagtttgaga ag		22
	<210> 907		
20	<211> 25		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
25	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 907		
30	tttgaaagac tttagaccac agccc		25
	<210> 908		
	<211> 22		
	<212> ADN		
35	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
40	<400> 908		
	ggccgaggat gagacatatt ac		22
	<210> 909		
45	<211> 22		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
50	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 909		
	gatgaggacg atgaggactt tg		22
55	<210> 910		
	<211> 23		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
60	<220>		
	<223> Polinucleótido sintético		
	<400> 910		
65	cgaccacttg cggcctgagt atg		23

5	<210> 911 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 911 tgtgtctttc tctggtgctg	20
15	<210> 912 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 912 gagtatcgag cggaagcg	18
25		
30	<210> 913 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 913 attagccatg cctccagtag ccg	23
40	<210> 914 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 914 ctctctgtgtc aattatcttt ggg	23
50		
55	<210> 915 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
60	<220> <223> Polinucleótido sintético <400> 915 gtctctacag ccaattcctc tg	22
65	<210> 916 <211> 26 <212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
5	<400> 916	
	tggatccgca gtcaatcttt ccttgg	26
10	<210> 917	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 917	
	cctttgctgg tctttggttt g	21
20		
	<210> 918	
	<211> 20	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
30	<400> 918	
	accttctaca atgagctgcg	20
35	<210> 919	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
40	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 919	
	atctgggtca tcttctcgcg gttg	24
45		
	<210> 920	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
50	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético	
	<400> 920	
55	cctggatagc aacgtacatg g	21
60	<210> 921	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Polinucleótido sintético	

	<400> 921 acttgcccag atgttctcag	20
5	<210> 922 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 922 accaaccgat ccaaagtctc cagc	24
15		
	<210> 923 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Polinucleótido sintético	
25	<400> 923 gtatccctct agccattcag tg	22
30	<210> 924 <211> 19 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
35	<400> 924 acatcgctca gacaccatg	19
40		
	<210> 925 <211> 25 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> Polinucleótido sintético	
	<400> 925 aaggctcggag tcaacggatt tggtc	25
50		
	<210> 926 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Polinucleótido sintético	
60	<400> 926 tgtagttgag gtcaatgaag gg	22
65		

REIVINDICACIONES

1. Un análogo de acilfulveno de la tabla 14 seleccionado del grupo que consiste en los análogos 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 034, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 043, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 056, 057, 058, 062, 063, 064, 065, 066, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 100, 101, 102, 103, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 159, 164, 165, 175, 176, 177, 178, 179, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 217, 220, 221, 223, 226, 227, 229, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 301, 304, 305, 306, 310, 314, 315, 332, 336, 337, 338, 339, 340, 354, 366 y 367 para su uso en el tratamiento de un tumor canceroso que expresa:
 - (i) uno o más genes PTGR; y
 - (ii) un gen MYC; y
 - (iii) uno o más genes de reparación acoplada a la transcripción (TCR) seleccionados del grupo que consiste en ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERCC6L, ERCC6L2, ERCC8, GTF2H1, GTF2H2, GTF2H3, GTF2H4, GTF2H5, RAD18, XPA, XPC, USP7, UVSSA, en un paciente, en donde dicha expresión comprende:
 - (a) expresión aumentada del uno o más genes PTGR en comparación con un gen constitutivo en el tumor canceroso;
 - (b) expresión aumentada del gen MYC en comparación con un gen constitutivo en el tumor canceroso; y
 - (c) expresión disminuida del uno o más genes TCR en comparación con un gen constitutivo en el tumor canceroso.
2. El análogo de acilfulveno para el uso de la reivindicación 1, en donde el gen constitutivo se selecciona del grupo que consiste en beta actina (ACTB), receptor de transferrina (TFRC) y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD) y ubiquitina.
3. El análogo de acilfulveno para el uso de las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicha expresión aumentada comprende ARN mensajero y/o producto génico (proteína) aumentado de uno o más genes PTGR o el gen MYC aumentado por encima de un nivel basal de un gen constitutivo en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas en el tumor canceroso y en donde dicha expresión aumentada comprende ARN mensajero y/o producto génico (proteína) de uno o más genes TCR disminuido por debajo de un nivel basal de un gen constitutivo en al menos aproximadamente una coma nueve (1,9) desviaciones típicas.
4. Un análogo de acilfulveno de la tabla 14 seleccionado del grupo que consiste en los análogos 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 034, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 043, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 056, 057, 058, 062, 063, 064, 065, 066, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 100, 101, 102, 103, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 159, 164, 165, 175, 176, 177, 178, 179, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 217, 220, 221, 223, 226, 227, 229, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 301, 304, 305, 306, 310, 314, 315, 332, 336, 337, 338, 339, 340, 354, 366 y 367 para su uso en un método de tratamiento de un paciente con cáncer, en donde el método comprende:
 - (a) determinar, a partir de una muestra de ensayo de un paciente, una primera relación relativa de expresión del uno o más genes PTGR en comparación con un gen constitutivo y determinar una segunda relación relativa de expresión de un gen MYC en comparación con un gen constitutivo; y
 - (b) determinar una tercera relación relativa de expresión de uno o más genes de reparación acoplada a la transcripción (TCR) seleccionados del grupo que consiste en ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ERCC6L, ERCC6L2, ERCC8, GTF2H1, GTF2H2, GTF2H3, GTF2H4, GTF2H5, RAD18, XPA, XPC,

USP7, UVSSA, en comparación con un gen constitutivo;

en donde el paciente se trata con una cantidad eficaz del análogo de iludofulveno si la primera relación relativa de expresión es elevada y la tercera relación relativa de expresión es deficiente y la segunda relación relativa de expresión es elevada y la tercera relación relativa de expresión es deficiente.

5. El análogo de acilfulveno para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el uno o más genes TCR se seleccionan del grupo que consiste en uno o más genes ERCC, un gen XPA, un gen de la serie GTF, un gen UV y un gen USP.

6. El análogo de acilfulveno para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el uno o más genes PTGR se seleccionan del grupo que consiste en PTGR1 y PTGR2.

7. El análogo de acilfulveno para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la relación de expresión génica se mide por un medio seleccionado del grupo que consiste en (i) cuantificación de expresión de ARNm génico por análisis de sondas, (ii) análisis de micromatriz, (iii) reacción en cadena de la polimerasa instantánea (RT-PCR), (iv) panel de mutaciones tumorales con reparación acoplada a la transcripción (TCR) y (v) sensibilidad de células tumorales primarias.

8. El análogo de acilfulveno para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los cebadores seleccionados para que hibriden con la una o más moléculas de ácido nucleico expresadas se seleccionan del grupo que consiste en SEQ ID NO: 251-261, SEQ ID NO: 264-274, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 309-310, SEQ ID NO: 329-440, SEQ ID NO: 451-475, SEQ ID NO: 669-696, SEQ ID NO: 715-727, SEQ ID NO: 897-899, SEQ ID NO: 900-902.

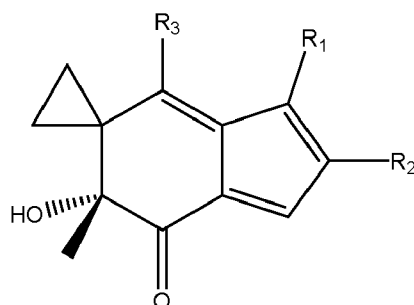
9. El análogo de acilfulveno para el uso de las reivindicaciones 4 a 8, donde la cantidad eficaz se administra en una dosificación entre: un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg del análogo de acilfulveno por kilogramo de peso corporal del paciente; y un límite superior de aproximadamente 5 mg del análogo de acilfulveno por kilogramo de peso corporal del paciente.

10. El análogo de acilfulveno para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el análogo de acilfulveno de la tabla 14 se selecciona del grupo que consiste en 002, 008, 012, 039, 040, 041, 043, 046, 075, 076, 077, 078, 079, 088, 090, 094, 103, 108, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 130, 142, 146, 149, 150, 159, 164, 165, 177, 178, 184, 189, 190, 196, 198, 199, 201, 202, 203, 207, 208, 209, 210, 217, 221, 223, 233, 234, 235, 240, 244, 254, 255, 259, 262, 263, 266, 267, 268, 269, 275, 276, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 304, 305, 306, 310, 314, 315, 332, 336, 337, 338, 339, 340, 354, 366 y 367.

11. El análogo de acilfulveno para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la expresión de al menos un gen PTGR y el gen MYC se combinan con al menos un gen TCR.

12. El análogo de acilfulveno para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la expresión de al menos un gen PTGR y el gen MYC se combinan con al menos dos genes TCR.

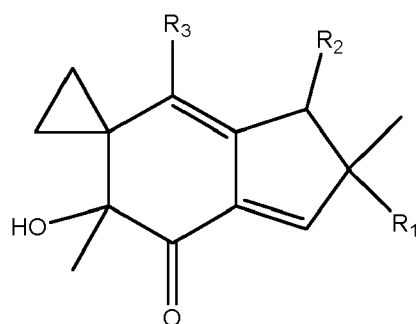
13. El análogo de acilfulveno para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el análogo de acilfulveno tiene una fórmula:



donde R_1 representa -H, $-CR_9R_8OH$, $-CHR_9CHR_8OH$, $-CHR_{10}CHR_9CHR_8OH$, $-CH_2CHR_{10}CHR_9CHR_8OH$, $-CR_9R_8OH$, $-CHR_9CHR_8OH$, $-CHR_{10}CHR_9CHR_8OH$, $-CH_2CHR_{10}CHR_9CHR_8OH$, $-C(=O)H$, $-CH_2(C=O)H$, $-CH_2CH_2(C=O)H$, $-CH_2CH_2CH_2(C=O)H$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2(C=O)H$, $-CR_9R_8(C=O)H$, $-CHR_9CHR_8(C=O)H$, $-CH_2CHR_9CHR_8(C=O)H$, $-CR_9R_8(C=O)R_{10}$, $-CHR_9CHR_8(C=O)R_{10}$, $-CH_2CHR_9CHR_8(C=O)R_{10}$, $-CH_2CH_2CHR_9CHR_8(C=O)R_{10}$, $-CO_2H$, $-CHR_9CO_2H$, $-CHR_9CHR_8CO_2H$, $-CHR_{10}CHR_8CHR_9CO_2H$, $-CO_2R_{10}$, $-CHR_9CO_2R_{10}$, $-CHR_8CHR_9CO_2R_{10}$, $-CH_2CHR_8CHR_9CO_2R_{10}$, $-CHR_9CH_2CH_2CHR_8CO_2H$, $-CHR_9CH_2CH_2CHR_8CO_2R_{10}$, $-CR_8=CH_2$, $-CHR_8CH=CH_2$, $-CH_2CHR_8CH=CH_2$, $-CH_2CH_2CHR_8CH=CH_2$,

- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
- $-\text{CR}_8=\text{CHR}_9$, $-\text{CHR}_8\text{CR}_9=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CR}_9=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CR}_9=\text{CH}_2$,
 $-\text{CR}_8=\text{CR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CHR}_8\text{CH}=\text{CR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CH}=\text{CHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{CH}=\text{CHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{NO}_2$,
 $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CR}_8\text{Cl}_2$, $-\text{CR}_8\text{Br}_2$, $-\text{CR}_8\text{I}_2$, $-\text{CR}_8\text{F}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHR}_8\text{Cl}$,
 $-\text{CR}_8\text{R}_9\text{Cl}$, $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Cl}$, $-\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Cl}$, $-\text{CHR}_8\text{Br}$, $-\text{CR}_8\text{R}_9\text{Br}$,
 $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Br}$, $-\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Br}$, $-\text{CHR}_8\text{I}$, $-\text{CR}_8\text{R}_9\text{I}$, $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{Br}$,
 $-\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{I}$, $-\text{CR}_8\text{R}_9\text{NH}_2$, $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{NH}_2$, $-\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{NH}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{NH}_2$, $-\text{CR}_9\text{R}_{10}\text{NHR}_8$, $-\text{CHR}_9\text{CHR}_{10}\text{NHR}_8$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{CHR}_{10}\text{NHR}_8$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{CHR}_{10}\text{NHR}_8$, $-\text{CHR}_9\text{NHR}_8\text{R}_{10}$, $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NHR}_8\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{NR}_{10}\text{R}_8$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_8$, $-\text{CR}_9\text{R}_8\text{OR}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8\text{R}_9\text{OR}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8\text{R}_9\text{OR}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_8\text{R}_9\text{OR}_{10}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}_8\text{R}_9\text{OR}_{10}$, $-\text{CHR}_8\text{OC}(=\text{O})\text{CHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CHR}_8\text{OC}(=\text{O})\text{CHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CHR}_9\text{R}_{10}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{OC}(=\text{O})\text{CHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CHR}_8(=\text{O})\text{OCHR}_9\text{R}_{10}$,
 $-\text{CHR}_8(=\text{O})\text{OCHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_8(=\text{O})\text{OCHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8(=\text{O})\text{OCHR}_9\text{R}_{10}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8(=\text{O})\text{OCHR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{C}=\text{CR}_9\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{R}_{12}\text{C}=\text{CR}_9\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{R}_{12}\text{C}=\text{CR}_9\text{CH}_2\text{OR}_{10}$,
 $-\text{R}_{12}\text{C}=\text{CR}_9\text{C}(=\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{CHR}_8\text{CH}_2$, $-\text{CHR}_8\text{CH}_2\text{CH}_2$, $-\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCR}_8\text{R}_9\text{R}_{10}$,
 $-\text{OCH}_2\text{CR}_8\text{R}_9\text{R}_{10}$, $-\text{OCR}_9\text{R}_8\text{CHR}_{10}$, $-\text{OCHR}_8\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCHR}_8\text{CHR}_9\text{CH}_3$, $-\text{NR}_8\text{CH}_3$, $-\text{NR}_8\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{NR}_9\text{CHR}_8\text{CH}_3$, $-\text{NR}_9\text{CHR}_8\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NR}_{10}\text{CHR}_8\text{CHR}_9\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OR}_8$, $-\text{OCHR}_8\text{OR}_9$, $-\text{OCHR}_8\text{CH}_2\text{OR}_9$,
 $-\text{OCHR}_8\text{CHR}_9\text{OR}_{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{OCHR}_9\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{CR}_8(=\text{N})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{H}$,
 $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{H}$, $-\text{CR}_8(=\text{N})\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OH}$, $-\text{CR}_8(=\text{N})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{R}_9$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{R}_9$, $-\text{CR}_8(=\text{N})\text{OR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OR}_9$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(\text{O}_2)\text{CR}_9\text{R}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{OR}_9$, $-\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9$,
 $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9$, $-\text{CR}_8(=\text{N})\text{NR}_9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{10}$,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)(=\text{N})\text{NR}_9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)(=\text{N})\text{NR}_9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)(=\text{N})\text{NR}_9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{10}$,
 $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$,
 $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{OS}(\text{O}_2)\text{NH}_2$, $-\text{R}_{12}\text{NHS}(\text{O}_2)\text{NH}_2$, $-\text{R}_{12}\text{OS}(\text{O}_2)\text{NR}_8\text{R}_9$,
 $-\text{R}_{12}\text{NHS}(\text{O}_2)\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}_9\text{R}_{10}$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(\text{O}_2)\text{CR}_9\text{R}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(\text{O}_2)\text{CR}_9\text{R}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(\text{O}_2)\text{CR}_9\text{R}_{10}\text{R}_{11}$,
 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_{10}$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{CR}_9\text{R}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{CR}_9\text{R}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})\text{CR}_9\text{R}_{10}\text{R}_{11}$,
 $-\text{R}_{12}\text{ON}(\text{OH})\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{OH})\text{C}(=\text{S})\text{NHOH}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NHOR}_9$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{S})\text{NHOR}_9$,
 $-\text{R}_{12}\text{OS}(\text{O}_2)\text{NHOH}$, $-\text{R}_{12}\text{NHS}(\text{O}_2)\text{NHOH}$, $-\text{R}_{12}\text{OS}(\text{O}_2)\text{NHOR}_9$, $-\text{R}_{12}\text{OS}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}_8)\text{OR}_9$, $-\text{R}_{12}\text{NR}_8\text{S}(\text{O}_2)\text{NHOR}_9$,
 $-\text{CR}_9(=\text{N})\text{OR}_8$, $-\text{NH}(\text{OR}_8)$, $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NHR}_8$, $-\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_9\text{R}_8$, $-\text{NR}_{10}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{N}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_9$,
 $-\text{NR}_8(\text{R}_9)\text{S}$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NR}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_8$, $-\text{N}(\text{OR}_8)\text{C}(=\text{O})\text{OR}_9$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{S})\text{R}_9$,
 $-\text{O}(\text{S}(=\text{O})_2)\text{R}_8$, $-\text{R}_{12}\text{O}(\text{S}(=\text{O})_2)\text{R}_8$, $-\text{O}(\text{S}(=\text{O})_2)\text{NR}_8$, $-\text{R}_{12}\text{O}(\text{S}(=\text{O})_2)\text{NR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{R}_{12}\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{R}_{12}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{NR}_{10}(\text{R}_9)\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}_8$, $-\text{NR}_9(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NR}_9(\text{C}=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{NR}_9\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}_8$,
 $-\text{NR}_9(\text{C}=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_{10}$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{R}_9)\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}_8$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{R}_{12}\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8$,
 $-\text{N}(=\text{NR}_{10})\text{R}_8$, $-\text{R}_{12}\text{N}(=\text{NR}_{10})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{R}_{10})(=\text{N}-\text{N})=\text{CR}_8\text{R}_9$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CHR}_8\text{N}_3$, $-\text{CR}_9\text{R}_8\text{N}_3$, $-\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHR}_9\text{CHR}_8\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHR}_8\text{N}_3$,
 $-\text{C}(\text{R}_8)=\text{N}-\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)=\text{N}-\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)=\text{N}-\text{R}_9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)=\text{N}-\text{R}_9$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$; y R_2 y R_3 cada uno independientemente representa $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$,
 $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}_3$ o
alquilo (C_1-C_4); donde R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} cada uno independientemente representa $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{H})=\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{O}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{C}(\text{H}_2)(\text{OH})$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CHC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2\text{F}$,
 $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{OCH}_3)$,
 $-\text{N}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{OCH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CH}=\text{NH}$, $-\text{CH}=\text{NOH}$,
 $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$, $-\text{SH}$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, anillo ciclopropano, anillo ciclobutano saturado o
insaturado, anillo ciclopentano saturado o insaturado, anillo ciclohexano saturado o insaturado, anillo
benceno, anillo fenólico, anillo xileno o uno o más aminoácidos, alquilo (C_1-C_4), y R_{12} representa $-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{R}_8)-$, $-\text{N}(\text{OH})-$,
 $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{NH}(\text{S}(=\text{O})_2)-$, $-\text{N}(\text{OH})\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{OH})-$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{OH})\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{OH})-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{N}(\text{R}_8)\text{CH}_2-$,
 $-\text{N}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{OC}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_8-$ o $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})\text{O}-$.

14. El análogo de acilfulveno para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el análogo de acilfulveno tiene una fórmula:



donde R_1 , R_2 y R_3 cada uno independientemente representa -H, -OH, -CH₃, -OCH₃, -C(=O)CH₃, -OC(=O)CH₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)CH₂CH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CHC(CH₃)₃, -CH₂OH, -NH₂, NHOH, -CH₂NH₂, -CH₂NHOH, -N₃ o alquilo (C₁-C₄).

Fig. 1

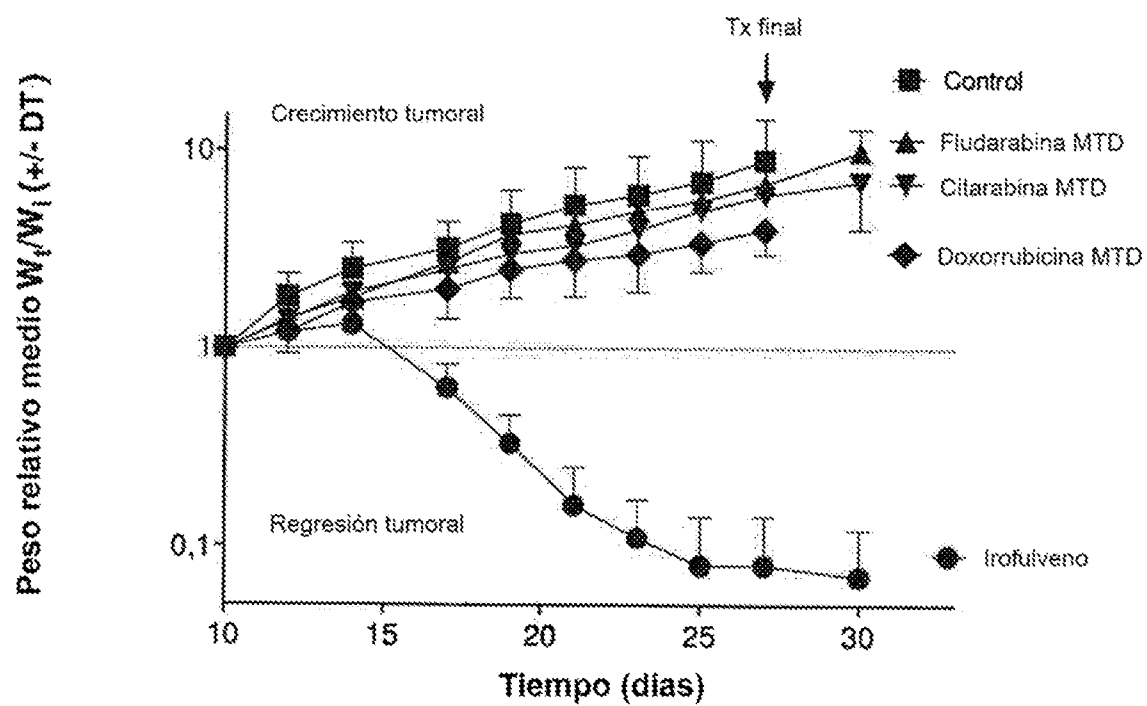


Fig. 2

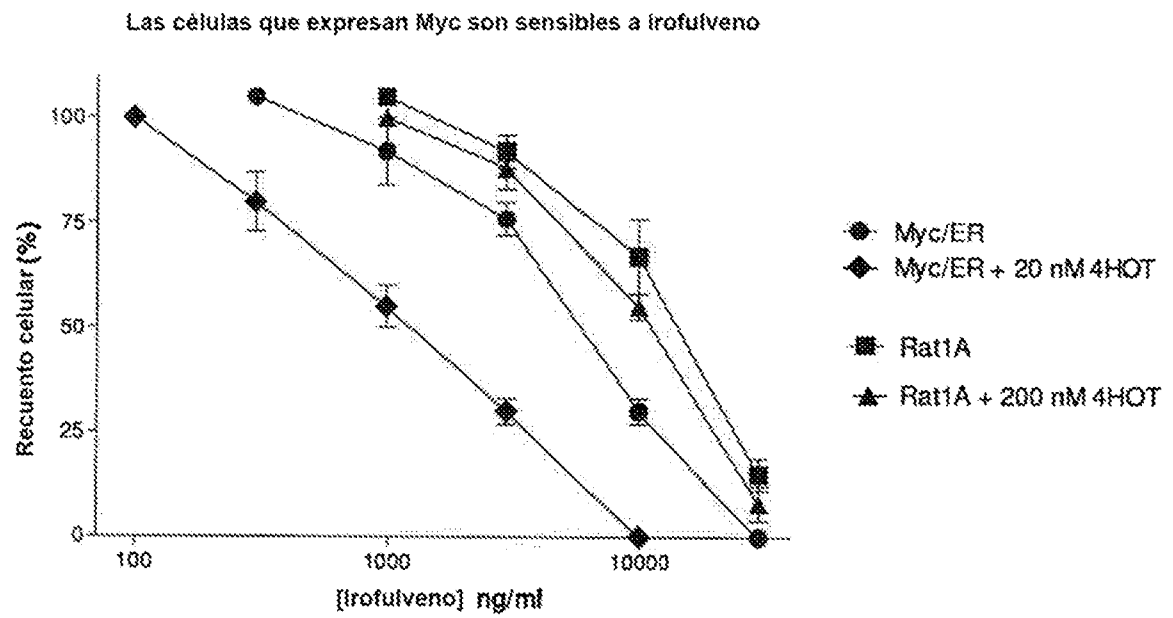


Fig. 3

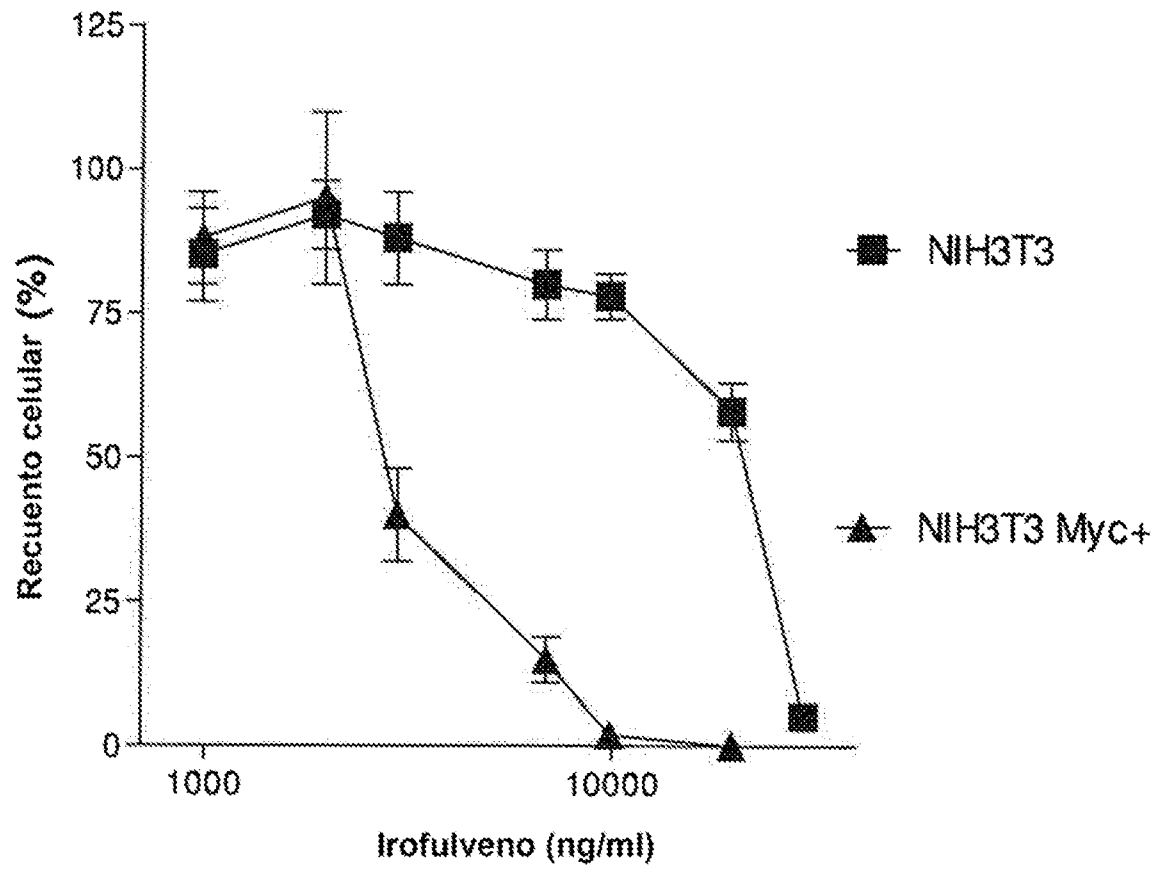


Fig. 4A

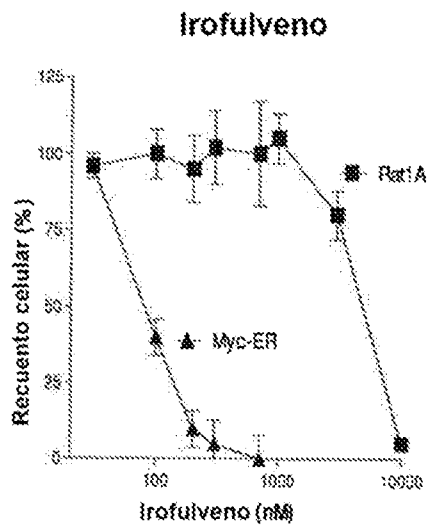


Fig. 4B

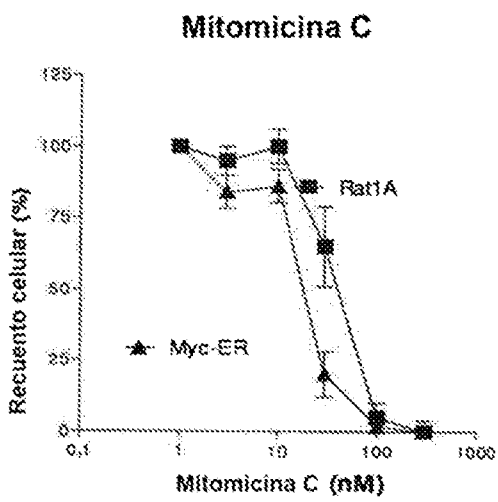
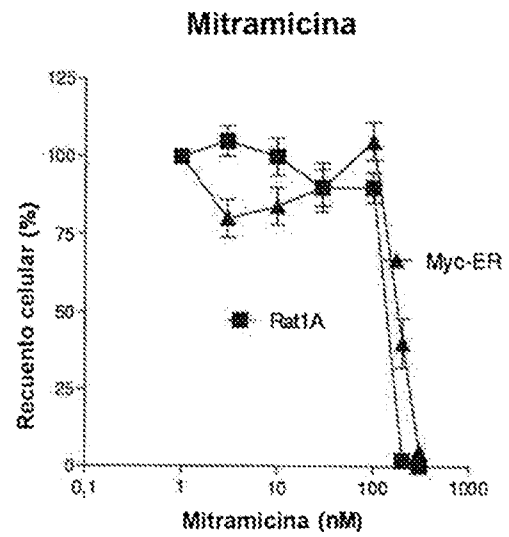


Fig. 4C

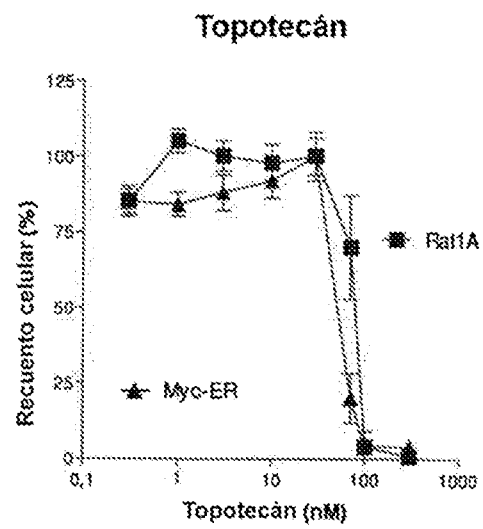


Fig. 4D