



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 757**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

C12Q 1/04 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06790705 .5**

96 Fecha de presentación : **15.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1924710**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2008**

54 Título: **Procedimientos de diagnóstico del cáncer de ovarios.**

30 Prioridad: **15.09.2005 US 716941 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2011

73 Titular/es: **VAL-CHUM, S.E.C.**
69, rue Sherbrooke Quest
Montreal, Quebec H2X 1X2, CA
Mcgill University

72 Inventor/es: **Le Page, Cécile;**
Mes-Masson, Anne-Marie;
Provencher, Diane;
Tonin, Patricia y
Hudson, Thomas

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Procedimientos de diagnóstico del cáncer de ovarios

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos *in vitro* de diagnóstico del cáncer ovárico epitelial y de valoración de la potencial eficacia de una terapia para tratar o inhibir el cáncer ovárico epitelial.

10 Antecedentes de la invención

El carcinoma ovárico epitelial (COE) es el tumor maligno de ovarios más frecuente y representa el 80% de todas las neoplasias malignas de los ovarios (1). Se piensa que los CEO se originan en el propio epitelio de la superficie de los ovarios normales (ESE) o en las criptas y quistes de inclusión localizados en el estroma (1). Los EOC son heterogéneos y se designan de acuerdo con su subtipo histológico: seroso, endometriode, mucinoso, de células claras, de Brenner, indiferenciado o mixto (asociación de dos o más subtipos) (2,3). Este cáncer a menudo es asintomático y más del 70% de los pacientes con cáncer ovárico son diagnosticados en una etapa avanzada de la enfermedad. Aunque hasta el 80% de los pacientes responderá inicialmente al tratamiento, generalmente se observa recurrencia dentro de unos intervalos de tiempo variables. Aunque el 10-15% de los pacientes alcanzan y mantienen una respuesta completa a la terapia, el resto de los pacientes muestran enfermedad persistente o, en última instancia, sufren recidiva que requiere tratamiento adicional. En contraste con esto, los tumores límite o de bajo potencial de malignidad (BPM), que representan el 10-20% de todos los COE, tienen un pronóstico más favorable en comparación con la forma invasiva de la enfermedad, en la que la tasa de supervivencia a los 5 años desciende por debajo del 30 %) (1,4).

En la actualidad no existe un procedimiento fiable para la detección selectiva del cáncer de ovarios en una etapa temprana. El marcador en suero CA125 usado en la clínica (5) combinado con la ecografía transvaginal, ecografía tridimensional o Doppler de potencia sólo han proporcionado unos resultados mínimos (6). La menor eficacia de CA125 para la detección selectiva está muy relacionada con su mala especificidad. Aunque los niveles elevados de CA125 normalmente se asocian con la enfermedad maligna, el incremento de los niveles en suero de CA125 también se ha observado con afecciones benignas (7), trastornos no neoplásicos tales como el primer trimestre del embarazo, la menstruación, la endometriosis, la fibrosis uterina, la salpingitis aguda, hepatopatías e inflamación del peritoneo, el pericardio o la pleura, además de cáncer en otros lugares. Además, los niveles de CA124 generalmente no aumentan en las primeras etapas de la enfermedad y niveles menores también se asocian con tumores del endometrio y ováricos mucinosos (8). Por tanto, existe la necesidad de desarrollar herramientas de detección selectiva fiables para el COE, ya que serían extremadamente valiosas para mejorar la detección del cáncer, el tratamiento clínico y, después, afectarían positivamente a la supervivencia.

La tecnología de micromatrices es un potente procedimiento para el análisis de la expresión génica específica de cáncer midiendo la expresión específica del tumor de miles de genes en cientos de tumores (9), que, después, se puede asociar con parámetros clínicos específicos. Los genes candidatos a marcadores diagnósticos pueden además caracterizarse en combinación con una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (Q-PCR) a gran escala del ARN y análisis inmunohistoquímico (IHC) de la expresión de proteínas usando matrices tisulares. No obstante, dichas técnicas diagnósticas son difíciles de implementar, ya que requieren cirugía para obtener las muestras de epitelio ovárico. Como alternativa, si el gene expresado diferencialmente codifica una proteína secretada en circulación en sangre periférica, tal como una proteína representa un potencial marcador en suero. El enfoque más habitual para el análisis de dichos marcadores en sangre periférica es a través de un ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). Aunque en estudios previos se ha investigado el potencial de la prostasina, la osteopontina, la mesotelina y HE4 (10-13) como marcadores diagnósticos del COE, no se ha demostrado que ningún marcador sea lo suficientemente sensible ni específico para un diagnóstico adecuado del cáncer de ovarios. Varias combinaciones de diferentes marcadores tumorales han mostrado una especificidad más elevada al diferenciar la enfermedad benigna de maligna (13,14). No obstante, la eficacia y/o la sensibilidad de estos marcadores estaban limitadas a tumores de subtipo seroso en etapa avanzada.

Por tanto, el cáncer de ovarios sigue siendo una fuente fundamental de morbilidad y mortalidad y existe una clara necesidad de desarrollo de nuevos procedimientos diagnósticos que tengan la sensibilidad y especificidad requeridas para una detección precoz y fiable del cáncer de ovarios.

Otros objetos, ventajas y características de la presente invención serán más evidentes a partir de la lectura de la siguiente descripción no restrictiva de realizaciones específicas de la misma, dadas únicamente en forma de ejemplos con referencias a las figuras anexas.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere al uso de marcadores asociados con el cáncer de ovarios para el diagnóstico *in vitro* del cáncer ovárico epitelial y la valoración de la potencial eficacia de una terapia para tratar o inhibir el cáncer ovárico epitelial.

En consecuencia, en un primer aspecto, la invención proporciona un procedimiento *in vitro* de diagnóstico del cáncer ovárico epitelial en una muestra de un sujeto humano, que comprende:

(a) detectar el nivel de expresión polipeptídica de cada uno de los marcadores FGF-2 y CA125 en la muestra

de un sujeto, en el que dicha muestra es de sangre, plasma o suero;

(b) comparar el nivel de expresión de cada marcador en a) en dicha muestra con el nivel de expresión de cada marcador en una muestra control de un sujeto sano no afectado por cáncer,

en el que un nivel de expresión de cada marcador que es mayor en la muestra del sujeto que en la muestra control es una indicación de que el sujeto está afectado por cáncer de ovarios.

En una realización, el sujeto mencionado con anterioridad es asintomático para el cáncer de ovarios.

En una realización, la muestra control mencionada con anterioridad es una muestra no cancerosa del sujeto obtenida antes, en la que un nivel de expresión de cada uno de los marcadores que es mayor en la muestra sujeto que en la muestra no cancerosa del sujeto tomada anteriormente es una indicación de que el sujeto está afectado por cáncer de ovarios.

En una realización, la muestra control mencionada con anterioridad corresponde a un nivel de expresión umbral para cada uno de los marcadores determinada mediante curvas del operador receptor comparando la concentración de cada uno de los marcadores en una población control sin cáncer de ovarios con la de una población afectada por cáncer de ovarios.

En otra realización, el nivel de expresión se determina usando un inmunoensayo. En otra realización, el inmunoensayo es un ensayo de inmunoabsorción unido a enzimas (ELISA).

En una realización, el nivel de expresión de cada uno de los marcadores mencionados con anterioridad es superior a los siguientes niveles de expresión umbral predeterminados: 50 U/ml para CA125 y 37 pg/ml para FGF-2.

En una realización, la etapa (a) de lo mencionado anteriormente comprende detectar el nivel de expresión polipeptídica del marcador IL-18 en la muestra.

En una realización, la etapa (b) de lo mencionado anteriormente comprende detectar el nivel de expresión polipeptídica del marcador IL-18 en la muestra y el nivel de expresión de IL18 en la muestra es superior al nivel de expresión umbral predeterminado de 215 pg/ml.

En otra realización, la muestra del sujeto mencionado con anterioridad es suero.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para evaluar la potencial eficacia de una terapia para tratar o inhibir el cáncer ovárico epitelial en un sujeto humano, comprendiendo dicho procedimiento determinar el nivel de expresión polipeptídica de cada uno de los marcadores CA125 y FGF-2 en una muestra del sujeto (muestra sujeto) en la que dicha muestra es sangre, plasma o suero, antes y después de la administración de dicha terapia en dicho sujeto, en la que una disminución del nivel de expresión de dichos marcadores tras la administración de dicha terapia es indicativa de que dicha terapia es eficaz para tratar o inhibir el cáncer ovárico epitelial.

En otra realización de los procedimientos mencionados con anterioridad, la terapia mencionada con anterioridad es un compuesto problema.

En una realización de los procedimientos mencionados anteriormente, los procedimientos comprenden además detectar la concentración del marcador IL18 en la muestra. En otra realización, el nivel de expresión se determina usando un inmunoensayo. En otra realización, el inmunoensayo es un ensayo de inmunoabsorción unido a enzimas (ELISA).

En otra realización, la muestra mencionada con anterioridad es suero.

Descripción breve de las figuras

En las figuras adjuntas:

La Figura 1 muestra la validación de perfiles de expresión génica mediante Q-PCR en muestras de cultivo primario. (A) Dos microgramos de ARN extraído de 9 células de cultivo NOSE y 8 cultivo primario de EOC se sometieron a transcripción inversa y se cuantificaron los niveles de IL-18 y FGF-2 usando cebadores específicos (paneles de la izquierda). Cada nivel de expresión se normalizó con el del ARN control. La expresión de los cambios relativos en las proporciones es la relación entre la expresión del gen NOSE 18 y la de otras muestras. Tres microgramos de ARN extraídos de células de 12 tejidos de BOT (tumor ovárico benigno) y 22 tejidos de EOC se sometieron a transcripción inversa y se cuantificaron los niveles de IL-18 y FGF-2 como en los paneles de la izquierda (paneles de la derecha). Cada nivel de expresión se normalizó con el del ARN control. La expresión de los cambios relativos en las proporciones es la relación entre la expresión del gen BOT142 y la de las otras muestras; (B) muestra la expresión de IL-18 y FGF-2 en tejidos de epitelio superficial de ovarios normales (NOSE) y cuatro histopatologías de tejidos de COE. Se realizó IHQ usando anticuerpos contra las proteínas indicadas (izquierda). Se realizó contratinción de los núcleos con hematoxilina (azul). El color marrón demuestra tinción de peroxidasa específica;

La Figura 2 muestra la medición en suero de CA125 (A) IL-18 (B) y FGF-2 (C) mediante ELISA. Los sueros de los pacientes se analizaron según los niveles de CA125, IL-17 y FGF-2 y se determinaron los niveles umbral (líneas discontinuas) para cada marcador en suero. Las líneas continuas muestran la mediana del nivel del marcador en suero para cada grupo de pacientes. LMP: Pacientes con tumor de bajo potencial de malignidad (n= 5). NOSE: pacientes con epitelios de la superficie de ovarios normales (n= 11). BOT: Pacientes con tumores ováricos benignos (n= 23). TOV: Pacientes con tumores ováricos (equivalente a COE: pacientes con cáncer ovárico epitelial invasivo) (n= 42)

La Figura 3 presenta las secuencias de ácido nucleico (SEC ID N° 1) y polipeptídica (SEC ID N°: 2) para CA125;

La Figura 4 presenta las secuencias de ácido nucleico (SEC ID N° 3) y polipeptídica (SEC ID N°: 4) para IL-18; y

La Figura 5 presenta las secuencias de ácido nucleico (SEC ID N° 5) y polipeptídica (SEC ID N°: 6) para FGF-2.

Descripción de realizaciones ilustrativas

La presente invención se refiere a marcadores que se pueden usar para el diagnóstico *in vitro* del cáncer ovárico epitelial en sujetos y para la valoración de la potencial eficacia de una terapia para tratar o inhibir el cáncer ovárico epitelial.

"Selectividad" en el contexto de la presente invención se refiere a la capacidad de un marcador de la presente invención para discriminar entre una muestra afectada por cáncer de ovarios y una que no lo está, es decir un marcador con una selectividad elevada produce pocos falsos positivos.

"Sensitividad" en el contexto de la presente invención se refiere a la capacidad de un marcador de la presente invención para identificar correctamente una muestra afectada por cáncer de ovarios como tal, es decir un marcador con una selectividad elevada produce pocos falsos negativos.

"Marcador" en el contexto de la presente invención se refiere a, sin estar limitado a ello, un ácido nucleico o un polipéptido (o un fragmento del mismo), que está presente de forma diferencial en una muestra tomada de un sujeto que tenga cáncer de ovarios en comparación con una muestra comparable tomada de un sujeto control (p. ej., una persona con un diagnóstico negativo o cáncer no detectable, sujeto normal o sano).

"Sujeto", en el contexto de la presente invención, se refiere a cualquier mamífero, incluido un ratón, rata, cerdo, mono, caballo. En una realización específica, se refiere a un ser humano.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "muestra del sujeto en un momento anterior" quieren decir una muestra de un sujeto tomada en un momento en el que se sabía que el sujeto no estaba afectado por cáncer de ovarios.

Los artículos "un", "una" y "el/la" se usan en el presente documento para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo.

Con el término "que incluye" o "que comprende" se usan en el presente documento se quiere decir, y se reutiliza de forma intercambiable con, las expresiones "incluidos, entre otros" y "que comprende, entre otros".

El término "tal como" se usa en el presente documento para querer decir, y se usa de forma intercambiable con, la frase "tal como, entre otros".

Opcionalmente, un marcador se puede modificar antes del análisis para mejorar su resolución o para determinar su identidad. Por ejemplo, los marcadores pueden someterse a digestión proteolítica antes del análisis. Se puede ser cualquier proteasa. Las proteasas, como la tripsina, que probablemente escindan los marcadores en un número pequeño de fragmentos, son particularmente útiles. Los fragmentos que son el resultado de la digestión funcionan como huellas para los marcadores, de modo que indirectamente permiten su detección. Esto es particularmente útil cuando hay marcadores con masas moleculares similares que podrían confundirse con el marcador en cuestión. Asimismo, la fragmentación proteolítica es útil para los marcadores de alto peso molecular porque los marcadores más pequeños se resuelven con más facilidad mediante espectrometría de masas. Asimismo, los marcadores se pueden modificar mediante la unión de un indicador de un peso molecular concreto que se une específicamente a los marcadores moleculares, lo que los distingue. Opcionalmente, después de detectar dichos marcadores modificados, la identidad de los marcadores se puede determinar adicionalmente haciendo coincidir las características físicas y químicas de los marcadores modificados en una base de datos de proteínas (p. ej., SwissProFM).

En general, los niveles de expresión se pueden detectar a través de la detección de ARNm de las células y/o la detección de los productos de expresión, tales como polipéptidos y proteínas. La expresión de los transcritos y/o polipéptidos codificados por los ácidos nucleicos descritos en el presente documento se puede medir mediante cualquiera de una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica. En general, la secuencia de ácido nucleico de una molécula de ácido nucleico (p. ej., ADN o ARN) en una muestra sujeto se puede detectar mediante cualquier procedimiento o técnica adecuada de medición o detección de la secuencia o expresión de genes. Dichos procedimientos incluyen, entre otros, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), PCR *in situ*, PCR cuantitativa (q-PCR), hibridación *in situ*, ensayo de transferencia de tipo Southern, ensayo de transferencia de tipo Northern, análisis de secuencia, análisis de micromatriz, detección de un gen indicador u otras plataformas de hibridación de ADN/ARN. Para la expresión de ARN, los procedimientos preferidos incluyen, entre otros: Extracción de ARNm celular y transferencia de tipo Northern usando sondas marcadas que hibridan con los transcritos que codifican todos o parte de uno o más de los genes de la presente invención; amplificación del ARNm expresado de uno o más de los genes de la presente invención usando cebadores específicos del gen, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR cuantitativa (q-PCR) y reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), seguida de detección cuantitativa del producto mediante cualquiera de una diversidad de medios; extracción del ARN total de las células, que después se marca y usa para sondear ADNc u oligonucleótidos que codifican todos o parte de los genes de la presente invención, introducidos en cualquiera de una diversidad de superficies; hibridación *in situ*; y detección de un gen indicador. El término "cuantificar", cuando se usa en el contexto de cuantificar niveles de transcripción de un gen, puede hacer referencia a cuantificación absoluta o relativa. La cuantificación absoluta se puede realizar mediante inclusión de concentración(es) conocidas de uno o más ácidos nucleicos diana y haciendo referencia a la intensidad de la hibridación de ácidos nucleicos desconocidos con los ácidos nucleicos diana conocidos (p. ej., a través de la generación de una curva estándar). Como alternativa, se puede conseguir la cuantificación relativa mediante comparación de las señales de hibridación entre dos o más genes o entre dos o más tratamientos, para cuantificar

los cambios en la intensidad de hibridación y, mediante implicación, en el nivel de transcripción.

Como se usa en el presente documento, "muestra control" se refiere a una muestra del mismo tipo, es decir, obtenida de la misma fuente biológica (p. ej., fluido corporal, tejido, etc.) que la muestra analizada, pero de un sujeto sano (es decir, que no está afectado por cáncer de ovarios y, preferentemente, que no está afectado por ningún tipo de cáncer). La muestra control también puede ser una muestra convencional que contenga la misma concentración que los marcadores mencionados con anterioridad que normalmente se encuentran en una muestra biológica correspondiente obtenida de un sujeto sano. Por ejemplo, puede haber una muestra control convencional para las cantidades de CA125, IL-18 y FGF-2 que normalmente se encuentran en las muestras biológicas, tales como tejido, sangre, plasma y suero.

Los procedimientos de la invención también se pueden poner en práctica mediante, por ejemplo, selección de una combinación de los marcadores mencionados anteriormente y uno o más marcadores adicionales para los cuales la expresión incrementada o disminuida se correlaciona con cáncer de ovarios, tales como CA72-4, hK6, hK10, HSCCE, calicreína 4, calicreína 5, calicreína 6, calicreína 8, calicreína 9, calicreína 11, CA15-3, CA19-9, OVX1, ácido lisofosfatídico (ALP) o antígeno carcinoembrionario (ACE), así como otros marcadores específicos de otros tipos de cáncer. Los expertos en la técnica podrán seleccionar marcadores diagnósticos útiles para la detección en combinación con CA125, IL-18 y FGF-2. De forma similar, cuatro o más, o cinco o más, o una multitud de marcadores se pueden usar juntos para determinar un diagnóstico de un paciente.

Los procedimientos para medir niveles de expresión de polipéptido de los marcadores de la presente invención incluyen, entre otros: Transferencia de tipo Western, inmunotransferencia, ensayo de inmuoadsorción ligado a enzimas (ELISA), radioinmunoensayo (RIA), inmunoprecipitación, resonancia de plasmón superficial, quimioluminiscencia, polarización fluorescente, fosforescencia, análisis inmunohistoquímico, espectrometría de masas por desorción/ionización mediante láser asistida por matriz-tiempo de vuelo (MALDI-TOF), microcitometría, micromatriz, microscopia, clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), citometría de flujo y ensayos basados en la propiedad de la proteína, incluidos, entre otros, unión a ADN, unión a ligando o interacción con otras parejas proteicas.

Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se usan de forma intercambiable en el presente documento para hacer referencia a un polímero de residuos de aminoácidos. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más restos de aminoácidos es un mimético químico artificial de un correspondiente aminoácido natural, así como polímeros de aminoácidos naturales, aquéllos que contienen restos modificados y polímeros de aminoácidos no naturales.

En una realización, el nivel de expresión de los marcadores mencionados con anterioridad se determina usando un inmunoensayo.

Un inmunoensayo es un ensayo que usa un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno (p. ej., un marcador). El inmunoensayo se caracteriza por el uso de propiedades de unión específicas de un anticuerpo concreto para aislar, dirigir y/o cuantificar el antígeno. La frase "se une específicamente (o selectivamente) a un anticuerpo" o "es inmunorreactivo específicamente (o selectivamente)" con, cuando hace referencia a una proteína o péptido, se refiere a una reacción de unión que es determinativa de la presencia de la proteína en una población heterogénea de proteínas y otros productos biológicos. Por tanto, en las condiciones de inmunoensayo designadas, los anticuerpos especificados se unen a una proteína concreta, al menos dos veces la basal y no se unen sustancialmente en una cantidad significativa a otras proteínas presentes en la muestra. La unión específica a un anticuerpo en dichas condiciones puede requerir un anticuerpo que se selecciona según su especificidad para una proteína concreta. Por ejemplo, se pueden seleccionar anticuerpos policlonales producidos contra un marcador de especies específicas, tales como ratas, ratones o seres humanos, para obtener sólo los anticuerpos policlonales que son específicamente inmunorreactivos con dicho marcador y no con otras proteínas, a excepción de variantes polimórficas y alelos del marcador. Esta selección se puede efectuar restando los anticuerpos que sufren reacción cruzada con las moléculas marcadoras de otras especies.

Usando los marcadores purificados y sus secuencias de ácido nucleico, se pueden preparar anticuerpos que se unen específicamente a un marcador usando cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Véase, p. ej., Harlow & Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (1988) y Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* (2ª ed. 1986). Dichas técnicas incluyen, entre otras, preparación de anticuerpos mediante selección de anticuerpos de bibliotecas de anticuerpos recombinantes en vectores de fagos o similares, así como la preparación de anticuerpos policlonales y monoclonales mediante inmunización de conejos o ratones.

En general, una muestra obtenida de un sujeto se puede poner en contacto con el anticuerpo que se une específicamente al marcador. Opcionalmente, el anticuerpo se puede fijar a un soporte sólido para facilitar el lavado y posterior aislamiento del complejo, antes de poner en contacto el anticuerpo con una muestra. Ejemplos de soportes sólidos incluyen citral o plástico en forma de, por ejemplo, una placa de microtitulación, una barra, una perla o una micropelra. Preferentemente, la muestra es una muestra de fluido biológico tomada de un sujeto. La muestra se puede diluir con un eluyente adecuado antes de poner en contacto la muestra con el anticuerpo.

Después de incubar la muestra con anticuerpos, la mezcla se lava y se puede detectar el complejo anticuerpo-marcador formado. Esto se puede conseguir incubando la mezcla lavada con un reactivo de detección. Este reactivo de detección puede ser, por ejemplo, un segundo anticuerpo que está marcado con un marcador. Marcadores detectables de ejemplo incluyen perlas magnéticas (p. ej., DYNABEADS™), colorantes fluorescentes, radiomarcadores, enzimas (p. ej., peroxidasa de rábano, fosfatasa alcalina y otros de uso habitual en un ELISA) y marcadores colorimétricos, tales como oro coloidal o cristal coloreado o perlas de plástico. Como alternativa, el marcador en la muestra se puede detectar usando un ensayo indirecto, en el que se usa, por ejemplo, un segundo anticuerpo marcado para detectar anticuerpo específico unido a marcador y/o en un ensayo de competición o

inhibición, en el que, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal que se une a un epítipo distinto del marcador se incubaba de forma simultánea con la mezcla.

Procedimientos para medir la cantidad de, o la presencia de, complejo anticuerpo-marcador incluyen, por ejemplo detección de fluorescencia, luminiscencia, quimioluminiscencia, absorbancia, reflectancia, transmitancia, birrefringencia o índice de refracción (p. ej., resonancia en plasmón superficial, elipsometría, un procedimiento de espejo resonante, un procedimiento de guía de onda con acoplador de injerto o interferometría). Procedimientos ópticos incluyen microscopía (tanto confocal como no confocal), procedimientos de imagen y procedimientos que no son de imagen. Procedimientos electroquímicos incluyen procedimientos de voltametría y amperometría. Procedimientos de radiofrecuencia incluyen espectroscopia de resonancia multipolar. Procedimientos para realizar estos ensayos se conocen fácilmente en la técnica. Ensayos útiles incluyen, por ejemplo, un inmunoensayo enzimático (EIA), tal como ensayo de inmunosorción ligado a enzimas (ELISA), un ensayo radioinmunitario (RIA), un ensayo de transferencia de tipo western o un ensayo de transferencia en ranura. Estos procedimientos también se describen en, por ejemplo, *Methods in Cell Biology Antibodies in Cell Biology*, volume 37 (Asai, ed. 1993); *Basic and Clinical Immunology* (Stites & Terr, eds., 7ª ed. 1991); y Harlow & Lane, anteriormente.

En otra realización, el inmunoensayo mencionado anteriormente es un ensayo de inmunoadsorción unido a enzimas (ELISA).

Los marcadores se pueden medir en diferentes tipos de muestras biológicas. Preferentemente, la muestra es una muestra de fluido biológico, tal como sangre, plasma y suero. Otras muestras biológicas típicas incluyen, entre otras, biopsia de tejido de tumor ovárico, esputo, fluido linfático, células sanguíneas (p. ej., células mononucleares de sangre periférica), muestras de tejido o de biopsia con aguja fina, orina, fluido peritoneal, calostros, leche materna, fluido fetal, lágrimas, fluido pleural o células de los mismos. Dado que todos los marcadores se encuentran en suero sanguíneo, el suero sanguíneo es una fuente de muestras preferida para las realizaciones de la invención.

Si se desea, la muestra se puede preparar para potenciar la detectabilidad de los marcadores. Por ejemplo, para incrementar la detectabilidad de los marcadores, una muestra de suero sanguíneo del sujeto se puede fraccionar, preferentemente, mediante, por ejemplo, cromatografía en agarosa azul Cibacron™ y cromatografía de afinidad de ADN monocatenario, cromatografía de intercambio aniónico, cromatografía de afinidad (p. ej., con anticuerpos) y similares. El procedimiento de fraccionamiento depende del tipo de procedimiento de detección usado. Se puede usar cualquier procedimiento que enriquezca la proteína de interés. Las preparaciones de muestras, tales como los protocolos pre-fraccionamiento, son opcionales y pueden no ser necesarias para aumentar la detectabilidad de los marcadores en función de los procedimientos de detección usados. Por ejemplo, la preparación de la muestra puede ser innecesaria si se usan anticuerpos que se unen específicamente a los marcadores para detectar la presencia de marcadores en una muestra.

Normalmente, la preparación de la muestra implica el fraccionamiento de la muestra y la recolección de las fracciones que se ha determinado que contienen los marcadores. Los procedimientos pre-fraccionamiento incluyen, por ejemplo, cromatografía de exclusión por tamaño, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de heparina, cromatografía de afinidad, extracción secuencial, electroforesis en gel y cromatografía de líquidos. Los analitos también se pueden modificar antes de la detección. Estos procedimientos son útiles para simplificar la muestra para análisis posteriores. Por ejemplo, pueden ser útiles para eliminar de la sangre las proteínas muy abundantes, tales como albúmina, antes del análisis. Ejemplos de procedimientos de fraccionamiento se describen en el documento WO/2003/057014.

Los procedimientos para detectar estos marcadores en una muestra tienen muchas aplicaciones. Por ejemplo, se pueden medir uno o más marcadores para ayudar en el diagnóstico del cáncer humano. En otro ejemplo, se pueden usar los procedimientos para la detección de los marcadores para monitorizar las respuestas en un sujeto para tratamiento de cáncer. En otro ejemplo, los procedimientos para detectar marcadores se pueden usar para analizar e identificar compuestos que modulan la expresión de estos marcadores *in vivo* o *in vitro*.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para evaluar la potencial eficacia de una terapia para tratar o inhibir el cáncer ovárico epitelial en un sujeto humano, comprendiendo dicho procedimiento determinar el nivel de expresión polipeptídica de cada uno de los marcadores CA125 y FGF-2 en una muestra de dicho sujeto seleccionada de sangre, plasma y suero, la expresión polipeptídica de los marcadores CA125 y FGF-2 y, en más realizaciones específicas, el marcador IL-18, antes y después de la administración de dicha terapia en dicho sujeto, en la que una disminución de la expresión de dichos marcadores tras la administración de dicha terapia es indicativa de que dicha terapia es eficaz para tratar o inhibir el cáncer ovárico epitelial.

La presente invención se ilustra con detalles adicionales mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLO 1

Muestras clínicas

Se obtuvieron muestras de tejido y sueros con el consentimiento informado de los participantes. Las muestras de tumor se obtuvieron mediante cirugías realizadas en el Centre Hospitalier de l'Université de Montreal (CHUM). Mediante histopatología se asignaron grados y estadios de los tumores de acuerdo con los criterios de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Los controles normales se definieron con pacientes sin tumor. Los cultivos celulares primarios de muestras de epitelios normales de superficie ovárica (NOSE) y de EOC se establecieron como se ha descrito (15, 16) y se usaron para análisis de micromatrices. Las células del cultivo primario se mantuvieron en medio OSE, que consiste en medio 50:50 199:105 (Sigma) suplementado con 10% de suero bovino fetal (FBS), 2,5 µg/ml de anfotericina B y 50 µg/ml de gentamicina (15). Se usaron estudios de cohortes

independientes para micromatriz, ELISA e IHQ de matriz tisular se estudiaron y se presentan en la Tabla 1 a continuación.

PCR cuantitativa

La amplificación lineal del ARN de células de cultivo primario se realizó como se ha descrito anteriormente (17). La síntesis de ADNc se efectuó de acuerdo con el protocolo del sistema SuperScript™ First-Strand Synthesis System para Q-PCR (Invitrogen Life Technologies) con una cantidad de partida de 2 mg de ARN y la transcripción inversa se realizó con hexámeros aleatorios. La reacción de PCR (temperatura, especificidad) se realizó usando condiciones convencionales de PCR con un sistema de amplificación de ADN centrífuga en tiempo real Rotor-gene™ 3000 (Corbett tumor tissues Research, NSW, Australia). La mezcla de reacción Quantitect™ SYBR Green PCR (Qiagen Inc., ON, Canadá) se usó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se realizaron diluciones en serie para generar una curva estándar para cada gen analizado con el fin de definir la eficiencia de la reacción Q-PCR y se efectuó una curva de fusión para confirmar la especificidad de la reacción. En base a la estabilidad de su expresión en experimentos de micromatriz se usaron cebadores para el gen ERK como control interno. Los experimentos se realizaron por duplicado. En todos los experimentos se introdujeron controles positivos y negativos. Las secuencias para los cebadores de IL-18 son: Directo 5'-CGCTICCTCTCGCAACAACTAT-3' (SEC ID N°: 7) e Inverso 5'-CCGGGGTGCATATCTCTACAGT-3' (SEC ID N° 8); FGF-2: Directo 5'-CGCGCAGGAGGGAGGAGA-3' (SEC ID N°: 9) e Inverso 5'-ACGCCGCTGGGGAGAG-3' (SEC ID N° 10) y, por último, ERK1: Directo 5'-GCGCTGGCTCACCCTACCT-3' (SEC ID N°: 11) e Inverso 5'-GCCCCAGGGTGCAGAGATGTC-3' (SEC ID N° 12). El análisis Pfaffl se usó como procedimiento para medir la cantidad relativa de expresión génica (18).

Preparación de ARN y micromatriz

El ARN total se extrajo con reactivo TRIzol™ (Gibco / BRL, Life Technologies Inc., Grand Island, NY, EE.UU.). El ARN se extrajo directamente de células cultivadas hasta 80% de confluencia. La calidad del ARN se monitorizó mediante electroforesis en gel y un 2100 Bioanalyzer usando el kit RNA 6000 Nano LabChip™ kit (Agilent Technologies, Alemania). La diana de hibridación biotinilada se preparó a partir del ARN total tal como se ha descrito (19). Se realizaron experimentos de micromatriz HuGeneF1™ 6800 GeneChip™ en la McGill University y el Genome Quebec Innovation Centre y los datos brutos se procesaron usando el software Affymetrix™ MAS4. En la técnica se conocen los protocolos detallados y están disponibles en www.genomequebec.mcgill.calcenter.php. Los datos brutos de cada experimento se normalizaron de acuerdo con la media de la intensidad global ajustada a 100 unidades. Las matrices con una intensidad global inferior a 100 se eliminaron. Tras la normalización, todos los valores inferiores a 20 se consideraron ruido técnico y los valores de expresión inferiores a este umbral se transformaron en este valor. Todos los EST se filtraron después, que tenían una indicación "A" (señal ambigua) en todas las muestras. Para detectar los genes expresados de forma diferencial en las muestras de tumor de ovarios frente a células de ovario normal se usaron dos pruebas estadísticas para identificar los clasificadores. Se realizaron una prueba paramétrica y una no paramétrica (Mann-Whitney (UU) usando el software GeneSpring™ (Silicon Genetics). Los genes candidato identificados en común en los dos análisis se seleccionaron para análisis posteriores.

Matriz tisular e IHQ

Los siguientes anticuerpos monoclonales se usaron en inmunohistoquímica (IHQ); anti-IL-18 (sistema R&D), anti-FGF-2 (Santa Cruz Biotechnology). Se construyó una matriz tisular que contenía 94 núcleos de tejidos de epitelio ovárico (véase la Tabla 1, más adelante) y se usó para los estudios IHQ. En resumen, la matriz tisular se calentó a 60°C durante 30 minutos, se desparafinizó en tolueno y se rehidrató en un gradiente de etanol. Para desenmascarar el antígeno, los portas se sumergieron en tampón citrato a 90°C (ácido cítrico 0,01M + 500 µl de tween-20/l ajustado a un pH 6,0) (J.T. Baker Philipsburg, NJ) durante 15 minutos. El tejido se bloqueó con un reactivo sin suero bloqueante de proteínas (DakoCytomation Inc., Mississauga, ON) y se incubó con los diferentes anticuerpos durante la noche a 4°C en una cámara húmeda. La concentración óptima para cada anticuerpo primario se determinó mediante diluciones en serie. Posteriormente, la actividad de peroxidasa endógena se inactivó mediante tratamiento con 3% de H₂O₂. Después, la matriz se incubó con un anticuerpo biotinilado secundario (DakoCytomation Inc., Mississauga, ON) durante 10 minutos, seguido de incubación con un complejo de estreptavidina-peroxidasa (Dako Diagnostics Canadá Inc.) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los productos de reacción se desarrollaron usando diaminobencidina (mancha marrón) que contiene 0,3% de H₂O₂ como sustrato para peroxidasa y los núcleos se sometieron a contratinción con hematoxilina diluida (mancha azul). Las zonas epiteliales se puntuaron de acuerdo con la intensidad de la tinción (valor 0 para ausencia, 1 para débil, 2 para moderada, 3 para intensidad alta). Dos observadores independientes analizaron cada matriz se analizó de forma independiente. Los análisis estadísticos se realizaron usando la prueba T.

ELISA:

La sangre del paciente se centrifugó durante 30 minutos a 2500 rpm y el suero separado se congeló inmediatamente a -20°C hasta su posterior uso. Antes de la medición, todos los sueros se volvieron a centrifugar durante 10 minutos a 8000 rpm. Los sueros se analizaron después mediante ELISA para determinar la concentración de CA125

(Panomics BC1 013), FGF-2 (R&D System, artículo DFB50) e IL-18 (R&D System, artículo 7620) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El límite de detección para IL-18 fue 20 pg/ml, 10 U/ml para CA125 y 20 pg/ml para FGF-2. Los experimentos independientes se calibraron con al menos dos muestras. Los análisis estadísticos se realizaron usando el software SPSS. Para un grupo de muestras pequeño (<10) se aplicó la prueba de Mann-Whitney U, sino el análisis estadístico se basó en la prueba T.

EJEMPLO 2

Identificación de dos genes regulados por aumento en cáncer de ovarios y que codifican citocinas

El análisis comparativo de los perfiles de expresión génica de células epiteliales de ovario se realizó usando 11 cultivos primarios de muestras de superficie epitelial normal de ovarios (NOSE) y 39 cultivos primarios de muestras de COE. Los 39 EOC representaban diferentes grados, estadios y patologías del cáncer de ovarios (véase la Tabla 1, más adelante). Para obtener conocimientos sobre los genes que exhiben niveles de expresión dominante en tumores de ovarios, los perfiles de expresión se analizaron usando dos algoritmos de clasificación supervisados diferentes. Entre un total de 177 genes candidatos comunes a ambos análisis supervisados se identificaron varios genes que codifican proteínas secretadas, pero sólo había dos genes que codifican citocinas, IL-18 y FGF-2. Con el fin de maximizar la probabilidad del muestreo de la expresión génica diferencial en suero, se seleccionaron estos últimos dos genes para su estudio posterior.

TABLA 1: GRUPOS DE MUESTRAS USADOS EN CADA EXPERIMENTO

Histopatología	Tamaño de la muestra	Grado del tumor						
		Estadio del tumor						
		B	1	2	3	Mixto	Bajo	Alto
Grupo de micromatriz (n= 50)								
Normal	11							
Seroso	29	6	1	7	15		4	25
Endometrioide	7			3	4			7
Mixto	1				1			1
Células claras	2				2			2
Tumores totales	39	6	1	10	22		4	35
Matriz tisular (n= 114)								
Normal	20						NA	NA
Seroso	21	4	5	5	7		NA	NA
Endometrioide	27		13	7	5	2	NA	NA
Células claras	17			5	9	3	NA	NA
Mixto	5				3	2	NA	NA
Mucinoso	24	21	3				NA	NA
Tumores totales	94	25	18	17	24	6	NA	NA
Grupo ELISA (n= 70)								
Normal y benigno	25							
Seroso	29	3	2	3	20	1	3	26

Endometrioides	3		3				2	1
Células claras	5				4	1	3	2
Mixto	3		1	1	1		0	3
Brenner	2					2	1	1
Mucinoso	3	2	1				2	1
Tumores totales	45	5	7	4	25	4	11	34
Tejidos para PCR (n= 34)								
Normal y benigno	12							
Seroso	6	1		1	2		2	4
Endometrioides	5		1		4			5
Células claras	7				5	2	1	6
Mucinoso	4	2	1		1		1	2
Tumores totales	22	3	2	3	12	2	4	18
El grado B lo forman tumores de bajo potencial de malignidad. Estadio bajo: tumores en estadio I y II; estadio alto: tumores de estadio III y IV.								

EJEMPLO 3

Validación de la expresión génica diferencial de IL-18 y FGF-2

- 5 Se usó Q-PCR para validar la expresión diferencial del ARN de IL-18 y FGF-2 observada en el análisis en micromatriz. Para este fin se compararon 9 NOSE y 8 EOC escogidos al azar del grupo anterior de cultivos primarios, además de 12 tumores benignos (BOT) y 22 EOC de tejidos frescos, y sus niveles de expresión correlacionaron con los resultados obtenidos mediante análisis en micromatriz (Figura 1A, paneles de la izquierda).
- 10 En las muestras de NOSE se detectó débilmente IL-18 y FGF-2, mientras que se podían detectar fácilmente en la mayoría de las muestras malignas, de modo que sirvieron como confirmación independiente de su expresión diferencial en COE. Para determinar la expresión de IL-18 y FGF-2 en tejidos, también se analizó el ARN aislado de 12 y 22 tejidos de tumor ovárico benigno y maligno respectivamente (Tabla I). La mayoría de los tejidos malignos, con la excepción de dos tumores mucinosos y uno seroso, mostraron sobreexpresión de IL-18 (Figura 1A, paneles de la derecha). Los mayores niveles de expresión de ARN de FGF-2 se observaron en tejidos endometrioides, aunque la diferencia entre tejidos benignos y malignos fue menos sorprendente (Figura 1A, paneles de la derecha).

EJEMPLO 4

Expresión proteica de IL-18 y FGF-2 en muestras de tejido ovárico

- Para abordar la expresión de FGF-2 e IL-18 en EOC se realizó IHQ con anticuerpos específicos de IL-18 y FGF-2 en tejidos ováricos usando una micromatriz tisular que contiene 20 núcleos de tejido NOSE y 94 de EOC de 114 pacientes independientes. Los 94 núcleos de EOC representaban los diferentes grados y patologías del cáncer de ovarios con la excepción de tumores de Brenner (véase la Tabla 1, anteriormente). Los resultados de la puntuación de los análisis IHQ se resumen en la Tabla 2 que se expone a continuación. IL-18 y FGF-2 se expresaron en NOSE, además de en tejidos de COE. En los tejidos de NOSE se observó heterogeneidad de la intensidad de la tinción entre los diferentes núcleos (véase la Tabla 2, que figura a continuación). Además, también se observó tinción de IL-18 y FGF-2 en el estroma de tejidos NOSE, que puede deberse a su expresión directa por células estromales en ordo a la secreción de estas citocinas por las células epiteliales adyacentes. Los tejidos de EOC mostraron una tinción ligeramente más marcada de IL-18 y FGF-2. La tinción fue significativamente más fuerte para IL-18 en tumores serosos, endometrioides y de células claras ($p < 0,05$) y para tumores endometrioides y de células claras con FGF-2 (Figura 1B y Tabla 2).

TABLA 2: INTENSIDAD DE LA INMUNOTINCIÓN DE LA MATRIZ TISULAR CON ANTICUERPOS ANTI-IL-18 Y ANTI-FGF-2

Histopatología		Intensidad de la tinción			
	<i>p</i>	0	1+	2+	3+
Anticuerpo anti-IL-18					
Normal		3	13	4	0
Células claras	< 0,001	0	1	14	2
Endometrioide	0,001	1	9	15	2
Seroso	0,03	0	13	8	0
Mixto	0,05	0	2	3	0
Mucinoso	0,20	8	11	5	0
Tumores totales	0,005	12	36	45	4
Anticuerpo anti-FGF-2					
Normal		5	7	5	3
Células claras	< 0,001	0	2	12	3
Endometrioide	0,01	1	6	15	5
Seroso	0,45	7	1	13	0
Mixto	0,33	2	0	3	0
Mucinoso	0,08	1,1	8	6	0
Tumores totales	0,14	21	17	49	8

^a0, ausencia; 1, débil; 2, moderada; 3, intensidad alta.

5 EJEMPLO 5

Proteínas IL-18 y FGF-2 en suero como marcadores de COE

- IL-18 y FGF-2 se estudiaron como marcadores individuales en comparación con CA125. Con este fin se seleccionó un total de 72 pacientes: 25 pacientes no tenían cáncer y 47 pacientes tenían cáncer de ovarios (véase la Tabla 1 anteriormente). Entre los pacientes sin cáncer, seis presentaron tumores ováricos benignos (BOV) o (benignos). Entre los 47 cánceres ováricos, cinco fueron tumores de bajo potencial de malignidad (LMP), ocho tumores de grado 1, cuatro de grado 2 y 26 de grado 3 (véase la Tabla 1 con anterioridad). Se representaron seis patologías diferentes en el grupo de pacientes seleccionados con EOC (seroso, endometrioide, de células claras, de Brenner, mucinoso y mixto).
- CA125 estaba significativamente elevado en pacientes con EOC ($p < 0,001$) (Véase la Tabla 3 que figura a continuación). No se observaron diferencias significativas en pacientes con o sin tumores benignos ($p = 0,31$). Los pacientes con tumores de LMP mostraron un nivel más bajo de CA125 (mediana 75 U/ml) que el EOC maligno (mediana del nivel 350 U/ml) (véase la Figura 2 y la Tabla 3, más adelante). Esta observación fue consistente con los mayores niveles de CA125, que correlacionaron con el mayor grado tumoral ($r = 0,33$, $p = 0,004$) y estadio en estudios independientes (8). El mayor nivel de CA125 también se correlacionó con la histopatología (prueba de Spearman Rho, $p = 0,002$), en la que los niveles de CA125 fueron más elevados en los tumores serosos que en los tumores endometrioides y de células claras (véase la Tabla 3, más adelante).
- Aunque los niveles de IL-19 eran también significativamente más elevados en los pacientes con EOC (mediana del nivel pg/ml $p = 0,003$) se correlacionó con el grado del tumor (prueba de Spearman Rho, $p = 0,172$). Los tumores serosos mostraron el mayor nivel de expresión de IL-18 (mediana del nivel 305 pg/ml), pero no se observó una correlación significativa entre IL-18 y la enfermedad patológica (prueba de Spearman Rho, $p = 0,173$). Como se ha observado con CA125, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con o sin tumores benignos ($p = 0,99$) (véase la Tabla 3 a continuación).
- Los niveles de FGF-2 fueron mayores en los pacientes con EOC en comparación con los pacientes sin cáncer, aunque con una significación más débil en comparación con CA125 o IL-18 ($p = 0,04$). De acuerdo con los resultados obtenidos en las matrices tisulares, los niveles en suero de FGF-2 fueron más elevados en asociación con los tumores de células claras. También se detectó una correlación entre el incremento de los niveles en suero de FGF-2 y el grado tumoral (prueba de Spearman Rho, $p = 0,02$) (Tabla 3).

TABLA 3: NIVEL DE EXPRESIÓN DE LOS MARCADORES CA125, IL-18 Y FGF-2 EN SUERO

	CA125 (U/ml) [Mediana/media (p^*)]	IL-18 (pg/ml) [Mediana/media (p^*)]	FG-2 (pg/ml) [Mediana/media (p^*)]
NOSE + benigno	37/92	204/215	29/35
AU COE	306/474 (< 0,001)	264/315 (0,001)	39/50 (0,037)
Normal	44/114	203/212	34/43
Benigno	32/63 (0,31)	207/219 (0,99)	27/25 (0,31)
LMP	75/100 (0,30)	236/257 (0,31)	68/21 (0,175)
COE invasivo	350/545 (<0,001)	250/327 (0,003)	49/56 (0,006)
Grado 1	339/336 (0,03)	282/267 (0,04)	31/31 (0,70)
Grado 2	260/285 (0,04)	251/283 (0,008)	43/36 (0,011)
Grado 3	484/683 (<0,001)	307/370 (0,003)	66/68 (0,002)
Estadio bajo	75/419 (0,18)	233/239 (0,62)	39/47 (0,65)
Estadio alto	350/450 (< 0,001)	281/282 (< 0,001)	44/42 (0,016)
Seroso	419/544 (< 0,001)	305/358 (< 0,001)	44/54 (0,11)
Endometriode	339/380 (0,16)	281/152 (0,37)	23/23 (0,63)
Mucinoso	38/46 (0,79)	263/247 (0,29)	21/32 (0,68)
Células claras	34/492 (0,55)	242/330 (0,30)	69/49 (0,10)

NOSE, epitelio normal de la superficie de ovario; EOC, cáncer ovárico epitelial; LMP, tumor de bajo potencial de malignidad; estadio bajo, estadios I y II; estadio alto, estadios III y IV, p^* , prueba de Mann-Whitney.

EJEMPLO 6

5 Potencial diagnóstico de CA125, IL-18 y FGF-2 en suero como marcadores

Se usaron curvas de operador receptor para determinar los valores umbral para los tres marcadores séricos para comparar el potencial diagnóstico de los marcadores de citocinas individuales con CA125. La mayor precisión en el diagnóstico diferencial de los tumores malignos se consiguió con un umbral d 50 U/ml para CA125, 215 pg/ml para IL-18 y 37 pg/ml para FGF-2. La sensibilidad, es decir la fracción de pacientes diagnosticados correctamente con cáncer de ovarios, fue más precisa al considerar CA1125 o IL-18 como marcadores individuales. La sensibilidad, determinada por CA125 e IL-18, fue del 82% y 78%, respectivamente, en comparación con el 58% con FGF-2 (Tabla 4). Para asegurar que no había ninguna diferencia en la sensibilidad entre CA125 e IL-18 se aumentó el número de muestras a 97 (datos no mostrados). En este grupo más grande, los niveles de sensibilidad de CA125 e IL-18 permanecieron similares (75% y 74%, respectivamente).

La especificidad se definió como la fracción de muestras diagnosticadas correctamente como no malignos, incluido el suero de pacientes con ovarios normales o enfermedad benigna. El análisis individual de pacientes con ovarios normales o enfermedad benigna dio resultados similares (datos no mostrados). La especificidad fue proporcionada mejor por FGF-2 (72%). CA125 e IL-18 mostraron especificidades similares relativamente bajas del 60% y 64%, respectivamente (Tabla 4). En el grupo más grande, los niveles de sensibilidad de CA125 e IL-18 permanecieron similares (61 % y 64%, respectivamente, datos no mostrados).

TABLA 4: ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD DE CA125, IL-18 Y FGF-2 EN ANÁLISIS UNIVARIADO Y MULTIVARIADO

Tipo de paciente	CA125 (U/ml)		IL-18 (pg/ml)		FGF-2 (pg/ml)		CA125+IL-18+FGF-2	
	<i>n</i> >50U/ml	%+	<i>n</i> >215 pg/ml	%+	<i>n</i> >37 pg/ml	%+	<i>n</i>	%+
Especificidad NOSE+benigno	10/25	60	9/25	64	7/25	72	5/25	80
Sensibilidad								
Todos los	37/45	82	35/45	78	26/45	58	35/45	78
EOC	3/5	60	3/5	60	1/5	20	3/5	60
LMP	34/42	81	34/42	81	25/42	60	32/42	76
EOC invasivo	6/11	55	6/11	55	7/11	64	7/11	64
Estadio bajo	31/34	91	29/34	85	30/34	59	28/34	73
Estadio alto	28/29	97	26/29	90	19/29	66	27/29	93
Seroso	2/3	67	2/3	67	1/3	33	1/3	33
Endometrioide	1/5	20	3/5	60	4/5	80	3/5	60
Células claras	1/3	33	2/3	67	1/3	33	1/3	33
Mucinoso	2/2	100	0/2	0	0/2	0	½	50
Brenner	3/3	100	2/3	67	1/3	33	2/3	67
Mixto								

EOC, cáncer ovárico epitelial; LMP, tumor de bajo potencial de malignidad; estadio bajo, estadios I y II; estadio alto, estadios III y IV; % +, corresponde al porcentaje de benignos NOSE+ que no puntúan por encima del umbral (especificidad).

5 EJEMPLO 7

Potencial diagnóstico de IL-18 y FGF-2 en suero como marcadores combinados con CA125

La correlación estimada entre los tres marcadores séricos (IL-18, FGF-2 y CA125) era baja, lo que sugiere que eran complementarias entre sí y que un abordaje multivariado podría superar al ensayo con CA125 solo.

Para validar esta hipótesis se realizó un análisis multivariado usando un algoritmo de regresión binaria logística. Como se muestra en la Tabla 5, FGF-2, pero no IL-18, aumentó el potencial diagnóstico de CA125 (cociente de posibilidades de 5,24 a 6). No obstante, la adición de FGF-2 e IL-18 alcanzó un potencial diagnóstico superior (cociente de posibilidades= 6,94, 0,95 (1,99-24,39), $p=0,002$), lo que sugiere que la combinación de IL-18 y FGF-2 con CA125 permite una mejor sensibilidad y especificidad.

Las muestras para puntuación como malignas también se analizaron en base a si los valores de ELISA estaban por encima del umbral para al menos dos de los tres marcadores. En este análisis (TABLA 4), se alcanzó una sensibilidad del 78%, que fue similar a la obtenida con CA125 o IL-18 solos, pero la especificidad del diagnóstico aumentó espectacularmente desde CA125 (60%), IL-18 (64%) O fgf-2 (72%) solos al 80% de la combinación de estos marcadores séricos (Tabla 4). Se obtuvo un resultado similar en un grupo más grande de muestras (77%, datos no mostrados).

TABLA 5: ANÁLISIS DE REGRESIÓN BINARIA LOGÍSTICA (LBR) DE ANÁLISIS MULTIVARIADO DE CA125, IL-18 Y FGF-2

		p	OR	CI
LBR	CA-125	<0,001	5,24	2,07-13,33
	CA125+IL18	0,002	4,78	1,81-12,66
	CA125+FGF-2	0,002	6	1,93-18,61
	IL-18-FGF-2	0,014	2,25	0,726-6,96
	CA125+IL-18+FGF	0,002	6,94	1,99-24,39
OR+: Cociente de posibilidades: IC: Intervalo de confianza del 95%				

5 REFERENCIAS

1. Auersperg, N., Wong, A. S., Choi, K. C., Kang, S. K. y Leung, P. C. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev*, 22: 255-288., 2001. Agarwal, P., Bagga, R., Jain, V., Kalra, J. & Gopalan, S. Familial recurrent molar pregnancy: a case report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83, 213-4 (2004).
2. Serov, S. F., Scully, R. y Sobin, L. H. Histological typing of ovarian tumours., Vol. 9. Geneva: World Health Organization, 1973.
3. Chuaqui, R. F., Cole, K. A., Emmert-Buck, M. R. y Merino, M. J. Histopathology and molecular biology of ovarian epithelial tumors. *Ann Diagn Pathol*, 2: 195-207, 1998.
4. Crispens, M. A. Borderline ovarian tumours: a review of the recent literature. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 15: 39-43, 2003.
5. Bast, R. C., Jr., Klug, T L., Schaetzl, E., Lavin, P., Niloff, J. M., Greber, T F., Zurawski, V. R., Jr. y Knapp, R. C. Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA 125, CA 19-9, and carcinoembryonic antigen. *Am J Obstet Gynecol*, 149: 553-559, 1984.
6. Modugno, F. Ovarian cancer and high-risk women-implications for prevention, screening, and early detection. *Gynecol Oncol*, 91 :15-31,2003.
7. Woolas, R. P., Xu, F. J., Jacobs, I. J., Yu, Y. H., Daly, L., Berchuck, A., Soper, J. T., Clarke-Pearson, D. L., Oram, D. H. y Bast, R. C., Jr. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 85: 1748-1751, 1993.
8. Meyer, T. y Rustin, G. J. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*, 82: 1535-1538, 2000.
9. Le Page, C., Provencher, D., Maugard, C. M., Ouellet, V., and Mes-Masson, A. M. Signature of a silent killer: expression profiling in epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn*, 4: 157-167,2004.
10. Mok, S. C., Chao, J., Skates, S., Wong, K., Yiu, G. K., Muto, M. G., Berkowitz, R. S. y Cramer, D. W. Prostatein, a potential serum marker for ovarian cancer: identification through microarray technology. *J Natl Cancer Inst*, 93: 1458-1464, 2001 .
11. Kim, J. H., Skates, S. J., Uede, T, Wong, K. K., Schorge, J. O., Feltmate, C. M., Berkowitz, R. S., Cramer, D.W. y Mok, S. C. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *Jama*, 287: 1671-1679,2002.
12. McIntosh, M. W., Drescher, C., Karlan, B., Scholler, N., Urban, N., Hellstrom, K. E. y Hellstrom, I. Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 95: 9-15, 2004.
13. Hellstrom, I., Raycraft, J., Hayden-Ledbetter, M., Ledbetter, J. A., Schummer, M., McIntosh, M., Drescher, C., Urban, N. y Hellstrom, K. E. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res*, 63: 3695-3700, 2003.
14. Woolas, R. P., Conaway, M. R., Xu, F., Jacobs, I. J., Yu, Y., Daly, L., Davies, A. P., O'Brian, K., Berchuck, A., Soper, J. T. y col. Combinations of multiple serum markers are superior to individual assays for discriminating malignant from benign pelvic masses. *Gynecol Oncol*, 59: 111-116, 1995.
15. Kruk, P. A., Maines-Bandiera, S. L. y Auersperg, N. A simplified method to culture human ovarian surface

epithelium. *Lab. Invest.*, 63: 132-136, 1990.

16. Lounis, H., Provencher, D., Godbout, C., Fink, D., Milot, M. J. y Mes-Masson, A. M. Primary cultures of normal and tumoral human ovarian epithelium: a powerful tool for basic molecular studies. *Exp. Cell Res.*, 215: 303-309, 1994.

17. Ouellet, V., Provencher, D., Maugard, C. M., Le Page, C., Ren, F., Lussier, C., Novak, J., Ge, B., Hudson, T J., Tonin, P. N. y Mes-Masson, A. M. Discrimination between serous low malignant potential and invasive epithelial ovarian tumors using molecular profiling. *Oncogene*, In Press, 2005.

18. Pfaffl, M. W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*, 29: e45,2001.

19. Tamayo, P., Sionim, D., Mesirov, J., Zhu, Q., Kitareewan, S., Dmitrovsky, E., Lander, E. S. y Golub, T R. Interpreting patterns of gene expression with self-organizing maps: methods and application to hematopoietic differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96: 2907-2912., 1999.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento *in vitro* de diagnóstico del cáncer ovárico epitelial en una muestra de un sujeto humano, que comprende:
 - (a) detectar el nivel de expresión polipeptídica de cada uno de los marcadores FGF-2 y CA125 en la muestra de un sujeto, en el que dicha muestra es de sangre, plasma o suero;
 - (b) comparar el nivel de expresión de cada marcador en a) en dicha muestra con el nivel de expresión de cada marcador en una muestra control de un sujeto sano no afectado por cáncer,
 en el que un nivel de expresión de cada marcador que es mayor en la muestra del sujeto que en la muestra control es una indicación de que el sujeto está afectado por cáncer de ovarios.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho sujeto es asintomático para cáncer de ovarios.
3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que dicha muestra control es una muestra no cancerosa del sujeto en un momento anterior, en el que un nivel de expresión de cada uno de los marcadores que es mayor en la muestra sujeto que en la muestra no cancerosa del sujeto tomada anteriormente es una indicación de que el sujeto está afectado por cáncer de ovarios.
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la muestra control mencionada con anterioridad corresponde a un nivel de expresión umbral para cada uno de los marcadores determinada mediante curvas del operador receptor comparando la concentración de cada uno de los marcadores en una población control sin cáncer de ovarios con la de una población afectada por cáncer de ovarios.
5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el nivel de expresión se determina usando un inmunoensayo.
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicho inmunoensayo es un ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA).
7. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que el nivel de expresión de cada uno de los marcadores es superior a los siguientes niveles de expresión umbral predeterminados: 50 U/ml para CA125 y 37 pg/ml para FGF-2.
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la etapa (a) de lo mencionado anteriormente comprende detectar el nivel de expresión polipeptídica del marcador IL-18 en la muestra.
9. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que la etapa (b) de lo mencionado anteriormente comprende detectar el nivel de expresión polipeptídica del marcador IL-18 en la muestra y en el que el nivel de expresión de IL18 en la muestra es superior al nivel de expresión umbral predeterminado de 215 pg/ml.
10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la muestra de dicho sujeto es suero.
11. Un procedimiento para evaluar la potencial eficacia de una terapia para tratar o inhibir el cáncer ovárico epitelial en un sujeto humano, comprendiendo dicho procedimiento determinar el nivel de expresión polipeptídica de cada uno de los marcadores CA125 y FGF-2 en una muestra del sujeto, en la que dicha muestra es sangre, plasma o suero, antes y después de la administración de dicha terapia en dicho sujeto, en la que una disminución del nivel de expresión de dichos marcadores tras la administración de dicha terapia es indicativa de que dicha terapia es eficaz para tratar o inhibir el cáncer ovárico epitelial.
12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicha terapia es un compuesto de prueba.
13. El procedimiento según la reivindicación 11 o 12, que además comprende detectar la concentración del marcador IL-18 en la muestra.
14. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 en el que dicho nivel de expresión se determina usando un inmunoensayo.
15. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 en el que dicho nivel de expresión se determina usando un ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA).
16. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en el que dicha muestra es suero.

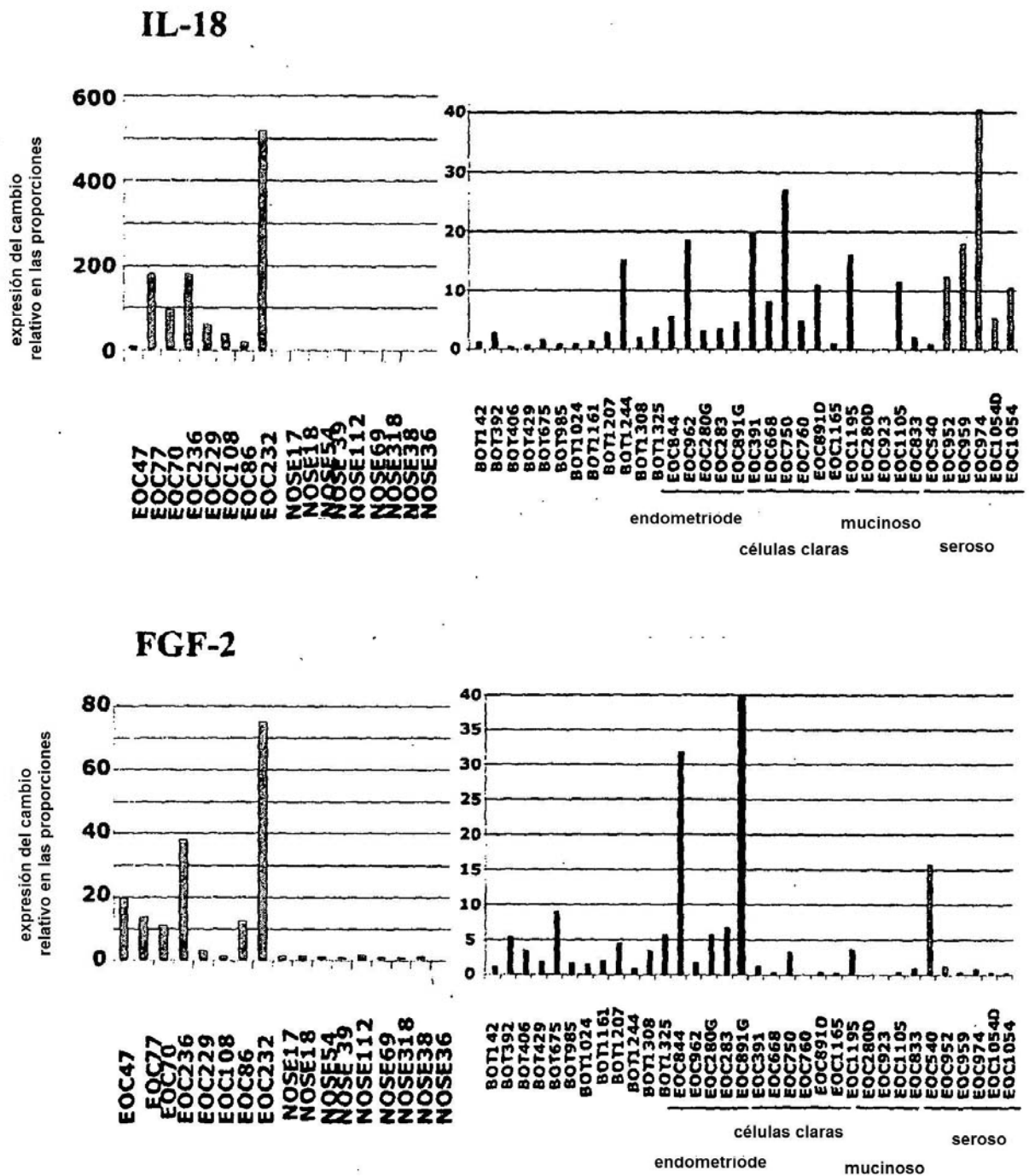


Figura 1a

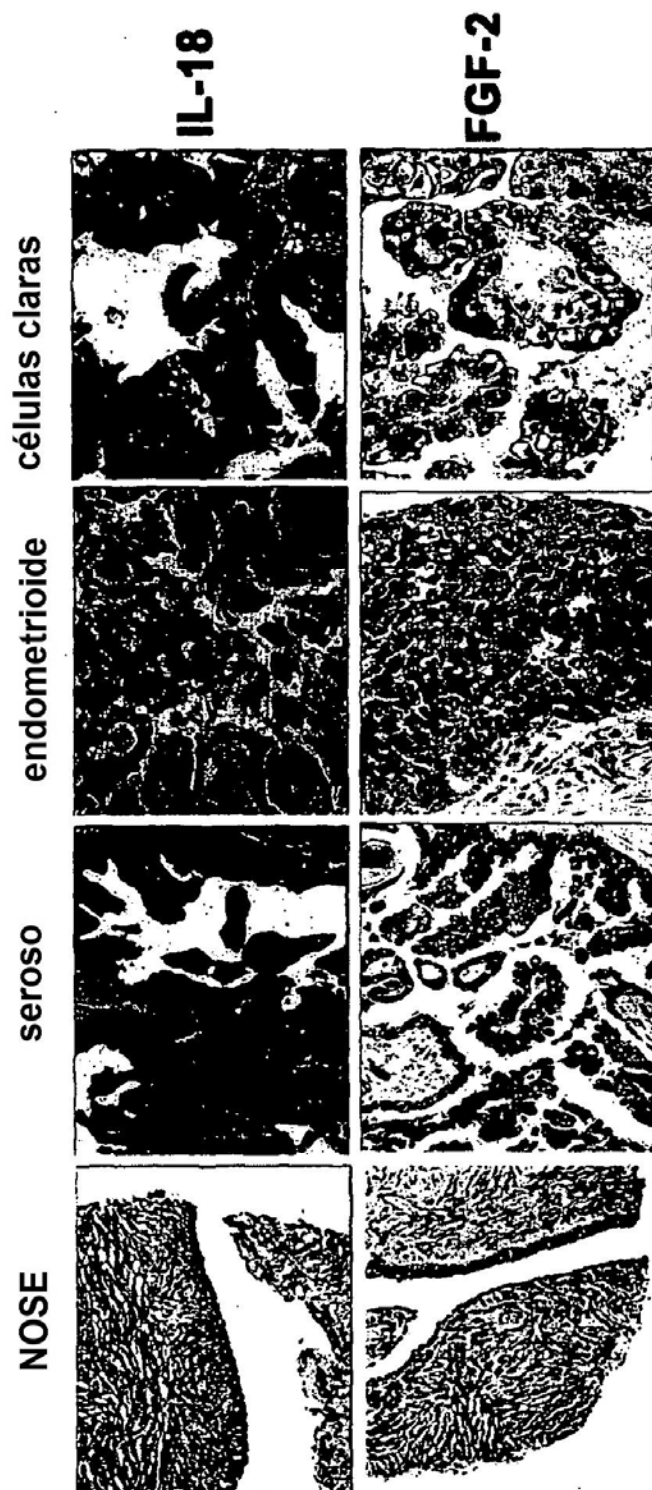


Figura 1b

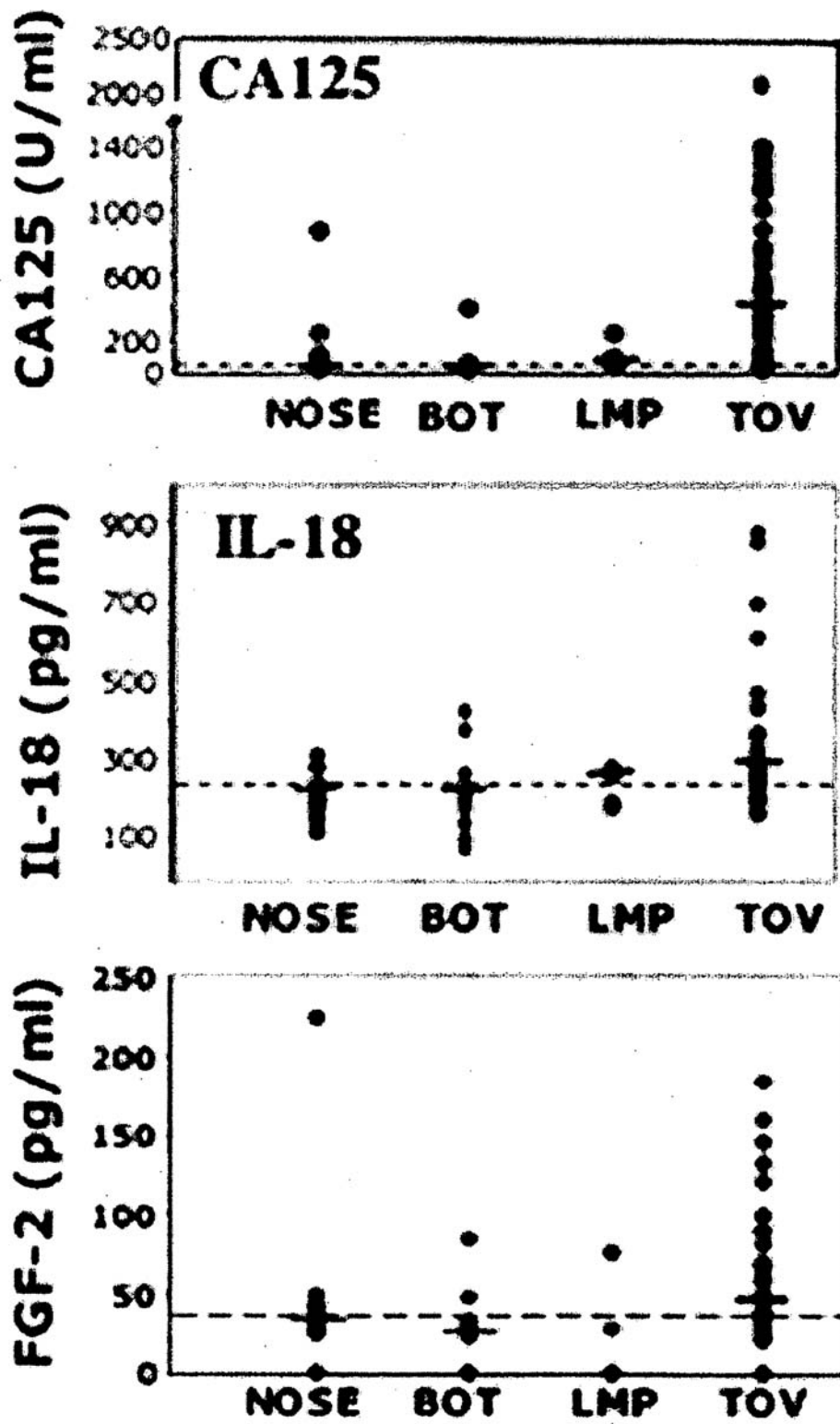


Figura 2

Secuencias de ácido nucleico y polipeptídico de CA125

Secuencia del ácido nucleico (SEC ID N° 1)

```

1 aagcgttgca caattccccc aacctccata catacggcag ctcttctaga cacaggtttt
61 cccaggtcaa atgcggggac cccagccata tctcccaccc tgagaaattt tggagtttca
121 gggagctcag aagctctgca gaggccaccc tctctgaggg gattcttctt agacctccat
181 ccagaggcaa atgttgacct gtccatgctg aaacctcag gccttcctgg gtcattctct
241 cccaccgct ccttgatgac agggagcagg agcactaaag ccacaccaga aatggattca
301 ggactgacag gagccacctt gtcacctaag acatctacag gtgcaatcgt ggtgacagaa
361 catactctgc cctttacttc cccagataag accttgGCCa gtcctacatc ttcggttgTg
421 ggaagaacca cccagtcttt gggggtgatg tctctgctc tccctgagtc aacctctaga
481 ggaatgacac actccgagca aagaaccagc ccatcgctga gtccccaggt caatggaact
541 ccctctagga actacctgac tacaagcatg gtttcaggat tgagttcccc aaggaccagg
601 accagttcca cagaaggaaa ttttaccaaa gaagcatcta catacacact cactgtagag
661 accacaagtg gccagtcac tgagaagtac acagtcccca ctgagacctc aacaactgaa
721 ggtgacagca cagagacccc ctgggacaca agatatattc ctgtaaaaat cacactcca
781 atgaaaacat ttgcagattc aactgcatcc aaggaaaatg cccagtgctc tatgactcca
841 gctgagacca cagttactga ctacatact ccaggaagga caaaccatc atttgggaca
901 ctttattctt ctttccttga cctatcacct aaagggaccc caaattccag aggtgaaaca
961 agcctggaac tgattctatc aacctctgga tatcccttct cctctcctga acctggctct
1021 gcaggacaca gcagaataag taccagtgcg cctttgtcat catctgcttc agttctcgat
1081 aataaaatat cagagaccag catattctca ggcagagtc tcacctcccc tctgtctcct
1141 ggggtgcccg aggccagagc cagcacaatg cccaactcag ctatcccttt ttccatgaca
1201 ctaagcaatg cagaaacaag tgccgaaagg gtcagaagca caatttcctc tctggggact
1261 ccatcaatat ccacaaagca gacagcagag actatcctta ccttccatgc cttcgctgag
1321 accatggata taccagcac ccacatagcc aagactttgg cttcagaatg gttgggaagt
1381 ccaggtaccc ttggtggcac cagcacttca gcgctgacaa ccacatctcc atctaccact
1441 ttagtctcag aggagaccaa caccatcac tccacgagtg gaaaggaaac agaaggaaact
1501 ttgaatacat ctatgactcc acttgagacc tctgtcctg gagaagagtc cgaatgact
1561 gccaccttg tccccactct aggttttaca actcttgaca gcaagatcag aagtccatct
1621 caggtctctt catccacccc aacaagagag ctcagaacca caggcagcac ctctgggagg
1681 cagagttcca gcacagctgc ccacgggagc tctgacatcc tgagggcaac cacttccagc
1741 acctcaaaag catcatcatg gaccagtga agcacagctc agcaatttag tgaaccccag
1801 cacacacagt ggggtggagc aagtcctagc atgaaaacag agagaccccc agcatcaacc
1861 agtgtggcag ccctatcac cacttctgtt ccctcagtgg tctctggctt caccacctg
1921 aagaccagct ccacaaaagg gatttggctt gaagaaacat ctgcagacac actcatcgga
1981 gaatccacag ctggcccaac caccatcagc tttgctgttc ccactgggat ttcaatgaca
2041 ggaggcagca gcaccagggg aagccagggc acaaccacc tactcaccag agccacagca
2101 tcatctgaga catccgcaga tttgactctg gccacgaacg gtgtcccagt ctccgtgtct
2161 ccagcagtga gcaagacggc tgctggctca agtcctccag gagggacaaa gccatcatat
2221 acaatggttt cttctgtcat ccctgagaca tcatctctac agtcctcagc tttcagggaa
2281 ggaaccagcc tgggactgac tccattaaac actagacatc ccttctcttc ccttgaacca
2341 gactctgcag gacacaccaa gataagcacc agcattcctc tgttgtcatc tgcttcagtt
2401 cttgaggata aagtgtcagc gaccagcaca ttctcacacc acaaagccac ctcatctatt
2461 accacagggg ctctgaaat ctcaacaaag acaaagccca gctcagccgt tcttctctcc
2521 atgaccctaa gcaatgcagc aacaagtcct gaaagagtca gaaatgcaac tccccctctg
2581 actcatccat ctccatcagg ggaagagaca gcagggagtg tctcactct cagcacctct
2641 gctgagacta cagactcacc taacatccac ccaactggga cactgacttc agaatcgta
2701 gagagtccta gcaactcag cctcccaagt gtctctggag tcaaaaccac attttcttca
2761 tctactcctt ccactcatct atttactagt ggagaagaaa cagaggaaac ttcgaatcca
2821 tctgtgtctc aacctgagac ttctgtttcc agagtaagga ccaccttggc cagcacctct
2881 gtccctaccc cagtattccc caccatggac acctggccta cacgttcagc tcagttctct
2941 tcatccacc tagtgagtga gctcagagct acgagcagta cctcagttac aaactcaact
3001 ggttcagctc ttcctaaaat atctcacctc actgggacgg caacaatgtc acagaccaat
3061 agagacacgt ttaatgactc tgctgcaccc caaagcaciaa cttggccaga gactagtcoc
3121 agattcaaga cagggttacc ttcagcaaca accactgttt caacctctgc cacttctctc
3181 tctgtactct taatggtctc taaattcact tctccagaa ctagttccat ggaagcaact
3241 tctatcaggg aaccatcaac aacctcctc acaacagaga ccacgaatgg cccaggtctc
3301 atggctgtgg cttctaccaa catcccaatt ggaaagggtc acattactga aggaagattg
3361 gacacaagcc atctgccccat tggaaccaca gcttctctg agacatctat ggattttacc

```

Figura 3A

```

3421 atggccaaag aaagtgtctc aatgtcagta tctccatctc agtccatgga tgctgctggc
3481 tcaagcactc caggaaggac aagccaattc gttgacacat tttctgatga tgtctatcat
3541 ttaacatcca gagaaattac aatacctaga gatggaacaa gctcagctct gactccacaa
3601 atgactgcaa ctccacctcc atctcctgat cctggctctg ctagaagcac ctggcttggc
3661 atcttgtcct catctccttc ttctcctact cccaaagtca caatgagctc cacattttca
3721 actcagagag tcaccacaag catgataatg gacacagttg aaactagtcg gtggaacatg
3781 cccaacttac cttccacgac ttccctgaca ccaagtaata ttccaacaag tggtgccata
3841 ggaaaaagca ccctggttcc cttggacact ccactctccag ccacatcatt ggaggcatca
3901 gaagggggac ttccaaccct cagcacctac cctgaatcaa caaacacacc cagcatccac
3961 ctcggagcac acgctagttc agaaagtcca agcaccatca aacttaccat ggcttcagta
4021 gtaaaacctg gctcttacac acctctcacc ttccctcaa tagagacca cattcatgta
4081 tcaacagcca gaatggctta ctcttctggg tcttcacctg agatgacagc tcctggagag
4141 actaacactg gtagtacctg ggacccacc acctacatca ccactacgga tcctaaggat
4201 acaagttcag ctcagggtctc tacacccacc tcagttagga cactcagaac cacagaaaac
4261 catccaaaga cagagtccgc caccacagct gcttactctg gaagtcctaa aatctcaagt
4321 tcaccaatc tcaccagtcc ggccacaaaa gcatggacca tcacagacac aactgaacac
4381 tccactcaat tacattacac aaaattggca gaaaaatcat ctggatttga gacacatca
4441 gctccaggac ctgtctctgt agtaatccct acctccccta ccattggaag cagcacattg
4501 gaactaactt ctgatgtccc aggggaaccc ctggctcttg ctcccagtga gcagaccaca
4561 atcactctcc ccatggcaac atggctgagt accagtttga cagaggaaat ggcttcaaca
4621 gaccttgata tttcaagtcc aagttcacc atgagtacat ttgctatttt tccacctatg
4681 tccacacctt ctcatgaact ttcaaagtca gaggcagata ccagtgccat tagaaaataca
4741 gattcaacaa cggtggatca gcacctagga atcaggagtt tgggcagaac tggggactta
4801 acaactgttc ctatcacccc actgacaacc acgtggacca gtgtgattga acactcaaca
4861 caagcacagg acacccttct tgcaacgatg agtcctactc acgtgacaca gtactcaaaa
4921 gatcaaacat ctataccagc ctcagcatcc ccttcccata ttactgaagt ctaccctgag
4981 ctcgggacac aaggggagaag ctctctgtag gcaaccactt tttggaacc atctacagac
5041 acactgtcca gagagattga gactggccca acaaacattc aatccactcc acccatggac
5101 aacacaacaa cagggagcag tagtagtgga gtcaccctgg gcatagccca ccttcccata
5161 ggaacatcct ccccagctga gacatccaca aacatggcac tggaaagaag aagttctaca
5221 gccactgtct ctatggctgg gacaattgga ctcttgttta ctagtctcc aggaagaagc
5281 atcagccagt cattaggaag agtttctctt gtccttctg agtcaactac tgaaggagtc
5341 acagattcta gtaagggaag cagcccaagg ctgaacacac agggaaatac agctctctcc
5401 tctctcttg aaccagcta tgcggaagga agccagatga gcacaagcat ccctctaacc
5461 tcatctccta caactcctga tgtggaattc atagggggca gcacattttg gaccaaggag
5521 gtcaccacag ttatgacctc agacatctcc aagtcttcag caaggacaga gtccagctca
5581 gctaccctta tgtccacagc ttggggaagc actgaaaata caggaaaaga aaaactcaga
5641 actgctctta tggatcttcc atctcaact ccatcaatgg aggtgacacc attgatttct
5701 ctcaactctc gtaatgcccc caataccaca gattcacttg acctcagcca tggggtgcac
5761 accagctctg cagggaactt ggccactgac aggtcattga atactggtgt cactagagcc
5821 tccagattgg aaaacggctc tgatacctct tctaagtcct tgtctatggg aaacagcact
5881 cacacttcca tgactgacac agagaagagt gaagtgtctt cttcaatcca tccccgacct
5941 gagacctcag ctcttgagag agagaccact ttgacttcca ctctggaaa cagggccata
6001 agcttaacat tgccttttct atccattcca gtggaagaag tcatttctac aggcataacc
6061 tcaggaccag acatcaactc agcacctatg acacattctc ccatcaccac accaacaatt
6121 gtatggacca gtacaggcac aattgaacag tccactcaac cactacatgc agtttcttca
6181 gaaaaagttt ctgtgcagac acagtcaact ccatatgtca actctgtggc agtgtctgct
6241 tcccctaccc atgagaattc agtctcttct ggaagcagca catctctctc atattcctca
6301 gcctcacttg aatccttgga ttccacaatc agtaggagga atgcaatcac ttctgggcta
6361 tgggacctca ctacatctct cccactaca acttggccaa gtactagttt atctgaggca
6421 ctgtctctag gccattcttg ggtttcaaac ccaagttcaa ctacgactga atttccactc
6481 ttttcagctg catccacatc tgcgtctaag caaagaaatc cagaaacaga gacccatggg
6541 cccagaata cagccgcgag tactttgaac actgatgcat cctcggtcac aggtcttctt
6601 gagactcctg tgggggcaag tatcagctct gaagtccctc ttccaatggc cataacttct
6661 agatcagatg tttctggcct tacatctgag agtactgcta acccgagttt aggcacagcc
6721 tcttcagcag ggaccaaatt aactaggaca atatccctgc ccacttcaga gtctttggtt
6781 tccttttaga tgaacaagga tccatggaca gtgtcaatcc ctttggggtc ccatccaact
6841 actaatagaa aaacaagcat cccagtaaac agcgcaggtc cacctggctt gtccacagta
6901 gcatcagatg taattgacac accttcagat ggggctgaga gtattcccac tgtctccttt
6961 tccccctccc ctgatactga agtgacaact atctcacatt tccagaaaaa gacaactcat
7021 tcatttagaa ccatttcata tctactcat gagttgactt caagagtgac acctattcct
7081 ggggattgga tgagttcagc tatgtctaca aagcccacag gagccagctc ctccattaca

```

Figura 3A (cont.)

```

7141 ctgggagaga gaaggacaat cacctctgct gctccaacca cttcccccat agttctcact
7201 gctagtttca cagagaccag cacagtttca ctggataatg aaactacagt aaaaacctca
7261 gatatccttg acgcacggaa aacaaatgag ctcccctcag atagcagttc ttcttctgat
7321 ctgatcaaca cctccatagc ttcttcaact atggatgtca ctaaaacagc ctccatcagt
7381 cccactagca tctcaggaat gacagcaagt tcctccccat ctctcttctc ttcagataga
7441 ccccggttc ccacatctac aacagagaca aatacagcca cctctccatc tgtttccagt
7501 aacacctatt ctcttgatgg gggctccaat gtgggtggca ctccatccac tttaccaccc
7561 tttacaatca cccaccctgt cgagacaagc tcggccctat tagcctggtc tagaccagta
7621 agaactttca gcaccatggt cagcactgac actgcctcag gagaaaatcc tacctctagc
7681 aattctgtgg tgacttctgt tccagcacca ggtacatggg ccagtgtagg cagtactact
7741 gacttacctg ccatgggctt tctcaagaca agtcctgcag gagaggcaca ctcacttcta
7801 gcatcaacta ttgaaccagc cactgccttc actccccatc tctcagcagc agtggtcagt
7861 ggatccagtg ctacatcaga agccagtctt ctcactacga gtgaaagcaa agccattcat
7921 tcttcaccac agaccccaac tacaccaccc tctggagcaa actgggaaac ttcagctact
7981 cctgagagcc ttttggtagt cactgagact tcagacacaa cacttacctc aaagattttg
8041 gtcacagata ccactctgtt ttcaactgtg tccacgccac cttctaaatt tccaagtacg
8101 gggactctgt ctggagcttc cttccctact ttactcccg acactccagc catccctctc
8161 actgccactg agccaacaag ttcattagct acatcctttg attccacccc actggtgact
8221 atagcttcgg atagtcttgg cacagtccca gagactaccg tgaccatgtc agagacctca
8281 aatgggtgat cactggttct taagacagta agtaaccag ataggagcat ccctggaatc
8341 actatccaaag gagtaacaga aagtccactc catccttctt ccacttcccc ctctaagatt
8401 gttgctccac ggaatacaac ctatgaaggt tcgatcacag tggcactttc tactttgcct
8461 gcgggaacta ctggttcctt tgtattcagt cagagttctg aaaactcaga gacaacggct
8521 ttggtagact catcagctgg gcttgagagg gcatctgtga tgccactaac cacaggaagc
8581 caggggtatg ctagtcttgg aggaatcaga agtgggtcca ctcactcaac ttggaaccaa
8641 acattttctt ctctccctct gacctgaac ccaggtgagg ttacagccat gtctgaaatc
8701 accacgaaca gactgacagc tactcaatca acagcaccca aagggatacc tgtgaagccc
8761 accagtgtg agtcaggcct cctaaccctt gtctctgcct cctcaagccc atcaaaggcc
8821 tttgcctcac tgactacagc tcccccatca acttggggga tccccacgct taccttgaca
8881 tttgagtttt ctgaggtccc aagtttggat actaagtcg cttctttacc aactcctgga
8941 cagtccctga acaccattcc agactcagat gcaagcacag catcttctc actgtccaag
9001 tctccagaaa aaaacccaag ggcaaggatg atgacttcca caaaggccat aagtgaagc
9061 tcatttcaat caacaggtt tactgaaacc cctgagggat ctgcctcccc ttctatggca
9121 gggcatgaac ccagagtccc cacttcagga acaggggacc ctgatatgc ctcagagagc
9181 atgtcttatc cagacccaag caaggcatca tcagctatga catcgacctc tcttgcatca
9241 aaactcacia ctctcttcag cacaggtcaa gcagcaaggt ctggttctag ttctctctcc
9301 ataagcctat ccactgagaa agaaaacaagc ttcttctccc ccactgcac cactccaga
9361 aagacttcac tatttcttgg gccttccatg gcaaggcagc ccaacatatt ggtgcatctt
9421 cagacttcag ctctgacact ttctccaaca tccactctaa atatgtccca ggaggagcct
9481 cctgagttaa cctcaagcca gaccattgca gaagaagagg gaacaacagc tgaaacacag
9541 acgttaacct tcacaccatc tgagacccca acatccttgt tacctgtctc ttctccaca
9601 gaaccacag ccagaagaaa gagttctcca gaaacatggg caagctctat ttcagttcct
9661 gccaagacct ccttggttga aacaactgat ggaacgctag tgaccaccat aaagatgtca
9721 agccaggcag cacaaggaaa ttccacgtgg cctgccccag cagaggagac ggggaccagt
9781 ccagcaggca catccccagg aagcccagaa gtgtctacca ctctcaaat catgagctcc
9841 aaggaacca gcatcagccc agagatcagg tccactgtgc gaaattctcc ttggaagact
9901 ccagaaacaa ctgttcccat ggagaccaca gtggaaccag tcacccttca gtccacagcc
9961 ctaggaagtg gcagcaccag catctctcac ctgcccacag gaaccaatc accaaccaag
10021 tcaccaacag aaaatatgtt ggctacagaa aggtctctcc tctccccatc cccacctgag
10081 tcttggaaca acctttattc tggaactcca ggagggacca ggagtgact ggccacaatg
10141 tctctgtct ccttagagtc accaactgct agaagcatca cagggactag tcagcaaatg
10201 agtcagaac tggtttcaaa gacaactgga atggaattct ctatgtggca tggctctact
10261 ggagggacca caggggacac acatgtctct ctgagcacat cttccaatat ccttgaagac
10321 cctgtaacca gcccaaactc tgtgagctca ttgacagata aatccaaaca taaaaccgag
10381 acatgggtaa gcaccacagc cattccctcc actgtcctga ataataagat aatggcagct
10441 gaacaacaga caagtcgatc tgtggatgag gcttattcat caactagttc ttggtcagat
10501 gagacatctg ggagtgcacat cacccttggg gcatctcctg atgtcacaaa cacattatac
10561 atcacctcca cagcacaaac cacctcacta gtgtctctgc cctctggaga ccaaggcatt
10621 acaagcctca ccaatccctc aggaggaaaa acaagctctg cgctcatctgt cacatctcct
10681 tcaatagggc ttgagactct gagggccaat gtaagtgcag tgaaaagtga cattgcccct
10741 actgctgggc atctatctca gacttcactc cctgcggaag tgagcatcct ggacgtaacc
10801 acagctccta ctccaggtat ctccaccacc atcaccacca tgggaaccaa ctcaatctca

```

Figura 3A (cont.)

```

10861 actaccacac ccaaccaga agtgggtatg agtaccatgg acagcaccac gccacagag
10921 aggcgcacaa cttctacaga acacccttcc acctggctct ccacagctgc atcagattcc
10981 tggactgtca cagacatgac ttcaaacttg aaagttgcaa gatctcctgg aacaatttcc
11041 acaatgcata caacttcatt cttagcctca agcactgaat tagactccat gtctactccc
11101 catggccgta taactgtcat tgggaaccagc ctgggtcactc catcctctga tgcctcagct
11161 gtaaagacag agaccagtac aagtgaagaa acattgagtc cttcagacac aactgcatct
11221 actcccatct caactttttc tcgtgtccag aggatgagca tctcagttcc tgacatttta
11281 agtacaagtt ggactcccag tagtacagaa gcagaagatg tgcctgtttc aatggtttct
11341 acagatcatg ctagtacaaa gactgaccca aatacgcctc tgtccacttt tctgtttgat
11401 tctctgtcca ctcttgactg ggacactggg agatctctgt catcagccac agccactacc
11461 tcagctcctc agggggccac aactcccag gaactcactt tggaaacat gatcagccca
11521 gctacctcac agttggcctt ctctataggg cacattacaa gtgcagtcac accagctgca
11581 atggcaagga gctctggagt tactttttca agaccagatc ccacaagcaa aaaggcagag
11641 cagacttcca ctcagcttcc caccaccact tctgcacatc cagggcaggt gccagatca
11701 gcagcaacaa ctctggatgt gatccacac acagcaaaaa ctccagatgc aacttttcag
11761 agacttgccc ttcttgatcc accacaggag gcaagagcta catctgactc ctggaatgag
11821 aaagaaaaat caaccccaag tgcaccttgg atcactgaga tgatgaattc tgtctcagaa
11881 gataccatca aggaggttac cagctcctcc agtgtattaa aggaccctga atacgctgga
11941 cataaacttg gaatctggga cgacttcac cccaagtttg gaaaagcagc ccatatgaga
12001 gagttgcccc ttcttgatcc accacaggag aaagagycaa ttcacccttc tacaacaca
12061 gtagagacca caggtgggtt cacaagttcc gaacatgctt ctcattccac tatccagcc
12121 cactcagcgt catccaaact cacatctcca gtgggtacaa cctccaccag ggaacaagca
12181 atagtttcta tgtcaacaac cacatggcca gagtctacaa gggctagaac agagccta
12241 tccttcttga ctattgaact gagggacgtc agcccttaca tggacaccac ctaaccaca
12301 caaacaagta ttatctcttc cccaggttcc actgcatca ccaaggggcc tagaacagaa
12361 attacctcct ctaagagaat atccagctca ttccttgccc agtctatgag gtcgtcagac
12421 agccctcag aagccatcac caggtctgtt aactttcctg ccatgacaga atctggagga
12481 atgactcttg ctatgcaaac aagtcacact ggcgtacat cactaagtgc acctactttg
12541 gatacatcag ccacagcctc ctggacaggg actccactgg ctacgactca gagatttaca
12601 tactcagaga agaccactct ctttagcaaa ggtcctgagg atacatcaca gccaaagcct
12661 cctctgttgg aagaaaccag ctcttcctct tccctgttac ctatccatgc tacaacctcg
12721 ccttccaata tttgttgac atcacaaggg cacagtccct cctctactcc acctgtgacc
12781 tcagttttct tgtctgagac ctctggcctg gggaagacca cagacatgtc gaggataagc
12841 ttggaacctg gcacaagttt acctcccaat ttgagcagta cagcaggtga ggcgttatcc
12901 acttatgaag cctccagaga tacaaggca attcatcatt ctgcagacac agcagtgacg
12961 aatatggagg caaccagttc tgaatattct cctatcccag gccatacaaa gccatccaaa
13021 gccacatctc cattggttac ctcccacatc atgggggaca tcacttcttc cacatcagta
13081 tttggctcct ccgagaccac agagattgag acagtgtcct ctgtgaacca gggacttcag
13141 gagagaagca catcccaggt ggccagctct gctacagaga caagcactgt cattacccat
13201 gtgtctagtg gtgatgttac tactcatgtc accaagacac aagccacttt ctctagcgga
13261 acatccatct caagccctca tcagtttata acttctacca acacatttac agatgtgagc
13321 accaaccctc ccacctctct gataatgaca gaatcttcag gagtgaacct caccaccaa
13381 acaggtccta ctggagctgc aacacaggtt ccatactctt tggacacatc aacctgcct
13441 tacttgacag agactccatt agctgtgact ccagatttta tgcaatcaga gaagaccact
13501 ctcataagca aaggtcccaa ggatgtgacc tggacaagcc ctccctctgt ggcagaaacc
13561 agctatccct cttccctgac acctttcttg gtcacaacca tacctcctgc cacttccagc
13621 ttacaaggcc aacatacatc ctctcctgtt tctgcatctt cagttcttac ctctggactg
13681 gtgaagacca cagatatgtt gaacacaagc atggaacctg tgaccaattc acctcaaat
13741 ttgaacaatc catcaaatga gatactggcc actttggcag ccaccacaga tatagagact
13801 attcatcctt ccataaacia agcagtgacc aatatgggga ctgccagttc agcacatgta
13861 ctgcattcca ctctcccagt cagctcagaa ccactctacg ccacatctcc aatggttcct
13921 gcctccagca tgggggacgc tcttgcttct atatcaatac ctggttctga gaccacagac
13981 attgaggag agccaacatc ctccctgact gctggacgaa aagagaacag caccctccag
14041 gagatgaact caactacaga gtcaaacatc atcctctcca atgtgtctgt gggggctatt
14101 actgaagcca caaaaatgga agtcccctct tttgatgcaa cattcatacc aactcctgct
14161 cagtcaacaa agttcccaga tattttctca gtagccagca gtagactttc aaactctcct
14221 ccatgacaa tatctaccca catgaccacc acccagacag ggtcttctgg agctacatca
14281 aagattccac ttgccttaga cacatcaacc ttggaacctt cagcagggac tccatcagtg
14341 gtgactgagg ggtttgcca ctcaaaaata accactgcaa tgaacaatga tgtcaaggac
14401 gtgtcacaga caaacctccc ctttcaggat gaagccagct ctccctcttc tcaagacct
14461 gtccttgtca caaccttacc ttcttctgtt gctttcacac cgcaatggca cagtacctcc
14521 tctcctgttt ctatgtctc agttcttact tcttctactg taaagaccgc agggcaagtg
14581 gatacaagct tagaaacagt gaccagttca cctcaaagta tgagcaacac tttggatgac
14641 atatcggtca cttcagcagc caccacagat atagagacaa cgcactcttc cataaacaca

```

Figura 3A (cont.)

```

14701 gtagttacca atgtggggac caccggttca gcatttgaat cacattctac tgtctcagct
14761 taccagagac catctaaagt cacatctcca aatgttacca cctccaccat ggaagacacc
14821 acaatttccc gatcaatacc taaatcctct aagactacaa gaactgagac tgagacaact
14881 tcctccctga ctctaaact gagggagacc agcatctccc aggagatcac ctcgccaca
14941 gagacaagca ctgttcctta caaagagctc actggtgcc aaccaggagt atccaggaca
15001 gatgtcactt cctctagcag tacatccttc cctggccctg atcagtcac agtgtcacta
15061 gacatctcca cagaaaccaa caccaggctg tctaccctcc caataatgac agaattctgca
15121 gaaataacca tcaccaccca aacaggctct catggggcta catcacagga tacttttacc
15181 atggacccat caaatacaac ccccaggca gggatccact cagctatgac tcatggattt
15241 tcacaattgg atgtgaccac tcttatgagc agaattccac aggatgtatc atggacaagt
15301 cctccctctg tggataaaaac cagctccccc tcttccttcc tgtcctcacc tgcaatgacc
15361 acaccttccc tgatttcttc taccttacca gaggataagc tctcctctcc tatgacttca
15421 cttctcacct ctggcctagt gaagattaca gacatattac gtacacgctt ggaacctgtg
15481 accagctcac ttccaaattt cagcagcacc tcagataaga tactggccac ttctaaagac
15541 agtaaagaca caaaggaaat ttttccttct ataaacacag aagagaccaa tgtgaaagcc
15601 aacaactctg gacatgaatc ccattccctt gcaactggtg actcagagac acccaaagcc
15661 acaactcaaa tggttatcac caccactgtg ggagatccag ctcttccac atcaatgcca
15721 gtgcatggtt cctctgagac tacaacatt aagagagagc caacatattt cttgactcct
15781 agactgagag agaccagtac ctctcaggag tccagcttcc ccacggacac aagttttcta
15841 ctttccaaag tcccactgg tactattact gaggtctcca gtacaggggt caactcttct
15901 agcaaaattt ccaccccaga ccatgataag tccacagtgc cacctgacac cttcacagga
15961 gagatcccca gggctcttcc ctctcttatt aagacaaaat ctgcagaaat gacgatcacc
16021 acccaagcaa gtctcctga gtctgcctcg cacagtaccc ttcccttggg cacatcaacc
16081 acactttccc agggaggagc tcattcaact gtgactcagg gattcccata ctcagagggtg
16141 accactctca tgggcatggg tcttgggaat gtgtcatgga tgacaactcc cctgtggaa
16201 gaaaccagct ctgtgtcttc cctgatgtct tcacctgcca tgacatcccc ttctcctgtt
16261 tcctccacat caccacagag catccctccc tctcctcttc ctgtgactgc acttccctact
16321 tctgttctgg tgacaaccac agatgtgttg ggcacaacaa gccagagtc tgtaaccagt
16381 tcacctccaa atttgagcag catcactcat gagagaccgg ccacttaca agacactgca
16441 cacacagaag ccgcatgca tcattccaca aacaccgagc tgaccaatgt agggacttcc
16501 gggctctggac ataaatcaca atcctctgtc ctagctgact cagagacatc gaaagccaca
16561 cctctgatga gtaccacctc caccctgggg gacacaagtg ttccacatc aactccta
16621 atctctcaga ctaaccaaat tcaaacagag ccaacagcat ccctgagccc tagactgagg
16681 gagagcagca cgtctgagaa gaccagctca acaacagaga caaatactgc cttttcttat
16741 gtgcccacag gtgctattac tcaggcctcc agaacagaaa tctcctctag cagaacatcc
16801 atctcagacc ttgatcggcc cacaatagca cccgacatct ccacaggaat gatcaccagg
16861 ctcttcacct ccccatcat gacaaaatct gcagaaatga ccgtcaccac tcaaacaact
16921 actcctgggg ctacatcaca gggatcctt ccttgggaca catcaaccac acttttccag
16981 ggagggactc attcaaccgt gtctcaggga ttccacact cagagataac cactcttcgg
17041 agcagaaccc ctggagatgt gtcagtgtatg acaactcccc ctgtggaaga aaccagctct
17101 gggttttccc tgatgtcacc ttccatgaca tccccttctc ctgtttcttc cacatcacca
17161 gagagcatcc cctcctctcc tctccctgtg actgacttcc ttacttctgt tctggtgaca
17221 accaccaatg tattgggcac aacaagccca gagaccgtaa cgagtccacc tccaaattta
17281 agcagcccca cacaggagag actgaccact tacaagaca ctgcgcacac agaagccatg
17341 catgcttcca tgcatacaaa cactgcagtg gccaacgtcg ggacctccat ttctggacat
17401 gaatcacaaat cttctgtccc agctgattca cacacatcca aagccacatc tccaatgggt
17461 atcaccttcg ccatggggga tacaagtgtt tctacatcaa ctctgcctt ctttgagact
17521 agaattcaga ctgaatcaac atcctctttg attcctggat taagggacac caggacgtct
17581 gaggagatca acactgtgac agagaccagc actgtccttt cagaagtgc cactactact
17641 actactgagg tctccaggac agaagttatc acttccagca gaacaacat ctagggcct
17701 gatcattcca aatgtcacc ctacatctcc acagaaacca tcaccaggct ctccactttt
17761 ccttttghtaa caggatccac agaaatggcc atcaccaacc aaacaggctc tatagggact
17821 atctcacagg ctacccttac cctggacaca tcaagcacag cttcctggga agggactcac
17881 tcacctgtga ctcagagatt tccacactca gaggagacca ctactatgag cagaagtact
17941 aagggcgtgt catggcaaag cctcctctct gtggaagaaa ccagttctcc ttcttcccca
18001 gtgcctttac ctgcaataac ctcacattca tctctttatt ccgcagtatc aggaagttagc
18061 cccacttctg ctctccctgt gacttccctt ctcacctctg gcaggaggaa gaccatagac
18121 atgttggaca cacactcaga acttgtgacc agctccttac caagtgaag tagcttctca
18181 ggtgagatac tcacttctga agcctccaca aatacagaga caattcactt ttcagagaa
18241 acagcagaaa ccaatatggg gaccaccaat tctatgcata aactacattc ctctgtctca

```

Figura 3A (cont.)

```

18301 atccactccc agccatccgg acacacacct ccaaagggtta ctggatctat gatggaggac
18361 gctattgttt ccacatcaac acctggttct cctgagacta aaaatgttga cagagactca
18421 acatcccctc tgactcctga actgaaagag gacagcaccg ccctggtgat gaactcaact
18481 acagagtcaa acactgtttt ctccagtgtg tccctggatg ctgctactga ggtctccagg
18541 gcagaagtca cctactatga tctacattc atgccagctt ctgctcagtc aacaaagtcc
18601 ccagacattt cacctgaagc cagcagcagt cattctaact ctctccctt gacaatatct
18661 acacacaaga ccatcgccac acaaacaggt ccttctgggg tgacatctct tggccaactg
18721 acctgggaca catcaacct agccacctca gcaggaactc catcagccag aactcaggat
18781 tttgtagatt cagaaacaac cagtgtcatg aacaatgatc tcaatgatgt gttgaagaca
18841 agccctttct ctgcagaaga agccaactct ctctcttctc aggcacctct ccttgtgaca
18901 acctcacctt ctctgtaac ttccacattg caagagcaca gtacctctc tcttgttctt
18961 gtgacctcag taccaccccc tacactggcg aagatcacag acatggacac aaacttagaa
19021 cctgtgactc gttcacctca aaatttaagg aacaccttgg ccacttcaga agccaccaca
19081 gatacacaca caatgcatcc ttctataaac acagcaatgg ccaatgtggg gaccaccagt
19141 tccctcaaatg aattctattt tactgtctca cctgactcag acccatataa agccacatcc
19201 gcagtagtta tcacttcac ctcgggggac tcaatagttt ccacatcaat gcctagatcc
19261 tctgcgatga aaaagattga gtctgagaca actttctccc tgatatttag actgaggagg
19321 actagcacct cccagaaaat tggctcatcc tcagacacaa gcacggtctt tgacaaagca
19381 ttactgtctg ctactactga ggtctccaga acagaactca cctcctctag cagaacatcc
19441 atccaaggca ctgaaaagcc cacaatgtca ccgacacct ccacaagatc tgtcaccagt
19501 ctttctactt ttgctggcct gacaaaatcc gaagaaagga ccattggcac ccaaacaggt
19561 cctcataggg cgacatcaca gggtaacctt acctgggaca catcaatcac aacctcacag
19621 gcagggaccc actcagctat gactcatgga ttttcacaat tagatttgtc cactcttacg
19681 agtagagttc ctgagtacat atcagggaca agcccacct ctgtggaaaa aaccagctct
19741 tcctcttccc ttctgtcttt accagcaata acctaccgt cccctgtacc tactacatta
19801 ccagaaagta ggccgtcttc tctgttcat ctgacttcac tccccacctc tggcctagtg
19861 aagaccacag atatgtctgg atctgtggcc agtttacctc caaacttggg cagcacctca
19921 cataagatac cgactacttc agaagacatt aaagatacag agaaaatgta tccttcacac
19981 aacatagcag taaccaatgt ggggaccacc acttctgaaa aggaatctta ttcgtctgtc
20041 ccagcctact cagaaccacc caaagtcacc tctccaatgg ttacctctt caacataagg
20101 gacaccattg tttccacatc catgcctggc tctctgaga ttacaaggat tgagatggag
20161 tcaacattct ccgtggctca tgggtgaag ggaaccagca cctcccagga ccccatcgta
20221 tccacagaga aaagtgtctg ccttcacaag ttgaccactg gtgctactga gacctctagg
20281 acagaagttg cctctctag aagaacatcc attccaggcc ctgatcattc cacagagtca
20341 ccagacatct ccactgaagt gatccccagc ctgcctatct cccttggcat tacagaatct
20401 tcaaatatga ccatcatcac tcgaacaggt cctcctctg gctctacatc acagggcaca
20461 tttaccttgg acacaccaac tacatcctcc agggcaggaa cacactcgat ggcgactcag
20521 gaatttccac actcagaaat gaccactgtc atgaacaagg acctgagat tctatcatgg
20581 acaatccctc cttctataga gaaaaccagc ttctcctctt cctgatgcc ttccacagcc
20641 atgacttcac ctctgtttc ctcaacatta ccaaagacca ttcacaccac tccttctcct
20701 atgacctcac tgctcaccct tagcctagt atgaccacag acacattggg cacaagccca
20761 gaacctacaa ccagttcacc tccaaatttg agcagtacct cacatgtgat actgacaaca
20821 gatgaagaca ccacagctat agaagccatg catccttcca caagcacagc agcgactaat
20881 gtggaaacca cctgttctgg acatgggtca caatcctctg tcctaactga ctcagaaaaa
20941 accaaggcca cagctccaat ggataccacc tccaccatgg ggcatacaac tgtttccaca
21001 tcaatgtctg tttcctctga gactacaaaa attaagagag agtcaacata ttccttgact
21061 cctggactga gagagaccag catttcccaa aatgccagct tttccactga cacaagtatt
21121 gttctttcag aagtccccac tggactact gctgaggtct ccaggacaga agtcacctcc
21181 tctggtagaa catccatccc tggcccttct cagtccacag ttttgccaga aatatccaca
21241 agaacaatga caaggtctt tgccctgccc accatgacag aatcagcaga aatgaccatc
21301 cccactcaaa caggtccttc tgggtctacc tcacaggata cccttacctt ggacacatcc
21361 acccaaaagt cccaggcaaa gactcattca actttgactc agagatttcc acactcagag
21421 atgaccactc tcatgagcag aggtccttga gatattgcat ggcaaagtc tccctctctg
21481 gaaaatccca gctctctccc ttccctgtgt tctttacctg ccacaacctc acctcctccc
21541 atttctccca cattaccagt gactatctcc tctctctctc ttctgtgtac ttcacttctc
21601 acctctagcc cggtaacgac cacagacatg ttacacacaa gcccagaact tgtaaccagt
21661 tcacctccaa agctgagcca cacttcagat gagagactga ccaactggca ggacaccaca
21721 aatacagaag ctgtgcatcc ttccacaaac acagcagcgt ccaatgtgga gattccagc
21781 tttggacatg aatccccctc ctctgcctta gctgactcag agacatccaa agccacatca
21841 ccaatgttta ttacctccac ccaggaggat acaactgttg ccatatcaac ccctcacttc
21901 ttggagacta gcagaattca gaaagagtca atttctccc tgagccctaa attgaggagg
21961 acaggcagtt ctgtggagac aagctcagcc atagagacaa gtgtgtctct tctgaagtg
22021 tccattgggt ctactactga gatctccagg acagaagtca cctcctctag cagaacatcc
22081 atctctggtt ctgctgagtc cacaatgttg ccagaaatat ccaccacaag aaaaatcatt

```

Figura 3A (cont.)

```

22141 aagttcccta cttcccccat cctggcagaa tcacagaaa tgaccatcaa gacccaaaca
22201 agtcctcctg ggtctacatc agagagtacc ttacatttag acacatcaac cactcctcc
22261 ttggtaataa cccattcgac tatgactcag agattgccac actcagagat aaccactctt
22321 gtgagtagag gtgctgggga tgtgccacgg ccagctctc tccctgtgga agaaacaagc
22381 cctccatctt cccagctgtc tttatctgcc atgatctcac cttctcctgt ttctccaca
22441 ttaccagcaa gtagccactc ctctctgtct tctgtgactt cacctctcac accaggccaa
22501 gtgaagacta ctgaggtgtt ggacgcaagt gcagaacctg aaaccagttc acctccaagt
22561 ttgagcagca cctcagttga aatactggcc acctctgaag tcaccacaga tacggagaaa
22621 attcatcctt tcccaaacac ggcagtaacc aaagtggaa cttccagttc tggacatgaa
22681 tcccccttct ctgtcctacc tgactcagag acaaccaaag ccacatcggc aatgggtacc
22741 atctccatta tgggggatac aagtgtttct acattaactc ctgccttatac taacactagg
22801 aaaattcagt cagagccagc ttctcactg accaccagat tgagggagac cagcacctct
22861 gaagagacca gcttagccac agaagcaaac actgttcttt cttaaagtgtc ctctgtgct
22921 actactgagg tctccaggac agaagccatc tcttttagca gaacatccat gtcaggccct
22981 gaggcagtcca caatgtcaca agacatctcc ataggaacca tccccaggat ttctgcctcc
23041 tctgtcctga cagaatctgc aaaaatgacc atcacaaccc aaacaggtcc ttctggagtct
23101 acactagaaa gtacccttaa tttgaacaca gcaaccacac cctctgggtc ggaacatgaa
23161 tctatagtaa ttcagggatt tccacacca gagatgacca cttccatggg cagaggtcct
23221 ggaggtgtgt catggcctag ccctcccttt gtgaaagaaa ccagccctcc atcctccccg
23281 ctgtctttac ctgccgtgac ctacctcat cctgtttcca ccacattcct agcacatatc
23341 cccccctc ccttctctgt gacttcaact ctacctctg gccggcgagc aaccacagat
23401 atcttgggta caagcacaga acctggaacc agttcatctt caagtttgag caccacctcc
23461 catgagagac tgaccactta caaagacact gcacatacag aagccgtgca tccttcaca
23521 aacacaggag ggaccaatgt ggcaaccacc agctctggat ataatcaca gtctctgtc
23581 ctactgact catctccaat gtgtaccacc tccaccatgg gggatacaga tgttctcaca
23641 tcaactcctg ccttcttga gactaggagg attcagacag agctagcttc tctccagacc
23701 cctggattga gggagtccag tggctctgaa gggaccagct caggcaccaa gatgagcact
23761 gtctctcta aagtgccac tgggtctact actgagatct ccaaggaaga cgtcacctcc
23821 catccagtc ccgtcactc cacaatatca ccagacatct ccacaagaag cgtcagctgg
23881 ttctctacat cccctgtcat gacagaatca gcagaaataa ccatgaacac ccatacaagt
23941 cctttagggg ccacaacaca aggcaccagt actttggcca cgtcaagcac aacctcttg
24001 acaatgacac actcaactat atctcaagga tttcacact cacagatgag cactcttatg
24061 aggaggggtc ctgaggtgt atcatggatg agccctcccc ttctggaaaa aactagacct
24121 tcttttctc tgatgtcttc accagccaca acttcaactt ctctgtttc ctccatatta
24181 ccagagagca tctcttctc tctcttctc gtgacttca tctcacgtc tggcttggca
24241 aaaactacag atatgttgca caaagctca gaacctgtaa ccaactcacc tgcaaatgt
24301 agcagcacct cagttgaaat actggccacc tctgaagtca ccacagatac agaaaaact
24361 catccttctt caaacagaa agtgaccgat gtggggacct ccagtctctg ccatgaatcc
24421 acttctttg tcttagctga ctacagaca tccaaagtca catctccaat ggttattacc
24481 tccaccatgg aggatacag tgtctccaca tcaactcctg gctttttga gactagcaga
24541 attcagacag aaccaacatc ctccctgacc cttggactga gaaagaccag cagctctgag
24601 gggaccagct tagccacaga gatgagcact gtcttctctg gactgcccac tgggtccact
24661 gctgaagtct ccaggacaga agtcacctcc tctagcagaa catccatctc aggtcttctg
24721 cagctcacag tgtcaccaga gacttccaca gaaacctca ccagactccc tacctccagc
24781 ataatgacag aatcagcaga aatgatgatc aagacacaaa cagatcctcc tgggtctaca
24841 ccagagagta ctcatactgt ggacatatca acaacacca actgggtaga aacctctcg
24901 actgtgactc agagattttc aactcagag atgaccactc ttgtgagcag aagccctggt
24961 gatattgtat ggcctagtca atctctgtg gaagaaacca gctctgcctc ttccctgctg
25021 tctctgcctg ccacgacctc accttctcct gtttctctc cattagtaga ggttttctc
25081 tccgcttctc ttctgtgac ttcttctc accctggcc tggtgataac cacagacagg
25141 atgggcataa gcagagaacc tggaaaccagt tccacttcaa atttgagcag cacctcccat
25201 gagagactga ccactttgga agacactgta gatacagaag acatgcagcc ttccacacac
25261 acagcagtga ccaacgtgag gacctccatt tctggacatg aatcacaatc ttctgtccta
25321 tctgactcag agacaccaa agccacatct ccaatgggta ccactacac catgggggaa
25381 acgagtgttt ccatatccac ttctgacttc tttgagacca gcagaattca gatagacca
25441 acatcctccc tgacttctgg attgaggag accagcagct ctgagaggat cagctcagcc
25501 acagagggaa gcaactgtct ttctgaagtg cccagtgtgt ctaccactga ggtctccagg
25561 acagaagtga tatctctag ggaacatcc atgtcaggc ctgatcagtt caccatatca
25621 ccagacatct ctactgaagc gatcaccagg ctttctactt cccccattat gacagaatca
25681 gcagaaagtg ccatcactat tgagacaggt tctctgggg ctacatcaga gggtaacctc
25741 accttggaac cctcaacaac aaccttttgg tcagggaccc actcaactgc atctccagga
25801 ttttcacact cagagatgac cactcttatg agtagaactc ctggagatgt gccatggccg
25861 agccttccct ctgtggaaga agccagctct gtcttctcct cactgtcttc acctgccatg
25921 acctcaactt ctttttctc cgcattacca gagagcatct cctcctctcc tcatctgtg
25981 actgcacttc tcaccttgg cccagtgaag accacagaca tgttgcgcac aagctcagaa

```

Figura 3A (cont.)

```

26041 cctgaaacca gttcacctcc aaatttgagc agcacctcag ctgaaatatt agccacgtct
26101 gaagtcacca aagatagaga gaaaattcat cctcctcaa acacacctgt agtgacaaca
26161 gggactgtga ttataaaca tctatcccct tcctctgttt tggctgactt agtgacaaca
26221 aaaccacat ctccaatggc taccacctcc actctgggga atacaagtgt ttccacatca
26281 actcctgcct tcccagaaac tatgatgaca cagccaactt cctccctgac ttctggatta
26341 agggagatca gtacctctca agagaccagc tcagcaacag agagaagtgc ttctctttct
26401 ggaatgcccc ctggtgctac tactaaggtc tccagaacag aagccctctc cttaggcaga
26461 acatccaccc cagggtcctgc tcaatccaca atatcaccag aaatctccac ggaaaccatc
26521 actagaatth ctactcccct caccacgaca ggatcagcag aaatgaccat ccccccaaa
26581 acaggtcatt ctggggcctc ctcacaaggt acctttacct tggacacatc aagcagagcc
26641 tccctggccag gaactcactc agctgcaact cacagatctc cactcagg gatgaccact
26701 cctatgagca gaggtcctga ggatgtgtca tggccaagcc gccatcagtt ggaaaaaact
26761 agccctccat cttccctggt gtctttatct gcagttaact cactctcgcc actttattcc
26821 acaccatctg agagttagcca ctcatctcct ctccgggtga cttctctttt caccctgtct
26881 tccctggccag ccacagacat gttggacaca agcttggaac ctgtgaccac ttcacctccc
26941 agtatgaata tcacctcaga tgagagtctg gccacttcta aagccaccat ggagacagag
27001 gcaattcagc ttccagaaaa cacagctgtg actcagatgg gcaccatcag cgctagacaa
27061 gaattctatt cctcttatcc aggcctccca gagccatcca aagtgcacatc tccagtggct
27121 tccctggccag ccataaaaga cattgtttct acaaccatac ctgcttctct tgagataaca
27181 agaattgaga tggagtcaac atccaccctg accccacac caaggagagc cagcacctcc
27241 caggagatcc actcagccac aaagccaagc actgttctct acaaggcact cactagtgc
27301 acgattgagg actccatgac acaagtcatg tcctctagca gaggacctag cctgtatcag
27361 tccacaatgt cacaagacat atccagtga ggtatcaca ggctctctac tccccctc
27421 aaggtcagaat ctacagaat gaccttacc acccaaacag gttctctctg ggtacatca
27481 aggggtaccc ttaccttgga cacttcaaca acttttatgt cagggacca ctcaactgca
27541 tctcaaggat ttccacactc acagatgacc gctcttatga gtagaactcc tggagatgtg
27601 ccatggctaa gccatccctc tgtggaagaa gccagctctg cctctttctc actgtcttca
27661 cctgtcatga cctcatcttc tcccgtttct tccacattac cagacagcat cactctctct
27721 tctgttctct tgacatcact tctcacctca gggctggtga agaccacaga gctgttgggc
27781 acaagctcag aacctgaaac cagttcaccc ccaaatttga gcagcacctc agctgaaata
27841 ctggccacca ctgaagtcac tacagataca gagaaactgg agatgacca tgtggttaac
27901 atgtgtgcca cctgtcctct tccctcctct gtcctagtct actcagtgc aacaaggcc
27961 acatcttcaa tgggtatcac ctaccccaca ggagatacaa atgttctcac atcaaccctc
28021 gccttctctg acaccagtag gattcaaaaca aagtcaaagc tctcactgac tctgtggttg
28081 atggagacca gcactctctga agagaccagc tctgcccagc aaaaaagcac tctccttct
28141 atgtgtgcca ctggtgctac tctgtaggtc tccaggacag aagccatctc ttctagcaga
28201 acatccatcc caggccctgc tcaatccaca atgtcatcag acacctccat ggaaaccatc
28261 actagaatth ctacccccct cacaaggaaa gaatcaacag acatggccat ccccccaaa
28321 acaggtcctt ctggggctac ctgcgagggt acctttacct tggactcatc aagcacagcc
28381 tccctggccag gaactcactc agctacaact cagagatttc cacagtcatc ggtgacaact
28441 cctatgagca gaggtcctga ggatgtgtca tggccaagcc cgctgtctgt ggaaaaaac
28501 agccctccat cttccctggt atcttcatct tcagttaact cactctcgcc actttattcc
28561 acaccatctg ggagttagcca ctctctctct gtcctgttca cttctctttt cactctatc
28621 atgtgaagg ccacagacat gttggatgca agtttggaac ctgagaccac ttcagctccc
28681 aatatgaata tcacctcaga tgagagtctg gccacttcta aagccaccac ggagacagag
28741 gcaattcacg tttttgaaaa tacagcagcg tcccatgtgg aaaccaccag tgctacagag
28801 gaactctatt cctcttcccc aggtctctca gagccaacaa aagtgtatc tccagtggct
28861 acctcttccc ctataagaga caacatggtt tccacaacaa tgcctggctc ctctggcatt
28921 acaaggattg agatagagtc aatgtcatct ctgaccctg gactgaggga gaccagaacc
28981 tcccaggaca tcacctcatc cacagagaca agcactgtcc ttacaagat gtcctctggt
29041 gccactcctg aggtctccag gacagaagtt atgcccctca gcagaacatc cattctgggc
29101 actgctcagt ccacaatgtc actagacatc tccgatgaag ttgtcaccag gctgtctacc
29161 tctcccatca tgacagaatc tgcagaaata accatcacca cccaaacagg ttattctctg
29221 gctacatccc aggttaccct tcccttgggc acctcaatga cctttttgtc agggaccac
29281 tcaactatgt ctcaaggact ttcacactca gagatgacca atcttatgag cagggtcctt
29341 gaaagtctgt catggacgag cctcgtcttt gtggaacaa ctatgctctc ctctctctg
29401 acatcattac ctctcagcac ctcaatttct cctgtgtcct ccacattact agacagttagc
29461 cctcctctct ctcttctgt gacttcaact atcctcccag gcctggtgaa gactacagaa
29521 gtgttgata caagctcaga gcctaaaacc agttcatctc caaatttgag cagcacctca
29581 gttgaaatac cggccacctc tgaaatcatg acagatacag agaaaattca tctctctca
29641 aacacagcgg tggccaaagt gagaccctcc agttctgttc atgaattctc tctctgtc
29701 ctactgtgact cagaacaac cataaccata ccttcaatgg gtatcacctc cgctgtggac
29761 gataccactg ttttcacatc aaatcctgcc ttctctgaga ctaggaggat tccgacagag
29821 ccaacattct cattgactcc tggattcagg gagactagca cctctgaaga gaccactca
29881 atcacagaaa caagtgcagt cctttatgga gtgcccacta gtgctactac tgaagtctcc

```

Figura 3A (cont.)

```

33901 caaccagaga ccatagactc atgggtcgct catcctggga cagaagcaag ttctgttgtt
33961 ccaactttga ctgtctccac tggtagagccg tttaaaata tctcattggg caccatcct
34021 gcagagagta gctcaactct tcccaggaca acctcaaggt ttcccacag tgaattagac
34081 actatgcctt ctacagtcac cagtcctgag gcagaatcca gctcagccat ttcaactact
34141 atttcacctg gtataccagg tgtgctgaca tcaactggta ctagctctgg gagagacatc
34201 agtgcaactt ttccaacagt gctgagtc ccacatgaat cagaggcaac agcctcatgg
34261 gttactcatc ctgcagtcac cagcacaaca gttcccagga caaccctaa ttattctcat
34321 agtgaaccag acaccacacc atcaatagcc accagtcctg gggcagaagc cacttcagat
34381 tttccaacaa taactgtctc acctgatgta ccagatatgg taacctcaca ggtcactagt
34441 tctgggacag acaccagtat aactattcca actctgactc ttcttctgg tgagccagag
34501 accacaacct catttatcac ctattctgag acacacacaa gttcagccat tccaactctc
34561 cctgtctccc ctggtgcatc aaagatgctg acctcactgg tcatcagttc tgggacagac
34621 agcactacaa ctttcccac actgacggag accccatag aaccagagac aacagccata
34681 cagctcatc atcctgcaga gaccaacaca atgggttccc agacaactcc caagttttcc
34741 catagtaagt cagacaccac actcccagta gccatcacca gctctgggca agaagccagt
34801 tcagctgttt caacgacaac tatctcacct gatatgtcag atctgggtgac ctactgggtc
34861 cctagttctg ggacagacac cagtacaacc ttcccacat tgagtgagac cccatatgaa
34921 ccagagacta cagtcacgtg gctcactcat cctgcagaaa ccagcacaac ggtttctggg
34981 accaattcca acttttccca taggggatca gacactgcac cctcaatggc caccagctc
35041 ggagtagaca cgaggtcagg tgttccaact acaaccatcc caccaggtat accaggggta
35101 gtgacctcac aggtcactag ttctgcaaca gacactagta cagctattcc aactttgact
35161 ccttctcctg gtgaaccaga gaccacagcc tcatcagcta cccatcctgg gacacagact
35221 ggcttcactg ttccaattcg gactgttccc tctagtggc cagatacaat ggcttctgg
35281 gtcactcatc ctccacagac cagcacacct gtttccagaa caacctccag ttttcccat
35341 agtagtccag atgccacacc tgtaatggcc accagtccta ggacagaagc cagttcagct
35401 gtactgacaa caatctcacc tgggtcacca gagatgggta ctccacagat cactagttct
35461 ggggcagcaa ccagtacaac tgttccaact ttgactcatt ctctgggtat gccagagacc
35521 acagccttat tgagcaccca tcccagaaca gggacaagta aaacatttcc tgcttcaact
35581 ctgtttctc aagtatcaga gaccacagcc tcaactacca ttagacctgg tgcagagact
35641 agcacagctc tcccactca gacaacatcc tctctctca cctacttgt aactggaacc
35701 agcagagtgg atctaagtcc aactgcttca cctgggtgtt ctgcaaaaac agccccactt
35761 tccaccatc cagggacaga gaccagcaca atgattccaa cttcaactct ttcccttggg
35821 tctactagaa ctacaggct atgggccacc agctcttcag cagagaccag ctcagagact
35881 ctaactctga ctgtttcccc tgtgtctctt gggctttcca gtgctctat aacaactgat
35941 aagccccaaa ctgtgacctc ctggaacaca gaaacctcac catctgtaac ttcagttgga
36001 cccccagaat ttccaggac tgtcacaggc accactatga ccttgatacc atcagagatg
36061 ccaacaccac ctaaaaccag tcatggagaa ggagtggatc caaccatct cttgagaact
36121 acaatggttg aagccactaa tttagctacc acaggttcca gtcccactgt ggccaagaca
36181 acaaccacct tcaatacact ggctggaagc ctctttactc ctctgaccac acctgggatg
36241 tccaccttgg cctctgagag tgtgacctca agaacaagti ataaccatcg gtcctggatc
36301 tccaccacca gcagttataa ccgtcgggtac tggacctctg ccaccagcac cactagtagt
36361 tctacattct cccagggtat ttccacatcc tccatcccca gctccacagc agccacagtc
36421 ccattcatgg tgccattcac cctcaacttc accatcacca acctgcagta cgaggaggac
36481 atgctggcacc ctggttccag gaagtccaac gccacagaga gagaactgca gggctgctc
36541 aaaccttgt tcaggaatag cagtctggaa tacctctatt caggtctgac actagcctca
36601 ctcaggccag agaaggatag ctacagccatg gcagtggatg ccatctgcac acatcgccct
36661 gacctgaag acctcggact ggacagagag cgactgtact gggagctgag caatctgaca
36721 aatggcatcc aggagctggg cccctacacc ctggaccgga acagtctcta tgtcaatggg
36781 ttcaccatc gaagctctat gcccaccacc agcactcctg ggacctccac agtggatgtg
36841 ggaacctcag ggaactcatc ctccagcccc agccccagc ctgctggccc tctctgatg
36901 ccgttcaccc tcaacttcac catcaccaac ctgcagtacg aggaggacat gcgtcgact
36961 ggctccagga agttcaacac catggagagt gtcctgcagg gtctgctcaa gccctgttc
37021 aagaacacca gtgttgccc tctgtactct ggctgcagat tgacctgtct caggccccag
37081 aaagatgggg cagccactgg agtggatgcc atctgcaccc accgcttga cccaaaagc
37141 cctggactca acagggagca gctgtactgg gagctaagca aactgaccaa tgacattgaa
37201 gagctgggccc cctacacctt ggacaggaac agtctctatg tcaatgggtt caccatcag
37261 agctctgtgt ccaccaccag cactcctggg acctccacag tggatctcag aacctcaggg
37321 actccatcct cctctccag cccacaatt atggctgctg gccctctcct ggtaccattc
37381 acctcaact tcaccatcac caacctgcag tatggggagg acatgggtca cctggctcc
37441 aggaagttca acaccacaga gaggtcctg cagggtctgc ttgggtccat attcaagaac
37501 accagtgttg gccctctgta ctctggctgc agactgacct ctctcaggtc tgagaaggat
37561 ggagcagcca ctggagtggg tgccatctgc atccatcatc ttgaccccaa aagcctgga
37621 ctcaacagag agcggctgta ctgggagctg agccaactga ccaatggcat caaagagctg
37681 gggccctaca ccctggacag gaacagtctc tatgtcaatg gttcaccca tcggacctct
37741 gtgcccacca ccagcactcc tgggacctcc acagtggacc ttggaacctc agggactcca
37801 ttctccctcc caagccccgc aactgtcggc cctctcctgg tgctgttcc cctcaacttc

```

Figura 3A (cont.)

```

37861 accatcacca acctgaagta tgaggaggac atgcatcgcc ctggctccag gaagttcaac
37921 accactgaga ggttcctgca gactctgctt ggtcctatgt tcaagaacac cagtgttggc
37981 cttctgtact ctggctgcag actgaccttg ctcaggctcg agaaggatgg agcagccact
38041 ggagtggatg ccatctgcac ccacctgtct gaccccaaaa gccctggact ggacagagag
38101 cagctatact gggagctgag ccagctgacc aatggcatca aagagctggg cccctacacc
38161 ctggacagga acagtctcta tgtcaatggt ttcacccatt ggatccctgt gccaccagc
38221 agcactcctg ggacctccac agtggacctt gggtcaggga ctccatctc cctccccagc
38281 cccacagctg ctggccctct cctggtgcca ttcacctca acttcacat caccaacctg
38341 cagtacgagg aggacatgca tccccaggc tccaggaagt tcaacaccac ggagcgggtc
38401 ctgcaggggtc tgcttggtcc catgttcaag aacaccagtg tcggccttct gtactctggc
38461 tgcagactga ccttgctcag gtccgagaag gatggagcag ccaactggagt ggatgccatc
38521 tgcacccacc gtcttgacct caaaagccct ggagtggaca gggagcagct atactgggag
38581 ctgagccagc tgaccaatgg catcaaagag ctgggtccct acaccctgga cagaacagt
38641 ctctatgtca atggtttcac ccatcagacc tctgcgcccc acaccagcac tcttgggacc
38701 tccacagtgg accttgggac ctcagggaact ccatcctccc tccccagccc cactcngct
38761 ggccctctcc tggtnccntt caccctcaac ttcacctca ccaacctgca gtacgaggag
38821 gacatgcggc acccnggntc cagggaagttc aacaccacng agagggtntc gcagggtctg
38881 ctnaagcccc tnttcaagag caccagtgtt ggccctctgt actctggctg cagactgacc
38941 ttgctcaggt ccgagaagga tggagcagcc actggagtgg atgccatctg caccaccgt
39001 cttgacccca aaagccctgg agtggacagg gagcagctat actgggagct gagccagctg
39061 accaatggca tcaaagagct gggccctac accctggaca gaaacagtct ctatgtcaat
39121 ggtttcaccc atcagacctc tgcgccccaa accagcactc ctgggacctc cacagtggac
39181 cttgggacct cagggaactcc atctccctc cccagcccta catctgctgg cctctcctg
39241 gtgccattca cctcaactt caccatcacc aacctgcagt acgaggagga catgcatcac
39301 ccaggctcca ggaagttcaa caccacggag cgggtcctgc agggctctgt tgggtccatg
39361 ttcaagaaca ccagtgtcgg ccttctgtac tctggctgca gactgacct gctcaggcct
39421 gagaagaatg gggcagccac tggaatggat gccatctgca gccaccgtct tgaccccaaa
39481 agccctggac tcaacagaga gcagctgtac tgggagctga gccagctgac ccatggcatc
39541 aaagagctgg gccctacac cctggacagg aacagtctct atgtcaatg tttcacccat
39601 cggagctctg tggccccac cagcactcct gggacctcca cagtggacct tgggacctca
39661 gggactccat cctccctccc cagccccaca acagctgttc ctctcctggt gccgttcacc
39721 ctcaacttta ccatcaccaa tctgcagtat ggggaggaca tgcgtcacc tgggtccagg
39781 aagttcaaca ccacagagag ggtcctgcag ggtctgcttg gtccctgtt caagaactcc
39841 agtctcggcc ctctgtactc tggctgcaga ctgatctctc tcaggctgga gaaggatggg
39901 gcagccactg gagtggatgc catctgcacc caccacctta accctcaaag ccctggactg
39961 gacagggagc agctgtactg gcagctgagc cagatgacca atggcatcaa agagctgggc
40021 ccctacaccc tggaccgga cagtctctac gtcaatggtt tcacccatgt gagctctggg
40081 ctcaccacca gcaactcctg gacttccaca gttgacctg gaacctcagg gactccatcc
40141 cccgtcccca gccccacaac tgcctggcct ctctggtgc cattcaccct caacttcacc
40201 atcaccaacc tgcaagtatga ggagacatg catcgccctg gatctaggaa gttcaacacc
40261 acagagaggg tctgcaggg tctgcttagt cccattttca agaactccag tgttggccct
40321 ctgtactctg gctgcagact gacctctctc agggccgaga aggatggggc agcaactgga
40381 atggatgctg tctgcctcta ccacctaat cccaaaagac ctggactgga cagagagcag
40441 ctgtactggg agctaagcca gctgaccac aacatcactg agctgggccc ctacagcctg
40501 gacagggaca gtctctatgt caatggtttc acccatcaga actctgtgcc caccaccagt
40561 actcctggga cctccacagt gtaactggga accactggga ctccatctc tctcccggc
40621 cacacagagc ctggccctct cctgatacca ttcactttca actttaccat caccaacctg
40681 cattatgagg aaaacatgca acacctggt tccaggaagt tcaacaccac ggagaggggt
40741 ctgcaggggtc tgctcaagcc cttgttcaag aacaccagtg ttggccctct gtactctggc
40801 tgcagactga cctctctcag gcccgagaag gatggggcag caactggaat ggatgtctg
40861 tgcctctacc accctaattc caaaagacct gggctggaca gagagcagct gtactgggag
40921 ctaagccagc tgacccacaa catcactgag ctgggcccct acagcctgga cagggacagt
40981 ctctatgtca atggtttcac ccatcagaac tctgtgcccc ccaccagtac tcttgggacc
41041 tccacagtgt actgggcaac cactgggact ccatcctcct tccccggcca cacagagcct
41101 ggccctctcc tgataccatt cactttcaac tttaccatca ccaacctgca ttatgaggaa
41161 aacatgcaac accctggttc caggaagttc aacaccacgg agagggttct gcagggtctg
41221 ctcaagccct tgttcaagaa caccagtgtt ggccctctgt actctggctg cagactgacc
41281 ttgctcagac ctgagaagca tgaggcagcc actggagtgg acaccatctg taccacdcgc
41341 gttgatccca tcggacctgg actggacagg gagcggctat actgggagct gagccagctg
41401 accaacagca ttaccgaact gggacctac accctggaca gggacagtct ctatgtcaat
41461 gtcttcaacc ctcggagctc tgtgccaaac accagcactc ctgggacctc cacagtgcac
41521 ctggcaacct ctgggactcc atcctccctg cctggccaca cagccctgt cctctcttg
41581 ataccattca ccctcaactt taccatcacc aacctgcatt atgaggaaaa catgcaacac
41641 cctgggttcca ggaagttcaa caccacggag agggttctgc agggctctgt caagccctg
41701 ttcaagaaca ccagtgttg cctctgtac tctggctgca gactgacctt ctgagacct
41761 gagaagcatg aggcagccac tggagtggac accatctgta cccaccgctg tgatcccatc

```

Figura 3A (cont.)

41821 ggacctggac tgnacagnga gngctntac tgggagctna gccanctgac caannncatc
 41881 nnnagactgg gnccctacac cctggacagg nacagtctct atgtcaatgg ttccaccat
 41941 cnganctctg ngcccaccac cagcactcct gggacctcca cagtgnacnt nggnacctcn
 42001 gggactccat cctccntccc cngccncaca tctgtctggc ctctcctggt gccattcacc
 42061 ctcaacttca ccatcaccaa cctgcagtac gaggaggaca tgcataccac aggtctccagg
 42121 aagttcaaca ccacggagcg ggtcctgcag ggtctgcttg gtcccatggt caagaacacc
 42181 agtgcggcc ttctgtactc tggctgcaga ctgacctgac tcaggcctga gaagaatggg
 42241 gcagccactg gaatggatgc catctgcagc caccgtcttg accccaaaag ccctggactc
 42301 gacagagagc agctgtactg ggagctgagc cagctgaccc atggcatcaa agagctgggc
 42361 ccctacaccc tggacaggaa cagtctctat gtcaatggtt tcacccatcg gagctctgtg
 42421 gccccacca gcaactcctg gacctccaca gtggacctg ggacctcagg gactccatcc
 42481 tccctcccca gccccacaac agctgttccct ctctggtgac cgttccacct caactttacc
 42541 atcaccaatc tgcagtatgg ggaggacatg cgtcaccctg gctccaggaa gttcaacacc
 42601 acagagaggg tctgcagggt tctgcttggt ccctgtgtca agaactccag tgtcgccct
 42661 ctgtactctg gctgcagact gatctctctc aggtctgaga aggatggggc agccactgga
 42721 gtggatgcca tctgcaccca ccacctaacc cctcaaagcc ctggactgga cagggagcag
 42781 ctgtactggc agctgagcca gatgaccaat ggcatcaaag agctggggcc ctacaccctg
 42841 gaccggaaca gtctctacgt caatggtttc acccatcgga gctctggggt caccaccagc
 42901 actccttga cttccacagt tgaccttga acctcaggga ctccatcccc cgtccccagc
 42961 cccacaactg ctggccctct cctggtgcca ttcaccctaa acttcacat caccaacctg
 43021 cagtatgagg aggacatgca tgcacctgga tctaggaagt tcaacgccac agagagggtc
 43081 ctgcagggtc tgcttagtcc catattcaag aactccagtg ttggccctct gtactctggc
 43141 tgcagactga cctctctcag gcccgagaag gatggggcag caactgggaat ggatgctgtc
 43201 tgcctctacc accctaattc caaaagacct ggactggaca gagagcagct gtactgggag
 43261 ctaagccagc tgaccacaaa catcactgag ctgggcccct acagcctgga cagggacagt
 43321 ctctatgtca atggtttcac ccatcagagc tctatgacga ccaccagaac tctgatatac
 43381 tccacaatgc acctggcaac ctcgagaact ccagcctccc tgtctggacc tacgaccgcc
 43441 agccctctcc tgggtctatt cacaatcaac tgcacatca ccaacctgca gtacgaggag
 43501 gacatgcgtc gcaactggctc caggaagtcc aacacatgg agagtgtcct gcagggtctg
 43561 ctcaagccct tgttcaagaa caccagtgtt ggccctctgt actctggctg cagattgacc
 43621 ttgctcaggc ccaagaaaaga tggggcagcc actggagtgg atgccatctg caccaccgc
 43681 cttgacccca aaagccctgg actcaacagg gagcagctgt actgggagct aagcaactg
 43741 accaatgaca ttgaagagct gggcccctac accctggaca ggaacagtct ctatgtcaat
 43801 ggtttcacc atcagagctc tgtgtccacc accagcactc ctgggacctc cacagtggat
 43861 ctcagaacct cagggactcc atcctccctc tccagcccca caattatgnc nntcgnccct
 43921 ctctcgtntc cnttcacent caacttnacc atcaccaacc tgcantangn ggannacatg
 43981 cnncccccng gntccaggaa gttcaacacc acngagaggg tccacaggg tctgtctcagg
 44041 cccttgttca agaaccaccag tgtcagctct ctgtactctg gttgcagact gacctgtctc
 44101 aggcctgaga aggatggggc agccaccaga gtggatgctg cctgcacctc cgccctgat
 44161 cccaaaagcc ctggactgga cagagagcaa ctatactggg agctgagcca gctaaccac
 44221 agcatcactg agctgggacc ctacaccctg gacagggtca gtctctatgt caatggcttc
 44281 aaccctcgga gctctgtgcc aaccaccagc actcctggga cctccacagt gcacctggga
 44341 acctctggga ctccatcctc cctgctggc cacacancnn ctgnccctct cctgntncn
 44401 ttcacntca acttnaccat caccacactg cantangngg annacatgcn nncnccngn
 44461 tccaggaagt tcaacaccac ngagagggtt ctgcagggtc tgcataaacc ctgttccagg
 44521 aatagcagtc tgaataacct ctattcaggc tgcagactag cctcactcag gccagagaag
 44581 gatagctcag ccatggcagt ggatgccatc tgcacacatc gccctgaccc tgaagacctc
 44641 ggactggaca gagagcgact gtactgggag ctgagcaatc tgacaaatgg catccaggag
 44701 ctggggccct acaccctgga cgggaacagt ctctacgtca atggtttcac ccatcgagc
 44761 tctgggtcca ccaccagcac tccctggact tccacagttg accttggaa ctcagggact
 44821 ccatccccc tccccagccc cacaactgct ggccctctcc tgggtgccatt caccctcaac
 44881 ttcacatca ccaacctgca gtatgaggag gacatgcac gccctgggtc caggagggtc
 44941 aacaccacgg agagggttct gcagggtctg ctacgcccct tgttcaagaa caccagtgtt
 45001 ggccctctgt actctggctg cagactgacc ttgctcagac ctgagaagca agaggcagcc
 45061 actggagtgg acaccatctg taccaccgc gttgatccca tcggacctgg actggacaga
 45121 gagcggtat actgggagct gagccagctg accaacagca tcacagagct gggacctac
 45181 accctggata gggacagtct ctatgtcaat ggcttcaacc ctggagctc tgtgccaacc
 45241 accagactc ctgggacctc cacagtgcac ctggcaacct ctgggactcc atctccctg
 45301 cctggccaca cagccctgt cctctctctg ataccattca cctcaactt taccatcacc
 45361 gactgacatt atgaagaaaa cctgcaacac cctggttcca ggaagttcaa caccagggag
 45421 aggttctgac aggtctgtc caagccctt tcaagagca ccagcgttg cctctgtac
 45481 tctggctgca gactgacctt gctcagacct gagaaacatg gggcagccac tggagtggac
 45541 gccatctgca cctccgctc tgatcccact ggtcctggac tggacagaga gcggtatac
 45601 tgggagctga gccagctgac caacagcgtt acagagctgg gccctacac cctggacagg

Figura 3A (cont.)

```

45661 gacagtctct atgtcaatgg cttcacccat cggagctctg tgccaaccac cagtattcct
45721 gggacctctg cagtgcacct ggaacctctt gggactccag cctccctccc tggccacaca
45781 gcccctggcc ctctcctggt gccattcacc ctcaacttca ctatcaccaa cctgcagtat
45841 gaggaggaca tgcgtcaccc tggttccagg aagttcagca ccacggagag agtcctgcag
45901 ggtctgtctc agcccttggt caagaacacc agtgtcagct ctctgtactc tggttgcaga
45961 ctgaccttgc tcaggcctga gaaggatggg gcagccacca gagtggatgc tgtctgcacc
46021 catcgtcctg accccaaaag ccctggactg gacagagagc ggctgtactg gaagctgagc
46081 cagctgaccc acggcatcac tgagctgggc ccctacacc tggacaggca cagtctctat
46141 gtcaatggtt tcacccatca gagctctatg acgaccacca gaactcctga tacctccaca
46201 atgcacctgg caacctcgag aactccagcc tccctgtctg gacctacgac cgccagccct
46261 ctctctggtg tattcacaat taacttcacc atcactaacc tgcggtatga ggagaacatg
46321 catcacccct gctctagaaa gttaaaccac acggagagag tccttcaggg tctgtctcag
46381 cctgtgttca agaaccaccag tgttggccct ctgtactctg gctgcagact gaccacgctc
46441 aggcccaaga aggatggggc agccaccaa gtggatgcc tctgcaccta ccgacctgat
46501 cccaaaagcc ctggactgga cagagagcag ctatactggg agctgagcca gctaaccacc
46561 agcatcactg agctgggccc ctacaccag gacagggaca gtctctatgt caatggcttc
46621 acccatcgga gctctgtgcc aaccaccagt attcctggga cctctgcagt gcacctggaa
46681 acctctggga ctccagctc cctccctggc cacacagccc ctggccctct cctggtgcca
46741 ttcacctca acttcaactat caccaacctg cagtatgagg aggacatgcg tcacctgggt
46801 tccaggaagt tcaacaccac ggagagagtc ctgcagggtc tgctcaagcc cttgttcaaa
46861 agcaccagtg ttggccctct gtactctggc tgcagactga ccttgctcag gcctgaaaaa
46921 cgtggggcag ccaccggcgt ggacaccatc tgcactcacc gccttgaccc tctaaacca
46981 ggactggaca gagagcagct atactgggag ctgagcaaac tgaccctgg catcatcgag
47041 ctggggccct acctcctgga cagaggcagt ctctatgtca atggtttcac ccatcgacc
47101 tctgtgcccc ccaccagcac tcctgggacc tccacagtgg accttggaac ctcagggact
47161 ccattctccc tcccaagccc cgcancnct gncctctcc tgnthcctt cactntcaac
47221 ttnaccatca ccaacctgca ntangnggan nacatgcnn nccnngntc caggaagttc
47281 aacaccacng agagggtcct gcagactctg ctgggtccta tgttcaagaa caccagtgtt
47341 ggccttctgt actctggctg cagactgacc ttgctcaggt ccgagaagga tggagcagcc
47401 actggagtgg atgccatctg caccacccgt ctgacccca aaagccctgg agtggacagg
47461 gagcaactat actgggagct gagccagctg accaatggca ttaaagaact gggccctac
47521 accctggaca ggaacagtct ctatgtcaat gggttcacc attggatccc tgtgcccacc
47581 agcagcactc ctgggacctc cacagtggac ctggggtcag ggactccatc ctccctccc
47641 agccccacaa ctgctggccc tctcctggtg ccgttcaccc tcaacttcac catcaccaac
47701 ctgaagtacg aggaggacat gcattgccct ggctccagga agttcaacac cacagagaga
47761 gtcctgcaga gtctgcttgg tcccatgttc aagaacacca gtgttggccc tctgtactct
47821 ggctgcagac tgaccttgc caggtccgag aaggatggag cagccactgg agtggatgcc
47881 atctgacccc accgtcttga ccccaaaagc cctggagtgg acagggagca gctatactgg
47941 gagctgagcc agctgaccaa tggcatcaaa gagctgggtc cctacaccct ggacagaaac
48001 agtctctatg tcaatggttt caccatcag acctctgcgc ccaacaccag cactctggg
48061 acctccacag tggaccttgg gacctcaggg actccatcct cctcccccag ccctacancn
48121 nctgncctc tcctgntncc ntacacntc aacttnacca tcaccaacct gcantangng
48181 gannacatgc nncnccng ntccaggaag ttcaacacca cngagnngt nctgcagggt
48241 ctgctnnnnc cntnttcaa gaacnccagt gtnggccntc tgtactctgg ctgcagactg
48301 acctnctca ggnccagaaa gnatggngca gccactggan tggatgccat ctgcancac
48361 cncntnanc ccaaaagncc tggactgnac agngagcngc tntactggga gctnagccan
48421 ctgaccaann ncatcnnga gctgggnccc tacaccctgg acaggnacag tctctatgtc
48481 aatggtttca cccattggat ccctgtgccc accagcagca ctctgggac ctccacagtg
48541 gaccttgggt cagggactcc atctccctc cccagcccca caactgctgg cctctcctg
48601 gtgccgttca cctcaactt caccatcacc aacctgaagt acgaggagga catgcattgc
48661 cctggctcca ggaagttaa caccacagag agagtccctg agagtctgct tgggtccatg
48721 ttcaagaaca ccagtgttgg ccctctgtac tctggctgca gactgacctc gctcaggtcc
48781 gagaaggatg gagcagccac tggagtggat gccatctgca cccaccgtgt tgacccaaa
48841 agccctggag tggacaggga gcagctatac tgggagctga gccagctgac caatggcatc
48901 aaagagctgg gtccctacac cctggacaga aacagtctct atgtcaatgg tttcacccat
48961 cagacctctg cgcacaacac cagcactcct gggacctcca cagtgnacnt nggnacctcn
49021 gggactccat cctccntccc cngcncaca tctgctggcc ctctcctggt gccattcacc
49081 ctcaacttca ccatcaccaa cctgcagtac gaggaggaca tgcatacccc aggtccagg
49141 aagttcaaca ccacggagcg ggtctgctg ggtctgctg gtccatggt caagaacacc
49201 agtgtcggcc ttctgtactc tggctgcaga ctgacctgac tcaggcctga gaagaatggg
49261 gcaaccactg gaatggatgc catctgcacc caccgtctg accccaaaag ccctggactg
49321 nacagnagc ngctntactg ggagctnagc canctgacca annncatcn ngagctgggn
49381 ccctacacc tggacagga cagtctctat gtcaatggtt tcacccatcn gantctngn
49441 cccaccacca gcaactcctg gacctccaca gtgnacntng gnacctcng gactccatcc
49501 tccntcccn gccncacanc nntgncct ctctgntnc cnttccent caacttnacc
49561 atcaccaacc tgcantangn ggannacatg cncnccng gntccaggaa gttcaacacc

```

Figura 3A (cont.)

```

49621 acngagaggg ttctgcaggg tctgctcaaa cccttgttca ggaatagcag tctggaatac
49681 ctctatttcag gctgcagact agcctcactc aggccagaga aggatagctc agccatggca
49741 gtggatgccca tctgcacaca tcgccctgac cctgaagacc tcggactgga cagagagcga
49801 ctgtactggg agctgagcaa tctgacaaat ggcattccagg agctgggccc ctacacctg
49861 gaccggaaca gtctctatgt caatggtttc acccatcgaa gctctatgcc caccaccagc
49921 actcctggga cctccacagt ggatgtggga acctcaggga ctccatcctc cagccccagc
49981 cccacgactg ctggccctct cctgatacca ttcacctca acttcacat caccaacctg
50041 cagtatgggg aggacatggg tcacctggg tccaggaagt tcaacaccac agagaggggc
50101 ctgcaggggc tgcttggtcc catattcaag aacaccagtg ttggccctct gtactctggc
50161 tgacagactga cctctctcag gtctgagaag gatggagcag ccactggagt ggatgccatc
50221 tgcattccatc atcttgacct caaaagccct ggactcaaca gagagcgggt gtactgggag
50281 ctgagccaac tgaccaatgg catcaaagag ctgggcccct acacctgga caggaacagt
50341 ctctatgtca atggtttcac ccatcggacc tctgtgcccc ccaccagcac tcttgggacc
50401 tcacagtggt accttgggaa ctcagggact ccattctccc tcccaagccc cgcaactgct
50461 ggccctctcc tgggtgtgtt caccctcaac ttcacatca ccaacctgaa gtatgaggag
50521 gacatgcacg gccctggctc caggaagttc aacaccactg agagggtcct cgactcttg
50581 cttggctccta tgttcaagaa caccagtgtt ggccttctgt actctggctg cagactgacc
50641 ttgctcaggt ccgagaagga tggagcagcc actggagtgg atgccatctg caccaccgt
50701 cttgacccca aaagccctgg actgnacagn gagcngctnt actgggagct nagccanctg
50761 accaannnca tcnnngagct gggnccttac accctggaca ggnacagctc ctatgtcaat
50821 ggtttcaccc atcnganctc tgngccacc accagactc ctgggacctc cactgtgnac
50881 ntnggnacct cngggactcc atcctcctc cccngccnca cancnctgn cctctctctg
50941 ntncnttca cntcaactt naccatcacc aacctgcant angngganna catgcnncnc
51001 ccnggntcca ggaagtcaa caccacngag agagtcttc agggctctgt caggcctgtg
51061 ttcaagaaca ccagtgttg ccctctgtac tctggctgca gactgacctt gctcaggccc
51121 aagaaggatg gggcagccac caaagtggat gccatctgca ctaccgccc tgatcccaaa
51181 agccctggac tggacagaga gcagctatac tgggagctga gccagctaac ccacagcatc
51241 actgagctgg gccctacac ccaggacagg gacagtctct atgtcaatgg ctaccccat
51301 cggagctctg tgccaaccac cagtattcct gggacctctg cagtgcacct ggaaaccact
51361 gggactccat cctccttccc cggccacaca gagcctggcc ctctctgat accattcact
51421 ttcaacttta ccatcacaa cctgcgttat gaggaaaaca tgcaacaccc tggttccagg
51481 aagttcaaca ccacggagag ggtctgtcag ggtctgtcga cgcccttgtt caagaacacc
51541 agtgttgccc ctctgtactc tggctgcaga ctgacctgac tcagacctga gaagcaggag
51601 gcagccactg gagtggacac catctgtacc caccgcgttg atccccatcg acctggactg
51661 aacagagagc ggctatactg ggagctgagc cagctgacca acagcatcac agagtctgga
51721 cctacacccc tggataggga cagtctctat gtcgatggct tcaaccttg gagctctgtg
51781 ccaaccacca gactcctgg gacctccaca gtgcacctgg caacctctgg gactccatcc
51841 ccctgcctg gccacacagc cctgtctcct ctcttgatac cattcacctc caactttacc
51901 atcaccgacc tgcattatga agaaaacatg caacaccctg gttccaggaa gttcaacacc
51961 acggagaggg ttctgcaggg tctgtccaag cccttgttca agagcaccag cgttggccct
52021 ctgtactctg gctgcagact gacctgtctc agacctgaga aacatggggc agccactgga
52081 gtggacgcca tctgcaccct ccgccttgat cccactggtc ctggactgga cagagagcgg
52141 ctatactggg agctgagcca gctgaccaac agcatcacag agctgggacc ctacacctg
52201 gatagggaca gtctctatgt caatggcttc aaccttgga gctctgtgcc aaccaccagc
52261 actcctggga cctccacagt gcacctggga acctctggga ctccatcctc cctgcctggc
52321 cacacaactg ctggccctct cctgggtgcc ttcacctca acttcacat caccaacctg
52381 aagtacgagg aggacatgca ttgccctggc tccaggaagt tcaacaccac agagagagtc
52441 ctgcagagtc tgcattgtcc catgttcaag aacaccagtg ttggccctct gtactctggc
52501 tgacagactga ccttgctcag gtccgagaag gatggagcag ccactggagt ggatgccatc
52561 tgacccacc gtcttgacct caaaagccct ggactgnaca gngagcngct ntactgggag
52621 ctngaccanc tgaccaannn catcnngag ctgggncct acacctgga caggacagt
52681 ctctatgtca atggtttcac ccatcnganc tctgngccca ccaccagcac tctgggacc
52741 tccacagtgn acntngnact ctngggact ccatcctcnc tccccngcn cacancnct
52801 gncctctctc tgnntcctt caccntcaac ttnaccatca ccaacctgca ntangnggan
52861 nacatgcnnc nccnggntc caggaagttc aacaccacng agngngtntc gcagggtctg
52921 ctnnnncccn tnttcaagaa cnccagtgtn ggcntctgt actctggctg cagactgacc
52981 tnnctcaggn cngagaagna tggngcagcc actggantgg atgccatctg canccaccnn
53041 cntnanccca aaagncctgg actgnacagn gagcngctnt actgggagct nagccanctg
53101 accaagcaga tcacagagct gggaccctac accctggata gggacagct ctatgtcaat
53161 ggtttcaccc atcgaagctc tatgccacc accagtattc ctgggacctc tgcagtgcac
53221 ctggaaacct ctgggactcc agcctccctc cctggccaca cagccctgg ccctctctg
53281 gtgccattca ccctcaact cactatcacc aacctgcagt atgaggagga catgctcac
53341 ctggtttcca ggaagttcaa caccagga agagtctgc agggctgtgt caagccctg
53401 ttcaagagca ccagtgttg ccctctgtac tctggctgca gactgacctt gctcaggcct

```

Figura 3A (cont.)

```

53461 gaaaaacgtg gggcagccac cggcgtggac accatctgca ctcaccgcct tgacctctta
53521 aaccttgac tgnacagnga gcngctntac tgggagctna gccanctgac caannncatc
53581 nnnagactgg gncctacac cctggacagg nacagtctct atgtcaatgg ttaccatcat
53641 cnganctctg ngcccaccac cagcactcct gggacctcca cagtgnacnt nggnacctcn
53701 gggactccat cctccntccc cngccncaca ncnctgncc ctctcctgnt ncnttcacc
53761 ntcaacttna ccatcacaa cctgcantan gnggannaca tgcnncccc ngntccagg
53821 aagttcaaca ccacngagng ngntctgcag ggtctgctnn nccccntnt caagaacncc
53881 agtgtinggcc ntctgtactc tggctgcaga ctgacctnnc tcaggncnga gaagnatggn
53941 gcagccactg gantggatgc catctgcanc caccnncntn ancccaaaag nctggactg
54001 nacagngagc ngctntactg ggagctnagc canctgacca annncatcnn ngagctgggn
54061 ccctacaccc tggacaggna cagtctctat gtcaatgggt ttaccctcg gactctgtg
54121 ccaaccacca gactcctgg gacctccaca gtgcacctgg caacctctgg gactccatcc
54181 tcctgcctg gccacacagc ccctgtccct ctcttgatac cattaccct caactttacc
54241 atcaccaacc tgcattatga agaaaacatg caacacctg gttccaggaa gttcaacacc
54301 acggagcggg tcctgcaggg tctgctgtgt ccatgttca agaacacaa caagacctt
54361 ctgtactctg gctgcagact gacctgtctc aggcctgaga agaattggggc agccactgga
54421 atggatgcca tctgcagcca ccgtcttgac cccaaaagcc ctggactgna cagngagcng
54481 ctntactggg agctnagcca nctgaccaan nncatcnng agctgggncc ctacacctg
54541 gcaggnaca gtctctatgt caatggtttc accatcnga nctctgngcc caccaccagc
54601 actcctggga cctccacagt gnacntnggn acctcnggga ctccatctc cntccccngc
54661 cncacancnn ctgncctct cctgntnccn ttcacctca acttnaccat caccaacctg
54721 cantangngg annacatgcn ncncncnggn tccaggaaat tcaacaccac ngagngngtn
54781 ctgcagggtc tgcnnnncc cntnttcaag aacnccagt tnggcentct gtactctggc
54841 tgcagactga cctnctcag gncngagaag natggngcag ccactggant ggatgccatc
54901 tgcancacc ncnctnancc caaaagncct ggactgnaca gngagcngct ntactgggag
54961 ctngaccanc tgaccaannn catcnngag ctgggncct acacctgga caggnacagt
55021 ctctatgtca atggtttcac ccatcagaac tctgtgccc ccaccgtac tctgggacc
55081 tcacacagtgt actgggcaac cactgggact ccatcctct tcccggcca cacagacct
55141 ggccctctcc tgataccatt cactttcaac tttaccatca ccaacctgca ttatgaggaa
55201 aacatgcaac acctggttc caggaggttc aacaccagg agagggtctc gcagggtctg
55261 ctacgccct tgtcaagaa caccagtgtt ggccctctgt actctggctg cagactgacc
55321 ttgtcagac ctgagaagc ggaggcagcc actggagtgg acaccatctg taccaccgc
55381 gttgatcca tgggacctg actgnacagn gagenctnt actggagct gngccanctg
55441 accaannnca tcnnngagct gggncctac acctggaca ggnacagtct ctatgtcaat
55501 ggtttcacc atcnganctc tnggccacc accagactc ctgggacctc cacagtgnac
55561 ntngnacct cngggactcc atcctcctc cccngccnca cancnctgn ccctctctg
55621 tncncttca cntcaactt naccatcacc aacctgcant angngganna atgcnncnc
55681 ccngntcca ggaagttaa caccacngag ngngtntctc aggggtctgt nnnccntn
55741 tcaagaacn ccagtgtng cctctgtac tctggctgca gactgacctn nctcaggnn
55801 gagaagnatg gngcagccac tggantggat gccatctgca nccaccnncn tnancccaa
55861 agnccctgg tgnacagnga gcngctntac tgggagctna gccanctgac caannncatc
55921 nnnagactgg gncctacac cctggacagg nacagtctct atgtcaatgg ttaccatcat
55981 cggagctctg tgccaaccac cagcagtcct gggacctcca cagtgcacct ggcaacctct
56041 gggactccat cctccctgcc tggccacaca gccctgtcc ctctcttgat accattacc
56101 ctcaacttca ccatcacaa cctgcattat gaagaaaaca tgcaaacacc tggttccagg
56161 aagttcaaca ccacggagag ggtctgcag ggtctgctca agccctgtt caagagcacc
56221 agtggtggcc ctctgtactc tggctgcaga ctgacctgc tcagacctga gaacatggg
56281 gcagccactg gaggagcgc catctgcacc ctccgcttg atcccactgg tctggactg
56341 nacagngagc ngctntactg ggagctnagc canctgacca annncatcnn ngagctgggn
56401 ccctacaccc tggacaggna cagtctctat gtcaatgggt tcaccatcn ganctctgng
56461 cccaccacca gactcctgg gacctccaca gtgnacntng gnacctcngg gactccatcc
56521 tccntcccn gccncaanc nctgncct ctctgntnc cnttaccnt caactnacc
56581 atcaccaacc tgcantagn ggannacatg cncnccng gntccaggaa gttcaacacc
56641 acngagngng tntgcaggg tctgctnnnn ccentnttca agaancnccag tngngccnt
56701 ctgtactctg gctgcagact gacctnnctc aggnccngaga agnatggngc agccactgga
56761 ntggatgcca tctgancca cncnctnan cccaaaagnc ctggactgna cagngagcng
56821 ctntactggg agctnagcca nctgaccaan nncatcnng agctgggncc ctacacctg
56881 gacaggnaca gtctctatgt caatggtttc accatcgga cctctgtgcc caccaccagc
56941 actcctggga cctccacagt gcacctggca acctctggga ctccatctc cctgcctggc
57001 cacacagccc ctgtccctct ctgatacca ttcacctca actttaccat caccaacctg
57061 cagtatgagg aggacatgca tcgctctgga tctaggaagt tcaacaccac agagagggtc
57121 ctgcagggtc tgcctagtcc cattttcaag aactccagt tggccctct gtactctggc
57181 tgcagactga cctctctcag gcccgagaag gatggggcag caactggaat ggatgctgtc
57241 tgctctacc accctaatec caaaagacct gggctggaca gagagcagct gtactgcgag
57301 ctaagccagc tgaccacaa catcactgag ctgggcccct acagcctgga cagggacagt
57361 ctctatgtca atggtttcac ccatcagaac tctgtgccc ccaccgtac tctgggacc

```

Figura 3A (cont.)

```

57421 tccacagtgt actgggcaac cactgggact ccatcctcct tccccggcca cacancnnet
57481 gnccctctcc tgntnccntt caccntcaac ttnaccatca ccaacctgca ntangnggan
57541 nacatgcnnn ncccnngnte cagggaagttc aacaccacng agngngtntc gcagggtctg
57601 ctnnnncccn tnttcaagaa cnccagtgtg ggcctctgtg actctggctg cagactgacc
57661 tnnctcaggn cngagaagna tggngcagcc actggantgg atgccatctg canccacnn
57721 cntnanccca aaagnccctgg actgnacagn gagcngctnt actgggagct nagccanctg
57781 accaannnca tcnnngagct gggnccttac accctggaca ggnacagtct ctatgtcaat
57841 ggttttaccc attggagctc tgggctcacc accagcactc cttggacttc cacagttgac
57901 cttggaacct cagggactcc atccccctg cccagcccca caactgctgg ccctctcctg
57961 gtgccattca ccctaaactt caccatcacc aacctgcagt atgaggagga catgcatcgc
58021 cctggatcta ggaagtcca cgccacagag aggttcctgc aggtctgct tagtccata
58081 ttcaagaaca ccagtgttg ccctctgtac tctggctgca gactgacctt gctcagacct
58141 gagaagcagg aggcagccac tggagtggac accatctgta cccaccgct tgatcccatc
58201 ggacctggac tgnacagnga gcnctntac tgggagctna gccanctgac caannncatc
58261 nnnagactgg gncctacac cctggacagg nacagtctct atgtcaatgg ttccacctc
58321 cnganctctg ngcccaccac cagcactcct gggacctcca cagtgnacnt nggnacctcn
58381 gggactccat cctcctccc cngccncaca ncnctgncc ctctcctgnt ncncttacc
58441 ntcaacttna ccatcaccaa cctgcantan gnggannaca tgcnncccc ngntccagg
58501 aagttcaaca ccacngagng ngtnctgcag ggtctgctnn nccccntntt caagaacncc
58561 agtgtnggcc ntctgtactc tggctgcaga ctgacctnnc tcaggncnga gaagnatggn
58621 gcagccactg gantggatgc catctgcanc caccnncntn ancccaaaag nctggactg
58681 nacagnagc ngctntactg ggagctnagc canctgacca annncatcnn ngagctgggn
58741 cctacacccc tggacaggna cagtctctat gtcaatggtt tcacctatcg gagctttggg
58801 ctacaccacca gcactccttg gacttccaca gttgacctg gaacctcagg gactccatcc
58861 cccgtcccca gcccacaac tgcctggcct ctctggtgct cattcaccct aaacttcacc
58921 atcaccaacc tgcagtatga ggaggacatg catcgccctg gctccaggaa gttcaacacc
58981 acggagaggg tccttcaggg tctgcttacg ccctgttcca ggaacaccag tgtcagctct
59041 ctgtactctg gttgcagact gacctgtctc aggcctgaga aggatggggc agccaccaga
59101 gtggatgctg tctgcacca tcgtcctgac cccaaaagcc ctggactgna cagnagcng
59161 ctntactggg agctnagcca nctgaccaan nncatcnng agctgggncc ctacacctg
59221 gacaggnaca gtctctatgt caatggtttc acccatcnga nctctgngcc caccaccagc
59281 actcctggga cctccacagt gnacntnggn acctcnggga ctccatcctc cntccccngc
59341 cncacancnn ctgnccctct cctgntnccn ttcacctca acttnaccat caccaacctg
59401 cantangngg annacatgcn ncncccnngn tcagggaagt tcaacaccac ngagngngtn
59461 ctgcagggtc tgctnnnncc cntnttcaag aacnccagtg tnggcnctct gtactctggc
59521 tgcagactga cctnnctcag gncngagaag natgngcag ccactggant ggaatgcatc
59581 tgcancacc ncnctnancc caaaagncc ggactgnaca gngagcngct ntactgggag
59641 ctnagccanc tgaccaannn catcnngag ctgggnccct acacctgga caggnacagt
59701 ctctatgtca atggtttcac ccattggatc cctgtgcca ccagcagcac tctggggacc
59761 tccacagtgg accttgggtc agggactcca tcctcctccc ccagccccac aactgctggc
59821 cctctcctgg taccattcac cctcaacttc accatcacca acctgcagta tggggagac
59881 atgggtcacc ctggctccag gaagtccaac accacagaga gggtcctgca gggctctgctt
59941 ggtcccatat tcaagaacac cagtgttggc cctctgtact ctggctgcag actgacctct
60001 ctcaggtccg agaaggatgg agcagccact ggagtggatg ccatctgcat ccatcatctt
60061 gaccccaaaa gccctggact gnacagnag cngctntact gggagctnag ccantgacc
60121 aannncatcn nngagctggg nccctacac ctggacaggn acagtctcta tgtcaatggt
60181 ttacccatc nganctctgn gccaccacc agcactcctg ggacctccac agtgnacntn
60241 ggnacctcng ggactccatc ctccntccc ngcncacan cnnctgnccc tctcctgntn
60301 centtcacn tcaacttnac catcaccaac ctgcantang nggannacat gcnnccccn
60361 gntccagga agttcaaac cacngagnn gtntgcagg gtctgctnnn nccntnttc
60421 aagaacncca gtgtnggcn tctgtactct ggctgcagac tgacctnnct caggncngag
60481 agnatggng cagccactgg antggatgcc atctgcanc accnncntna ncccaaaagn
60541 cctggactgn acagnagcn gctntactgg gagctnagcc anctgacca nnncatcnnn
60601 gagctgggnc cctacacct ggacaggnac agtctctatg tcaatggttt caccatcag
60661 accttgcgc ccaacaccag cactcctggg acctccacag tggaccttgg gacctcagg
60721 actccatcct cctcccag cctacatct gctggccctc tcctgggctc attcaccctc
60781 aacttcacca tcaccaacct gcagtacgag gaggacatgc atcaccagg ctccaggaag
60841 ttcaacacca cggagcgggt cctgcaggg ctgcttgggt ccatgttcaa gaacaccagt
60901 gtggccttc tgtactctgg ctgcagactg acctgtctca ggcctgagaa gaatggggca
60961 gccaccagag tggatgctgt ctgcacccat cgtcctgacc ccaaaagccc tggactgnac
61021 agnagcngc tntactggga gctnagcan ctgaccaann ncatcnnga gctgggnccc
61081 tacacctgg taccacacag tctctatgtc aatggtttca cccatcnngan ctctngccc
61141 accaccagca ctctgggac ctccacagtg naentnggna cctcngggac tccatcctcc
61201 ntccccngc ncacagccc tgtccctctc ttgataccat tcacctcaa ctttaccatc
61261 accaacctgc attatgaaga aaacatgcaa caccctggtt ccaggaagtt caacaccacg

```

Figura 3A (cont.)

```

61321 gagaggggttc tgcaggggtct gctcaagccc ttgttcaaga gcaccagcgt tggccctctg
61381 tactctgggt gcagactgac ctgtctcaga cctgagaaac atggggcagc cactggagtg
61441 gacgccatct gcacccctccg ccttgatccc actggtcctg gactggacag agagcggcta
61501 tactgggagc tgagccagct gaccaacagc gttacagagc tgggccccta caccctggac
61561 agggacagtc tctatgtcaa tggcttcacc cagcggagct ctgtgccaac caccagtatt
61621 cctgggacct ctgcagtgca cctggaaacc tctgggactc cagcctccct ccctggccac
61681 acagcccctg gccctctcct ggtgccattc accctcaact tcaactcac caacctgcag
61741 tatgaggtgg acatgcgtca ccctggttcc aggaagttca acaccacgga gagagtcttg
61801 cagggctctgc tcaagccctt gtcaagagc accagtgttg gccctctgta ctctggctgc
61861 agactgacct tgctcaggcc tgaataacgt ggggcagcca ccggcgtgga caccatctgc
61921 actcaccgcc ttgacctctt aaacctgga ctggacagag agcagctata ctgggagctg
61981 agcaactga cccgtggcat catcgagctg ggccctacc tcctggacag aggcagctctc
62041 tatgtcaatg gtttcaccca tcggaacttt gtgcccatac ccagcactcc tgggacctcc
62101 acagtacacc taggaacctc tgaactcca tcctccctac ctgagacctc agtgcctggc
62161 cctctcctgg tgccattcac cctcaacttc accatcacca acttgagta tgaggagacc
62221 atgcgacacc ctggctccag gaagttcaat accacggaga gggctctaca gggctctgctc
62281 aggccttctg tcaagaatac cagtatcggc cctctgtact ccagctgcag actgaccttg
62341 ctacggccag agaaggacaa ggcagccacc agagtggatg ccactctgat ccaccacctc
62401 gacccctcaa gccctggact gaacagagag cagctgtact gggagctgag ccagctgacc
62461 cacggcatca ctgagctggg cccctacacc ctggacaggg acagtctcta tgcgatggg
62521 ttcactcatt ggagcccctt accgaccacc agcactcctg ggacctccat agtgaacctg
62581 ggaacctctg ggatccccc ttcctccctt gaaactacan cnnctgnccc tctctgntn
62641 ccnttcacn tcaactnac catcaccaac ctgcantang nggannacat gcnnncnccn
62701 ggntccagga agttcaacac cacngagagg gttctgcagg gtctgctcaa gcccttgttc
62761 aagagcacca gtgttgccc tctgtattct ggctgcagac tgacctgtct caggcctgag
62821 aaggacggag tagccaccag agtggaagcc atctgcaccc accgcctga ccccaaatc
62881 cctgggctag acagacagca gctatactgg gagctgagcc agctgaccca cagcatcact
62941 gagctgggac cctacacctt ggatagggac agtctctatg tcaatggttt caccagcgg
63001 agctctgtgc ccaccaccag cactcctggg actttcacag tacagccgga aacctctgag
63061 actccatcat ccctccctgg cccacacagc actggccctg tcctgctgcc attcaccctc
63121 aattttacca tcaactaacct gcagtatgag gaggacatgc atcgccctgg ctccaggaag
63181 ttcaaaccca cggagagggt ccttcagggt ctgttatgac ccttgtcaa gaacaccagt
63241 gtcagctctc tgtactctgg ttgcagactg acctgtctca ggccctgagaa ggatggggca
63301 gccaccagag tggatgctgt ctgcacccat cgtcctgacc ccaaaagccc tggactggac
63361 agagagcggc tgtactggaa gctgagccag ctgacccacg gcactactga gctgggccc
63421 tacaccctgg acaggcacag tctctatgtc aatggtttca cccatcagag ctctatgagc
63481 accaccagaa ctccgtatac ctccacaatg cacctggcaa cctcgagaac tccagcctcc
63541 ctgtctggac ctacgaccgc cagccctctc ctgggtgctat tcacaattaa cttaccatc
63601 actaacctgc ggtatgagga gaacatgcat caccctggct ctagaaagtt taacaccacg
63661 gagagagtcc ttcagggtct gctcaggcct gtgttcaaga acaccagtgt tggccctctg
63721 tactctggct gcagactgac ctgtctcagg cccaagaagg atggggcagc caccaaagt
63781 gatgccatct gcacctaccg cctgatccc aaaagccctg gactggacag agagcagcta
63841 tactgggagc tgagccagct aaccacagc atcactgagc tgggccccta caccctggac
63901 agggacagtc tctatgtcaa tggtttcaca cagcggagct ctgtgccaac cactagcatt
63961 cctgggaccc ccacagtgga cctgggaaca tctgggactc cagtttctaa acctggtccc
64021 tcggctgcca gccctctcct ggtgctattc actctcaact tcaccatcac caacctgctg
64081 tatgaggaga acatgcagca ccctggctcc aggaagttca acaccacgga gagggctctt
64141 cagggcctgc tcaggtccct gtcaagagc accagtgttg gccctctgta ctctggctgc
64201 agactgactt tgctcaggcc tgaataaggt gggacagcca ctggagtgga tgccatctgc
64261 acccaccacc ctgaccccaa aagccctagg ctggacagag agcagctgta ttgggagctg
64321 agccagctga ccacaaatat cactgagctg ggccactatg ccctggacaa cgacagcctc
64381 tttgtcaatg gtttactca tcggagctct gtgtccacca ccagcactcc tgggaccccc
64441 acagtgtatc tgggagcatc taagactcca gcctcgatat ttggcccttc agctgccagc
64501 catctcctga tactattcac cctcaacttc accatcacta acctgcggtg tgaggagaac
64561 atgtggcctg gctccaggaa gttcaacact acagagaggg tccttcaggg cctgctaagg
64621 cccttgttca agaaccacag tgttgccct ctgtactctg gctccaggct gacctgtctc
64681 aggcagaga aagatgggga agccaccgga gtggatgcca tctgcacca ccgccctgac
64741 cccacaggcc ctgggctgga cagagagcag ctgtatttgg agctgagcca gctgacccac
64801 agcatcactg agctgggccc ctacacactg gacagggaca gtctctatgt caatggtttc
64861 acccatcgga gctctgtacc caccaccagc accggggtgg tcagegagga gccattcaca
64921 ctgaacttca ccatcaacaa cctgcgctac atggcggaca tgggccaacc cggctccctc
64981 aagttcaaca tcacagacaa cgtcatgaag cacctgctca gtccttctgt ccagaggagc
65041 agcctgggtg cagggtacac aggtgcagg gtcacgcac taaggtctgt gaagaacggt
65101 gctgagacac ggggtggacct cctctgcacc tacctgcagc ccctcagcgg ccaggctctg

```

Figura 3A (cont.)

```

65161 cctatcaagc aggtgttcca tgagctgagc cagcagaccc atggcatcac ccggtctggc
65221 ccctactctc tggacaaaga cagcctctac cttaacggtt acaatgaacc tggctagat
65281 gagcctccta caactcccaa gccagccacc acattcctgc ctectctgtc agaagccaca
65341 acagccatgg ggtaccacct gaagaccctc aactcaact tcaccatctc caatctccag
65401 tattcaccag atatgggcaa gggctcagct acattcaact ccaccgaggg ggtccttcag
65461 cacctgctca gacccttggt ccagaagagc agcatgggcc cttctactt gggttgcaa
65521 ctgatctccc tcaggcctga gaaggatggg gcagccactg gtgtggacac cacctgcacc
65581 taccaccctg accctgtggg ccccgggctg gacatacagc agctttactg ggagctgagt
65641 cagctgaccc atggtgtcac ccaactgggc ttctatgtcc tggacaggga tagcctcttc
65701 atcaatggct atgcaccca gaatttatca atccggggcg agtaccagat aaatttcac
65761 attgtcaact ggaacctcag taatccagac cccacatcct cagagtacat caccctgctg
65821 agggacatcc aggacaaggt caccacactc taaaaaggca gtcaactaca tgacacattc
65881 cgcttctgcc tggtcaccaa cttgacgatg gactccgtgt tggctactgt caaggcattg
65941 ttctcctcca atttggaccc cagcctgggt gagcaagtct ttctagataa gaccctgaat
66001 gcctcattcc attggctggg ctccacctac cagttgggtg acatccatgt gacagaaatg
66061 gagtcatcag tttatcaacc aacaagcagc tccagcacc agcacttcta cctgaatttc
66121 accatcacca acctaccata ttcccaggac aaagcccagc caggcaccac caattaccag
66181 aggaacaaaa ggaatattga ggatgcgctc aaccaactct tccgaaacag cagcatcaag
66241 agttatTTTT ctgactgtca agtttcaaca ttcaggtctg tccccaacag gcaccacacc
66301 ggggtggact ccctgtgtaa cttctcgcca ctggctcgga gagtagacag agttgccatc
66361 tatgaggaat ttctgcggat gacccggaat ggtaccagc tgcagaactt caccctggac
66421 aggagcagtg tccttggtga tgggtattct cccaacagaa atgagccctt aactgggaat
66481 tctgaccttc cttctgggc tgtcatctc atcggttggt caggactcct gggactcatc
66541 acatgcctga tctgcggtgt cctggtgacc acccgccggc ggaagaagga aggagaatac
66601 aacgtccagc aacagtgcc aggctactac cagtcacacc tagacctgga ggatctgcaa
66661 tgactggaac ttgccggtgc ctgggggtgc ttccccccag ccagggtcca aagaagcttg
66721 gctggggcag aaataaacca tattggtcgg aaaaaaaaaa aaaaa

```

Figura 3A (cont.)

Secuencia polipeptídica (SEC ID N° 2)

MLKPSGLPGSSSPTRSLMTGSRSTKATPEMDSGLTGATLSPKTS
 TGAIVVTEHTLPFTSPDKTLASPTSSVVGRTTQSLGVMSSALPESTSRGMTHSEQRTS
 PSLSPQVNGTPSRNYPATSMVSGLSSPRTRTSSTEGNFTKEASTYTLTVETTSQGPVTE
 KYTVPTETSTTEGDSTETPDTRYIPVKITSPMKTFADSTASKENAPVSMTPAETTVT
 DSHTPGRTNPSFGTLYSSFLDLSPKGTNSRGETSLELILSTTGYPFSSPEPGSAGHS
 RISTSAPLSSASVLDNKISETSFSGQSLTSPLSPGVPEARASTMPNSAIPFSMTLS
 NAETSAERVSTISSLGTPSISTKQTAETILTFHAFATMDIPSTHIAKTLASEWLGS
 PGTLLGGTSTSALTSTSPSTTLVSEETNTHHSTSGKETEGTLNMTPLETSAPGEESE
 MTATLVPTLGFTTLDISKIRSPSQVSSSHPTRELRTTGSTSGRQSSSTAAGHSSDILRA
 TTSSTSKASSWTSESTAQQFSEPQHTQWVETSPSMKTERPPASTSVAAPITTSVPSV
 SGFTTLKTSSTKGIWLEETSADTLIGESTAGPTTHQFAVPTGISMTGSSSTRGSQGT
 HLLTRATASSETSADLTATNGVPVSVSPAVSKTAAGSSPPGGTKPSYTMVSSVIPET
 SSLQSSAFREGTSLGLTPLNTRHPFSSPEPDSAGHTKISTSIPLSSASVLEDKVSAT
 STFHHKATSSITTGTPEISTKTKPSSAVLSSMTLSNAATSPERVNATSPLTHPSPS
 GEETAGSVLTLSTSAETTDSPNIHPTGTLTSESSESPTLSLPSVSGVKTTFSSSTPS
 THLFTSGEETEETSNPSVSQPETSVSRRVTTLASTSVPTPVFPTMDTWPTRSAQFSS
 HVLSELRATSSSTSVTNSTGSALPKISHLTGTATMSQTNRDTFNDSAAPQSTTWPETSP
 RFKTGLPSATTTVSTSATSLSATVMVSKFTSPATSSMEATSIREPSTTILTTETNGP
 GSMASVSTNIPIGKGYITEGRDLSHLPIGTTASSETSMDFTMAKESVMSVSPSQSM
 DAAGSSTPGRTSQFVDTFSDDVYHLTSREITIPRDGTSSALTPQMTATHPPSPDPGSA
 RSTWLGLILSSSPSSPTPKVTMSSTFSTQRVTTSMIMDTVETSRWNMPNLPSTTSLTPS
 NIPTSGAIGKSTLVPLDTPSPATSLEAEGGLPTLSTYPESTNTPSIHLGAHASSESP
 STIKLTMAVSVKPGSYTPLTFPSIETHIHVSTARMAYSSGSSPEMTAPGETNTGSTWD
 PTTYITTTDPKDTSSAQVSTPHSVRTLRTTENHPKTESATPAAYSGSPKISSPNLTS
 PATKAWTITDTEHSTQLHYTKLAEKSSGFETQSAPGPVSVVIPTSPITIGSSTLELTS
 DVPGEPLVLAPSEQTTITLPMATWLSTSLTEEMASTDLDISPSSPMSTFAIFPPMST
 PSHELKSEADTSAIRNTDSTTLDQHLGIRSLGRTGDLTTPITPLTTTWTSVIEHST
 QAQDTLSATMSPHTVTSQSLKDQTSIPASASPSHLTEVYPELGTQGRSSSEATTFWKPS
 TDTLSREIETGPTNIQSTPPMDNTTGGSSSGVTLGIAHLPIGTSSPAETSTNMALER
 RSSTATVSMAGTMGLLVTSAPGRSISQSLGRVSSVLSESTTEGVTDSKSGSSPRLNTQ
 GNTALSSSLEPSYAEGSQMSTSIPLTSSPTTPDVEFIGGSTFWTKEVTTVMSTDISKS
 SARTESSSATLMSTALGSTENTGKEKLRTASMDLPSPTPSMEVTPWISLTLNAPNTT
 DSLDLSHGVHTSSAGTLATDRSLNTGVTRASRLNGSDTSSKSLSMGNSTHTSMTDTE
 KSEVSSSIHPRPETSAPGAETTLTSTPGNRAISLTLPFSSIPEEVISTGITSGPDIN
 SAPMTHSPITPPTIVWTSTGTIEQSTQPLHAVSSEKVSQVQSTPYVNSVAVSASPTH
 ENSVSSGSSTSSPYSSASLESLDSTISRRAITSWLWDLTSLPTTTWPSTSLSEALS
 SGHSGVSNPSSSTTEFPLFSAASTSAKQRNPETETHGPQNTAASTLNTDASSVTGLS
 ETPVGASISSEVPLPMAITSRSDVSGLTSESTANPSLGTASSAGTKLRTISLPTSES
 LVSFRMNKDPWTVSIPLGSHPTTNTETSIPVNSAGPPGLSTVASDVIDTPSDGAESIP
 TVSFSPSPDTEVTTISHFPEKTTSHFRTISSLTHELTSRVTPPIPGDWMSSAMSTKPTG
 ASPSITLGERRTITSAAPTTSPIVLTASFSTETSTVSLDNETTVKTSIDILDARKTNELP
 SDSSSSSDILINTSIASSTMDVTKTASISPTISIGMTASSSPSLFSSDRPQVPTSTTET
 NTATSPSVSSNTYSLDGGSNVGGTPSTLPPFTITHPVETSSALLAWSRPVRTFSTMVS
 TDTASGENPTSSNSVVTSPVAPGTWASVGSTDLPAAGFLKTSAPAGEAHSLLASTIEP
 ATAFTPHLSAAVVTGSSATSEASLLTTSESKAIHSSPQTPTTPTSGANWETSATPESL
 LVVTETSDTTLSKILVTDITLFTVSTPPSKFPSTGTLSGASFPTLLPDTFAIPLTA
 TEPTSSLATSFDSTPLVTIASDSLGTVPETTLTMSSETSNGDALVLKTVSNPDRSIPGI
 TIQGVTESPLHPSSTSPSKIIVAPRNTTYEGSITVALSTLPAGTTGSLVFSQSSENSET
 TALVDSSAGLERASVMPLTTGSQGMASGGIRSGSTHSTGKTFFSSLPLTMNPGEVTA
 MSEITTNRLTATQSTAPKGI PVKPTSAESGLLPVSASSSPSKAFASLTAPPSTWGI
 PQSTLTFFEFSEVPSLDTKSASLPTPGQSLNTIPDSASTASSSLSKSPEKNPRARMMT

Figura 3B

STKAISASSFQSTGFTETPEGSASPSMAGHEPRVPTSGTGDPYASESMSYPDPKAS
 SAMTSTSLASKLTTLFSTGQAARSGSSSSPISLSTEKETSFLSPTASTSRKTSFLGFP
 SMARQPNILVHLQTSALTSLTSTLNMSQEEPELTSSQTIAEEEGTTAETQTLTFTP
 SETPTSLLPVSSPTEPTARRKSSPETWASSISVPAKTSLVETTDGTLVTTIKMSSQAA
 QGNSTWPAPAEETGTSPAGTSPGSPEVSTTLKIMSSKEPSISPEIRSTVRNSPWKTPE
 TTVPMETTVEPVTLQSTALGSGSTSISHLPTGTTSPKSPTENMLATERVSLSPSPPE
 AWTNLYSGTPGGTRQSLATMSSVSLESPTARSITGTGQOSSPELVSKTTGMEFSMWHG
 STGGTTGDTHVSLSTSSNILEDPVTSPPNSVSSLTDKSKHKTETWVSTTAIPSTVLNNK
 IMAAEQQTSSRSVDEAYSSSTSSWSDDQTSQSDITLGASPDVTNTLYITSTAQTSSLVSLP
 SGDQGITSLTNPSGGKTSSASSVTSPSIGLETLRANVS AVKSDIAPTAGHLSQTSSPA
 EVSILDVTTAPTPGISTTITMTGNTSISTTTNPEVGMSTMDSTPATERRTTSTEHPS
 TWSSTAASDSWTVTDMTSLNKVARSPGTISTMHTTSFLASSTELDSMSTPHGRITVIG
 TSLVTPSSDASAVKTETSTSERLTSPSDTTASTPISTFSRVQRMSISVPDILSTSWTP
 SSTEAEVDVPMVSTDHASTKTDPNTPLTSTFLFDSLSTLDWDTGRSLSSATATTSAPO
 GATTPOELTLETMISPATSQLPFSIGHITS AVTPAAMARSSGVTFSRPDPTSKKAEQT
 STQLPTTTSAHPGQVPRSAATLDVIPHAKTPDATFQRQQTALTTEARATSDSWNE
 KEKSTPSAPWITEMNSVSEDTIKEVTSSSSVLKDPEYAGHKLGIWDDFIPKFGKAAH
 MRELPLSPQDKEAHPSTNTVETTGWVTSSEHASHSTIPAHSASSKLTSPVVTST
 REQAIVSMSTTTWPESTRARTEPNSTLTIELRDVSPYMDTSSTTQTSIISSPGSTAIT
 KGPRTETSSKRISSSFLAQSMRSDSPSEAITRLSNFPAMTESGGMILAMQTSPPGA
 TSLSAPTLDTSATASWTGTPLATTQRTYSEKTTLSKGPEDTSQPSPPSVEETSSSS
 SLVPIHATTSPSNILLTSQGHSPSTPPVTSVFLSETSGLGKTTDMSRISLEPGTSLP
 PNLSSSTAGEALSTYEASRDTKAIIHSAADTAVTNMEATSSEYSPIPGHTKPSKATSPLV
 TSHIMGDITSSTSVFGSSETTEIETVSSVNQGLQERSTSQVASSATETSTVITHVSSG
 DATTHVTKTQATFSSGTSISSPHQFITSTNTFTDVSTNPNSTSLIMTESSGVITTTQTG
 PTGAATQGPYLLDTSTMPYLTETPLAVTPDFMQSEKTTLSKGPKDVTWTSPPSVAET
 SYPSSLTPFLVTTIPPATSTLQGGHTSSPVSATSVLTSLGLVKTDDMLNTSMEPVTNSP
 QNLNPNSEILATLAATTDIETIHPSINKAVTNMGTASSAHVLHSTLPVSSESTATS
 PMVPASSMGDALASISIPGSETTDIEGEPTSSSLTAGRKENSTLQEMNSTTESNIIILSN
 VSVGATEATKMEVPSFDATFIPTPAQSTKFPDIFSVASSRLSNSPPMTISTHMTTQ
 TGSSGATSKIPLALDTSTLETSAGTPSVVTEGFAHSKITAMNNDVKDVSQTNPPFQD
 EASSPSSQAPVLVTTLPSSVAFTPQWHSTSSPVSMSSVLTSSLVKTAGKVDTSLETVT
 SSPQMSNTLDDISVTSAAATTDIETHPSINTVVTNVGTTGSASFESHSTVSAYPEPSK
 VTSPNVTTSTMEDTTISRSIPKSSKTTTRETETSSSLTPKLRETSISQEITSSTETST
 VPKELTGATTEVSRTDVTSSSSSTSPGPDQSTVSLDISTETNTRLSTSPIMTESAEI
 TITTQTGPHGATSQDTFTMDPSNTTPQAGIHSAMTHGFSQLDVTTLMSRIPQDVSWTS
 PPSVDKTSSPSSFLSSPAMTTPSLISSLTLPEDKLSSPMTSLLTSLGLVKITDILRTRLE
 PVTSSLPNFSSSTSDKILATSKDSKDTKEIFPSINTEETNVKANNSGHESHSPALADSE
 TPKATTQMVIITTVGDPAPSTMPVHGSSSETTNIKREPTYFLTPLRRETSTSQESSFP
 TDTSFLLSKVPTGTITEVSSSTGVNSSSKIISTPDHDKSTVPPDTFTGEIPRVFTSSIKT
 KSAEMTITTQASPPESASHSTLPLDTSTTLQGGTHSTVTQGFYSEVTTLMGMGPNG
 VSWMTTPPVEETSSVSSLMSSPAMTSPSPVSSSTSPQSISSPLPVTALPTSVLVTDD
 VLGTTSPESVTSSPPNLSSIHERPATYKDTAHTAAMHHSTNTAVTNVGTSGSGHKS
 QSSVLADSETSKATPLMSTTSTLGDTSVSTSTPNISQTNQIQTEPTASLPRLRESST
 SEKTSSTTETNTAFSYVPTGAIQASRTEISSRSTISDLDRPTIAPDISTGMITRLF
 TSPIMTKSAEMTVTTQTTTPGATSQGILPWDSTSTTLFQGGTHSTVSQGFPHSEITTLR
 SRTPGDVSWMTTPPVEETSSGFLMSPSMTSPSPVSSSTSPESIPSSPLPVTALLTSVL
 VTTTNVLGTTSPETVTSSPPNLSSPTQERLTTYKDTAHTAAMHAMHTNTAVANVGT
 ISGHESQSSVPADSHTSKATSPMGITFAMGDTSVSTSTPAFFETRIQTESTSSLIPLG
 RDRTHSEINTVTETSTVLSEVPTTTTTEVSRTEVITSSRTTISGPDHSMSPYISTE
 TITRLSTFPFVTGSTEMAITNQTGPIGTISQATLTLDTSSTASWEGTHSPVTQRFPHS
 EETTTMSRSTKGVSWQSPPSVEETSSPSSPVPLPAITSHSSLYSAVSGSSPTSALPVT
 SLLTSGRRKTIIDMLDTHSELVTSLLPSASSFSGEILTSEASTNTETIHFSENTAETNM
 GTTNSMHKLHSSVSIHSQPSGHTPPKVTGSMMEDAIVSTSTPGSPETKNVDRDSTSP
 TPELKEDSTALVMNSTTESNTVFSSVSLDAATEVSRAEVYYDPTFMPASAQSTKSPD
 ISPEASSSHSNSPPLTIISTHKTIAQTGPGSVTSLGQLTLDSTIATSAGTPSARTQD

Figura 3B (cont.)

FVDSETTSVMNNDLNDVLKTSFSAEEANSLSSQAPLLVTTSPSPVSTLQEHSTSSL
 VSVTSVPTPTLAKITDMDTNLEPVTRSPQNLRLNTLATSEATTDTHTMHPSINTAMANV
 GTTSSPNEFYFTVSPDSDPYKATSAVVITSTSGDSIVSTSMPRSSAMKKIESETTFSL
 IFRLRETSTSQKIGSSSDTSTVFDKAFTAATTEVSRTELTSRSSRTSIQGEKPTMSPD
 TSTRSVTMLSTFAGLTKSEERTIATQTGPHRATSQGTLTWDTSITTSQAGTHSAMTHG
 FSQDLDLSTLTSRVPEYISGTSPPSVEKTSSSSSSLSLPAITSPSPVPTTLPESRPSSP
 VHLTSLPTSGLVKTTDMLASVASLPPNLGSTSHKIPTTSEDIKDTEKMYPSTNIAVTN
 VGTSTSEKESYSSVPAYSEPCKVTSPMVTSEFNIRDTIVSTSMPGSSEITRIEMESTFS
 VAHGLKGTSTSQDPIVSTEKSAVLHKLTTGATETSRTEVASSRRTSIPGPDHSTESPD
 ISTEVIPSLPISLGITESSNMTIITRTGPPLGSTSQGTFTLDTPTTSSRAGTHSMATQ
 EEPHSEMFTVMNKDPEILSWTIPPSIEKTSFSSSLMPSPAMTSPPVSTLPKTIHTTP
 SPMTSLLTPSLVMTTDTLGTSPPEPTTSSPPNLSSTSHVILTDEDTTAEAMHPSTST
 AATNVETTCSGHGSQSSVLTDESKTKATAPMDTTSTMGHTTVSTSMSVSSETTKIKRE
 STYSLTPGLRETSISQNASFSTDTISIVLSEVPTGTTAEVSRTEVTSSGRTSIPGPSQS
 TVLPEISTRMTRLFASPTMTESAEMTIPTQTGPSGSTSQDTLLTDTSTTKSQAKTHS
 TLTQRFPHSEMFTLMSRGPDMQSSPSPLENPSSLPSSLPLPATTSPPISSTLPVT
 ISSSPLPVTSLLTSSPVTTTDMLHTSPELVTSSPPKLSHTSDERLTTGKDTTNTAEVH
 PSTNTAASNVEIPSFHGESPPSALADSETSKATSPMFITSTQEDTTVAISTPHFLETS
 RIQKESISSLSPKLRRETGSSVETSSAIETSAVLSEVSIATTEISRTEVTSSRTSIS
 GSAESTMLPEISTTRKIIKFPTSPILAESSEMTIKTQTSPPGSTSESTFTLDTSTTPS
 LVITHSTMTQRLPHSEITTLVSRGAGDVPRPSSLPVEETSPSSQLSLSAMISPSPVS
 STLPASSHSSASVTSPLTPGQVKTTTEVLDAEAPETSPSPSLSSTVEILATSEVTT
 DTEKIHFPNTAVTKVGTSSSGHESPPSVLPDSETTKATSAMGTISIMGDTSVSTLTP
 ALSNTRKIQSEPASSLTTRLRETSTSEETSLATEANTVLSKVSTGATTEVSRTEAISF
 SRTSMGPEQSTMSQDISIGTIPRISASSVLTESAKMTITTQTGPSESTLESTLNLNT
 ATTPSWVETHSIVIQQGFPHPEMTTSMGRGPGGVSWPSPPFVKETSPSPSPLSLPAVTS
 PHPVSTTFLAHIPPSPLPVTSLLTSGPATTTDILGTSTEPGTSSSSSLSTTSHERLTT
 YKDTAHTAEVHPSTNTGGTNVATTSSGYKSQSSVLADSSPMCTTSTMGDTSVLTSTPA
 FLETRRIQTELASSLTPLGRESSGEGTSSGKMTSVLSKVPTGATTEISKEDVTSIP
 GPAQSTISPDISTRTVSWFSTSPVMTESAEITMNTHTSPLGATTQGTSTLATSSSTSL
 TMTHTSISQGFHSQMSLTMRRGPEDVSWMSPPLLEKTRPSFSLMSSPATTSPPSVSS
 TLPESISSSPLPVTSLLTSLGAKTTDMLHKSSEPVTNSPANLSSTVEILATSEVTTD
 TEKTHPSSNRTVTDVGTSSSGHESTSFVLADSQTSKVTSMPVITSTMEDTSVSTSTPG
 FFETSRIQTEPTSSLTGLRKTSSEGSTSLATEMSTVLSGVPTGATAEVSRTEVTSSS
 RTSISGFAQLTVSPETSTETITRLPTSSIMTESAEMMIKTQDPPGSTPESTHTVDIS
 TTPNWVETHSTVTQRFHSEMFTLVSRSPGDMLWPSQSSVEETSSASSLLSLPATTS
 SPVSSSTLVEDFPSASLPVTSLLTPGLVITDRMGISREPGTSSTSNLSSTTSHERLTT
 EDTVDTEDMQPSTHTAVTNVRTSISGHESQSSVLSOSETPKATSPMGTTYTMGETSVS
 ISTSDFFETSRIQIEPTSSLTSLGRETSSESSERISSATEGSTVLSEVPAGATTEVSRTE
 VISSRGTSMSGPDQFTISPDISTEAITRLSTSPIMTESAESAITIETGSPGATSEGLT
 TLDSTTTTFWSTHSTASPGFHSSEMFTLMSRTPGDVPWPSLPVSEAEASSSSSLSP
 AMTSTSFSSALPESISSSPHPVTALLTLGPVKTTDMLRTSSEPETSPPNLSSTSAEI
 LATSEVTKDREKIHPSNTPVVNVGTVIYKHLSPSSVLADLVTTKPTSPMATTSTLGN
 TSVSTSTPAFPETMMTQPTSSLTSLGREISTSQETSSATERSASLSGMPTGATTKVSR
 TEALSLGRSTSTPGPAQSTISPEISTETITRISTPLTTTGAEMTITPKTGHSAGASSQG
 TFTLDTSSRASWPETHSAATHRSPHSGMTTPMSRGPEDVSWPSRPSVEKTSPPSSSLVS
 LSAVTSPSPLYSTPSESSHSSPLRVTSLFTPVMMKTTDMLDTSLEPVTSPSPSMNITS
 DESLATSKATMETEAIQLENTAVTQMGTISARQEFYSSYPGLPEPSKVTSPPVTSST
 IKDIVSTTIIPASSEITRIEMESTSTLTPTPRETSTSQEIHSATKPTVPYKALTSATI
 EDSMTQVMSSSRGSPDQSTMSQDISSEVITRLSTSPIKAESTEMTITTQTGSPGATS
 RGTLLTDTSTTFMSGTHSTASQGFHSQMTALMSRTPGDVPWLSHPVSEAEASSASFSL
 SSPVMTSSSPVSSSTLPDSIHSSSLPVTSLLTSLGLVKTTELLGTSSEPETSPPNLSST
 SAEILATTEVTTDEKLEMTNVVTSGYTHESPSSVLADSVTTKATSSMGITYPTGDTN
 VLTSTPAFSDTSRIQTKSLSLTPGLMETSISEETSSATEKSTVLSSVPTGATTEVSR
 TEAISSSRTSIPGPAQSTMSSDTSMETITRISTPLTRKESTDMAITPKTGSPGATSQG
 TFTLDSSSTASWPETHSATTQRFQSVVTPMSRGPEDVSWPSPLSVEKNPSSSLVS
 SSSVTSPPPLYSTPSGSSHSSPVVTSLFTSIMMKATDMLDASLEPETTSAPNMNITS
 DESLATSKATTETEAIHV FENTAASHVETTSATEELYSSSPGFSEPTKVISPVTSSS
 IRDNMVSTTMPGSSGITRIEIESMSSLTPLGRETRTSQDITSSTETSTVLYKMSSGAT

Figura 3B (cont.)

PEVSRTEVMPSSRTSIPGPAQSTMSLDISDEVVTRLSTSPIMTESAEITITTQTGYSL
 ATSQVTLPLGTSMTFLSGTHSTMSQGLSHSEMTNLMRGPESLSWTSPRFVETTRSSS
 SLTSLPLTTSLSPVSSLLDSSPSSPLPVTSILPLGLVKTEVLDTSSSEPKTSSSPNL
 SSTSVETPATSEIMTDTEKIHPSNTAVAKVRTSSSVHESHSSVLADSETTITIPSMG
 ITSAVDDTTVFTSNPAFSETRRIPTFTSLTPGFRETSTSEETTSITETSAVLGYVP
 TSATTEVSMTEIMSSNRTHIPDSQSTMSPDIIITEVITRLSSSSMMSESTQMTITTQK
 SSPGATAQSTLTTLATTTAPLARTHSTVPPRFLHSEMTLMSRSPENPSWKSSPFVEKT
 SSSSSLLSLPVTTSPSVSSLTLPQSIPISSSSFSVTSLLTPGMVKTTDTSTEPGTSLSPL
 SGTSVETLAASEVTTDTTEKIHPSSSMAVTNVGTTSSGHLYSSSVSIHSEPSKATYPVG
 TPSSMAETSISTSMANFETTGFEEAPFSLTSGFRKTNMSLDTSSVTPNTPTSSPGS
 THLLQSSKTDFTSSAKTSSPDWPPASQYTEIPVDIITPFNASPSITESTGITSPESR
 FTMSVTESTHHLSTDLLPSAETISTGTVMPSLSEAMTSFATTGVPRASGSGSPFSRT
 ESGPGDATLSTIAESLPSSTPVFFSSSTFTTTDSSTIPALHEITSSSATPYRVDTSLG
 TESSTTEGRLVMVSLDTSSQPGRTSSSTPILDTRMTESVELGTVTSAYQVPSLSTRLT
 RTDGIMEHITKIPNEAAHRGTIRPVKGPQTSTSPASPKGLHTGGTKRMETTTTALKTT
 TTALKTTSRATLTTSVYTPTLGLTLPNASRQMASTILTEMMITTPYVFPDVPETTS
 LATSLGAETSTALPRTTPSVLNRESETTASLVSRSGAERSPIQTLDVSSSEPDTTAS
 WVIHPAETIPTVSKTTPNFFHSELDTVSSTATSHGADVSSAIPTNISPSELDALTPLV
 TISGTDSTTFPTLTKSPHETETRTTWLTHPAETSSITPTIPNFHSHEDATPLSI
 SPGAETSSAIPIMTVSPGAEDLVTSQVTSSTGTDNRMTIPTLTLSPGEPKTIASLVTHP
 EAQTSSAIPSTISPAVSRLVTSMTVSLAAKTSTTNRALTNSPGEPATTVSLVTHPAQ
 TSPTVPWTTISFFHKSDDTTPSMTTSHGAESSAVPTPTVSTEVPGVVTPLVTSRAV
 ISTTIPILTLSPGEPETTPSMATSHGEEASSAIPPTVSPGVPGVVTSLVTSRAVTS
 TTIPILTFSLGEPETTPSMATSHGTEAGSAVPTVLPEVPGMVTSLVASSRAVTSSTLP
 TLTLSPGEPETTPSMATSHGAEASSVPTVSPGVPGVVTSLVTSSSGVNSTSIPTLIL
 SPGELETPSMATSHGAEASSAVPTPTVSPGVPGVVTPLVTSRAVTSSTTIPILTSS
 SEPETTPSMATSHGVEASSAVLTVSPGVPGMVTSLVTSRAVTSSTTIPILTSSDEPE
 TTTSLVTHSEAKMISAIPTLAVSPTVQGLVTSLVTSSSGSETSAFNSLTVASSQPETID
 SWVAHPGTEASSVVPTLTVSTGEPFTNISLVTHPAESSSTLPRTTSRFSHSELDTMP
 TVTSPEAESSAISTTISPGIPGVLTSLVTSSGRDISATFPTVPESPHESEATASWVT
 HPAVTSSTVPRTTPNYSHSEPDTTPSIATSPGAETSDFPTITVSPDVPDMVTSQVTS
 SGTDTSTITPTLTLSSGEPETTTSTFITYSEHTSSAIPTLVPSPGASKMLTSLVSSG
 TDSTTTFTLTETPYEPETTAIQLIHPAETNTMVPKTPKFHSHKSDTTLPVAITSPG
 PEASSAVSTTISPDMSDLVTSLVPSSTGTDSTTFPTLSETPYEPETTIVLTHPAET
 STTVSGTIPNFHSHRSDTAPSMVTSPGVDTRSGVPTTIPPSIPGVVTSQVTSSTADT
 STAIPTLTPSPGEPETTASSATHPGTQTGFTVPIRTVPSSEPDTMASWVTHPPQTSTP
 VSRTTSSFSHSSPDATPVMATSPRTEASSAVLTISPGAPEMVTSQITSSGAATSTTV
 PTLTHSPGMPETTALLSTHPTGTSTKTFPASTVFPQVSETTASLTIRPGAETSTALPT
 QTTSSLTLLVTGTSRVDLSPASPGVSAKTAPLSTHPTGTSTMIPTSTLSLGLLET
 TGLLATSSSAETSTSTLTTLTVSPAVSGLSSASITTDKPQTVTSWNTETSPSVTSVGPP
 EFSRTVTGTTMTLIPSEMPTPKTSHGEGVSPTTILRTTMVEATNLATGSSPTVAKT
 TTTENTLAGSLFTPLTTPGMSTLASESVTSRTSYNHRSWISTTSSYNRRYWPATSTP
 VTSTFSPGISTSSIPSSAATVPFVFPFTLNFTITNLQYEEDMRHPGSRKFNATEREL
 QGLLKPLFRNSSLEYLYSGCRLASLRPEKDSSAMAVDAICTHRPDPEDLGLDRERLYW
 ELSNLTNGIQELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSSMPTTSTPGTSTVDVGTSGTPSSSPSP
 TAAGPLLMPFTLNFTITNLQYEEDMRRTGSRKFNTMESVLQGLLKPLFKNTSVGPLY
 GCRLTLRPEKDGAATGVDAICTHRDPKSPGLNREQLYWELSKLTNDIEELGPYTL
 RNSLYVNGFTHQSSVSTSTPGTSTVDLRTSGTPSSLSSTPIMAAGPLLVPFTLNFTI
 TNLQYGEDMGHPGSRKFNTTERVLQGLLPFKNTSVGPLYSGCRLTSLRSEKDGAAT
 GVDAICIIHLDPKSPGLNRERLYWELSQLTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRTSV
 TTSTPGTSTVDLGTSGTPFSLPSPATAGLLVFTLNFTITNLQYEEDMRHPGSRKFNT
 TTERVLQTLGPMFKNTSVGLLYSGCRLTLRSEKDGAATGVDAICTHRDPKSPGLD
 REQLYWELSQLTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHWIPVPTSSTPGTSTVDLGSSTPS
 SLPSPATAAGPLLVPFTLNFTITNLQYEEDMRHPGSRKFNTTERVLQGLLPMFKNTSV
 GLLYSGCRLTLRSEKDGAATGVDAICTHRDPKSPGVDRQLYWELSQLTNGIKELG
 PYTLDRNSLYVNGFTHQTSAPNTSTPGTSTVDLGTSGTPSSLPSPATAGLLVFTLN
 FTITNLQYEEDMRHPGSRKFNTTERVLQGLLKPLFKNTSVGPLYSGCRLTLRSEKD
 AATGVDAICTHRDPKSPGVDRQLYWELSQLTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHQ
 SAPNTSTPGTSTVDLGTSGTPSSLPSPATAGLLVFTLNFTITNLQYEEDMRHPGSR

Figura 3B (cont.)

KFNTTERTVLQGLLGPMPKNTSVGLLYSGCRLTLLRPEKNGAATGMDAICSHRLDPKSP
 GLNREQLYWELSQLTHGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSSVAPTSTPGTSTVDLGT
 GTPSSLPSPPTAVPLLVPTLNFTITNLQYGEDMRHPGSRKFNTTERTVLQGLLGP
 NSSVGPLYSGCRLISLRSEKDGAATGVDAICTHHLNPQSPGLDREQLYWQLSQMTNGI
 KELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSSGLTTSTPWTSTVDLGTSGTPSPVPSPTTAGPLLV
 FTLNFTITNLQYEEEDMRHPGSRKFNTTERTVLQGLLSPIFKNSSVGPLYSGCRLTSLR
 EKDGAATGMDAVCLYHPNPKRPGLDREQLYWELSQLTHNITELGPYSLDRDSLYVNGF
 THQNSVPTTSTPGTSTVYWATTGTFSSFPGHTEPGPLLIPTFNFTITNLHYEENMQH
 PGSRKFNNTERTVLQGLLPLFKNTSVGPLYSGCRLTSLRPEKDGAATGMDAVCLYHPN
 PKRPGLDREQLYWELSQLTHNITELGPYSLDRDSLYVNGFTHQNSVPTTSTPGTSTVY
 WATTGTPSSFPGHTEPGPLLIPTFNFTITNLHYEENMQHPGSRKFNTTERTVLQGLL
 PLFKNTSVGPLYSGCRLTLLRPEKHEAATGVDTICTHRVDPGPGLDREQLYWELSQL
 TNSITELGPYTLDRDSLYVNGFNPRSSVPTTSTPGTSTVHLATSGTPSSLPGHTAPVP
 LLIPFTLNFTITNLHYEENMQHPGSRKFNTTERTVLQGLLPLFKNTSVGPLYSGCRLT
 LLRPEKHEAATGVDTICTHRVDPGPGLLXXEXLYWELSQLTXIXELGPYTLDRXSLY
 VNGFTHXXSXPTTSTPGTSTVXXGTSGTPSSXPXXTSAGPLLVPTLNFTITNLQYEE
 DMHHPGSRKFNTTERTVLQGLLGPMPKNTSVGLLYSGCRLTLLRPEKNGAATGMDAICS
 HRLDPKSPGLDREQLYWELSQLTHGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSSVAPTSTPGT
 STVDLGTSGTPSSLPSPPTAVPLLVPTLNFTITNLQYGEDMRHPGSRKFNTTERTVLQ
 GLLGPLFKNSSVGPLYSGCRLISLRSEKDGAATGVDAICTHHLNPQSPGLDREQLYWQ
 LSQMTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSSGLTTSTPWTSTVDLGTSGTPSPVPSPT
 TAGPLLVPTLNFTITNLQYEEEDMRHPGSRKFNTERTVLQGLLSPIFKNSSVGPLYSG
 CRLTSLRPEKDGAATGMDAVCLYHPNPKRPGLDREQLYWELSQLTHNITELGPYSLDR
 DSYLVNGFTHQSSMTTTRTPDTSTMHLATSRTPASLSGPTTASPLLVLTINCTITNL
 QYEEEDMRRTGSRKFNTMESVLQGLLPLFKNTSVGPLYSGCRLTLLRPPKDGAAATGVD
 AICTHRLDPKSPGLNREQLYWELSKLTNDIEELGPYTLDRNSLYVNGFTHQSSVSTTS
 TPGTSTVDLRTSGTPSSLSPTIMXXXPLLPFTXNXTITNLXXXXMXXPGSRKFNT
 TERTVLQGLLPLFKNTSVSSLYSGCRLTLLRPEKDGAATRVDACTYRDPKSPGLDR
 EQLYWELSQLTHSITELGPYTLDRVSLYVNGFNPRSSVPTTSTPGTSTVHLATSGTPS
 SLPGHTXXXPLLPFTXNXTITNLXXXXMXXPGSRKFNTTERTVLQGLLPLFRNSSL
 EYLYSGCRLASLRPEKDSSAMAVDAICTHRPDPEDLGLDRERLYWELSNLTNGIQELG
 PYTLDRNSLYVNGFTHRSSGLTTSTPWTSTVDLGTSGTPSPVPSPTTAGPLLVPTLN
 FTITNLQYEEEDMRHPGSRKFNTTERTVLQGLLPLFKNTSVGPLYSGCRLTLLRPEKQ
 AATGVDTICTHRVDPGPGLDREQLYWELSQLTNSITELGPYTLDRDSLYVNGFNPS
 SVPTTSTPGTSTVHLATSGTPSSLPGHTAPVPLLIPTLNFTITDLHYEENMQHPSR
 KFNTTERTVLQGLLPLFKNTSVGPLYSGCRLTLLRPEKHGAATGVDAICTRLRDPGTP
 GLDRERLYWELSQLTNSVTELGPYTLDRDSLYVNGFTHRSSVPTTSTPGTSAVHLET
 GTPASLPGHTAPGPLLVPTLNFTITNLQYEEEDMRHPGSRKFNTTERTVLQGLLPLFK
 NTSVSSLYSGCRLTLLRPEKDGAATRVDAVCTHRPDPKSPGLDRERLYWKLSQLTHGI
 TELGPYTLDRHSLYVNGFTHQSSMTTTRTPDTSTMHLATSRTPASLSGPTTASPLLV
 FTINFTITNLRYEENMHHPGSRKFNTTERTVLQGLLPLFKNTSVGPLYSGCRLTLLRP
 KKDGAATKVDAICTYRDPKSPGLDREQLYWELSQLTHSITELGPYTQDRDSLYVNGF
 THRSSVPTTSTPGTSAVHLETSGTPASLPGHTAPGPLLVPTLNFTITNLQYEEEDMRH
 PGSRKFNNTERTVLQGLLPLFKNTSVGPLYSGCRLTLLRPEKGAATGVDTICTHRLD
 PLNPGLDREQLYWELSKLTRGIIELGPYLLDRGSLYVNGFTHRTSVPTTSTPGTSTVD
 LGTSGTPFSLPSPAXXXPLLPFTXNXTITNLXXXXMXXPGSRKFNTTERTVLQTLG
 PMFKNTSVGLLYSGCRLTLLRSEKDGAATGVDAICTHRLDPKSPGVDRREQLYWELSQL
 TNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHWIPVPTSSTPGTSTVDLGSPTSSLPSPPTAGPL
 LVPTLNFTITNLKYEEDMHCPGSRKFNTTERTVLQSLGPMFKNTSVGPLYSGCRLTL
 LRSEKDGAATGVDAICTHRLDPKSPGVDRREQLYWELSQLTNGIKELGPYTLDRNSLYV
 NGFTHQTSAPNTSTPGTSTVDLGTSGTPSSLPSPPTXXXPLLPFTXNXTITNLXXXX
 MXXPGSRKFNTTEXVLQGLLXPFXKNXSVGXLYSGCRLTXLRXEXGAATGXDAICXH
 XXXPKXPGLXXEXLYWELSQLTXIXELGPYTLDRXSLYVNGFTHWIPVPTSSTPGTS
 TVDLGSPTSSLPSPPTAGPLLVPTLNFTITNLKYEEDMHCPGSRKFNTTERTVLQSL
 LGPMFKNTSVGPLYSGCRLTSLRSEKDGAATGVDAICTHRVDPKSPGVDRREQLYWEL
 QLTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHQTSAPNTSTPGTSTVXXGTSGTPSSXPXTSA
 GPLLVPTLNFTITNLQYEEEDMRHPGSRKFNTTERTVLQGLLGPMPKNTSVGLLYSGCR

Figura 3B (cont.)

LTLRPEKNGATTGMDAICTHRLDPKSPGLXXEXLYWELSXLTXXIXELGPYTLDRXS
 LYVNGFTHXXSXPTTSTPGTSTVXXGTSPTSSXPXXTXXXPLLPFTXNXTITNLXX
 XXXMXXPGSRKFNTTERVLQGLLKPLFRNSSLEYLYSGCRLASLRPEKDSSAMAVDAI
 CTHRPDPEDLGLDRERLYWELSNLTNGIQELGPYTLDRNSLYVNGFTHRSMPTTSTP
 GTSTVDVGTSGTPSSSPSPTTAGPLLIPTFLNFTITNLQYGEDMGHPGSRKFNTTERV
 LQGLLGPIFKNTSVGPLYSGCRLTSLRSEKDGAATGVDAICIHHLDPKSPGLNRERLY
 WELSQLTNGIKELGPYTLDRNSLYVNGFTHRTSVPTTSTPGTSTVDLGTSGTPFSLPS
 PATAGPLLVLFTLNFTITNLKYEEDMHRPGSRKFNTTERVLQTLGPMFKNTSVGLLY
 SGCRLTLRSEKDGAATGVDAICTHRLDPKSPGLXXEXLYWELSXLTXXIXELGPYTL
 DRXSLYVNGFTHXXSXPTTSTPGTSTVXXGTSPTSSXPXXTXXXPLLPFTXNXTIT
 NLXXXXMXXPGSRKFNTTERVLQGLLRPVFKNTSVGPLYSGCRLTLRPPKDGAAATK
 VDAICTYRDPKSPGLDREQLYWELSQTLSITELGPYTQDRDSLYVNGFTHRSSVPT
 TSIPGTSVHLETTGTPSSFPGHTEPGPLLIPTFNFTITNLRYEENMQHPGSRKFNT
 TERVLQGLLTPLFKNTSVGPLYSGCRLTLRPEKQEAATGVDTICTHRVDPGPGLDOR
 ERLYWELSQLTNSITELGPYTLDRDSLYVDGFNPWSSVPTTSTPGTSTVHLATSGTPS
 PLPGHTAPVPLLIPTFLNFTITDLHYEENMQHPGSRKFNTTERVLQGLLKPLFKSTSV
 GPLYSGCRLTLRPEKHGAATGVDAICTLRDPTGPGLDREERLYWELSQLTNSITELG
 PYTLDRDSLYVNGFNPWSSVPTTSTPGTSTVHLATSGTPSSLPGHHTAGPLLVPTFLN
 FTITNLKYEEDMHCPSGRKFNTTERVLQSLHGPMPFKNTSVGPLYSGCRLTLRSEKDG
 AATGVDAICTHRLDPKSPGLXXEXLYWELSXLTXXIXELGPYTLDRXSLYVNGFTHXX
 SXPTTSTPGTSTVXXGTSPTSSXPXXTXXXPLLPFTXNXTITNLXXXXMXXPGSR
 KFNTTEXVLQGLLXPXFKNXSVGXLYSGCRLTXLRXEXKGAATGXDAICXHXXXPKXP
 GLXXEXLYWELSXLNSITELGPYTLDRDSLYVNGFTHRSMPTTSTIPGTSVHLETS
 GTPASLPGHHTAGPLLVPTFLNFTITNLQYEEDMRHPGSRKFNTTERVLQGLLKPLFK
 STSVGPLYSGCRLTLRPEKGAATGVDTICTHRLDPLNPGGLXXEXLYWELSXLTXXI
 XELGPYTLDRXSLYVNGFTHXXSXPTTSTPGTSTVXXGTSPTSSXPXXTXXXPLLP
 FTXNXTITNLXXXXMXXPGSRKFNTTEXVLQGLLXPXFKNXSVGXLYSGCRLTXLRX
 EKXGAATGXDAICXHXXXPKXPGLXXEXLYWELSXLTXXIXELGPYTLDRXSLYVNGF
 HPRSSVPTTSTPGTSTVHLATSGTPSSLPGHHTAPVPLLIPTFLNFTITNLHYEENMQH
 PGRKFNTTERVLQGLLGPMFKNTSVGLLYSGCRLTLRPEKNGAATGMDAICSHRLD
 PKSPGLXXEXLYWELSXLTXXIXELGPYTLDRXSLYVNGFTHXXSXPTTSTPGTSTVX
 XGTSPTSSXPXXTXXXPLLPFTXNXTITNLXXXXMXXPGSRKFNTTEXVLQGLLX
 PXFKNXSVGXLYSGCRLTXLRXEXKGAATGXDAICXHXXXPKXPGLXXEXLYWELSXL
 TXXIXELGPYTLDRXSLYVNGFTHQNSVPTTSTPGTSTVYWATTGTPSSFPGHTEPGP
 LLIPFTFNFTITNLHYEENMQHPGSRKFNTTERVLQGLLTPLFKNTSVGPLYSGCRLT
 LLRPEKQEAATGVDTICTHRVDPGPGGLXXEXLYWELSXLTXXIXELGPYTLDRXSLY
 VNGFTHXXSXPTTSTPGTSTVXXGTSPTSSXPXXTXXXPLLPFTXNXTITNLXXXX
 MXXPGSRKFNTTEXVLQGLLXPXFKNXSVGXLYSGCRLTXLRXEXKGAATGXDAICX
 HXXXPKXPGLXXEXLYWELSXLTXXIXELGPYTLDRXSLYVNGFTHRSSVPTTSSPGT
 STVHLATSGTPSSLPGHHTAPVPLLIPTFLNFTITNLHYEENMQHPGSRKFNTTERVLQ
 GLLKPLFKSTSVGPLYSGCRLTLRPEKHGAATGVDAICTLRDPTGPGGLXXEXLYWE
 LSXLTXXIXELGPYTLDRXSLYVNGFTHXXSXPTTSTPGTSTVXXGTSPTSSXPXXT
 XXXPLLPFTXNXTITNLXXXXMXXPGSRKFNTTEXVLQGLLXPXFKNXSVGXLYSG
 CRLTXLRXEXKGAATGXDAICXHXXXPKXPGLXXEXLYWELSXLTXXIXELGPYTLDR
 XSLYVNGFTHRTSVPTTSTPGTSTVHLATSGTPSSLPGHHTAPVPLLIPTFLNFTITNL
 QYEEDMHRPGSRKFNTTERVLQGLLSPIFKNSSVGPLYSGCRLTSLRPEKDGAATGMD
 AVCLYHPNPKRPGLDREQLYCELSQLTNITELGPYSLDRDSLYVNGFTHQNSVPTTS
 TPGTSTVYWATTGTPSSFPGHHTXXXPLLPFTXNXTITNLXXXXMXXPGSRKFNTTE
 XVLQGLLXPXFKNXSVGXLYSGCRLTXLRXEXKGAATGXDAICXHXXXPKXPGLXXEX
 LYWELSXLTXXIXELGPYTLDRXSLYVNGFTHWSSGLTTSTPWTSTVDLGTSGTPSPV
 PSPTTAGPLLVPTFLNFTITNLQYEEDMHRPGSRKFNTATERVLOGLLSPIFKNNTSVGP
 LYSGCRLTLRPEKQEAATGVDTICTHRVDPGPGGLXXEXLYWELSXLTXXIXELGPY
 TLDRXSLYVNGFTHXXSXPTTSTPGTSTVXXGTSPTSSXPXXTXXXPLLPFTXNXT
 ITNLXXXXMXXPGSRKFNTTEXVLQGLLXPXFKNXSVGXLYSGCRLTXLRXEXKGA
 TGXDAICXHXXXPKXPGLXXEXLYWELSXLTXXIXELGPYTLDRXSLYVNGFTHRSFG
 LTTSTPWTSTVDLGTSGTPSPVPSPTTAGPLLVPTFLNFTITNLQYEEDMHRPGSRKF

Figura 3B (cont.)

NTTERVLQGLLTPLFRNTSVSSLYSGCRLTLLRPEKDGAATRVDVCTHRPDPKSPGL
 XXEXLYWELSXLTXIXELGPYTLDRXSLYVNGFTHXXSXPTTSTPGTSTVXXGTS
 PSSXPXXTXXXPLLXPFTXNXTITNLXXXXMXXPGSRKFNTTEXVLQGLLXPXFKNX
 SVGXLYSGCRLTXLRXEXGAATGXDAICXHXXPKXPGLXXEXLYWELSXLTXIXE
 LGPYTLDRXSLYVNGFTHWIPVPTSSTPGTSTVDLGSPTPSSLPSPPTAGPLLVPFTL
 NFTITNLQYGEDMGHPGSRKFNTTERVLQGLLGPIFKNTSVGPLYSGCRLTSLRSEKD
 GAATGVDAICIHHLDPKSPGLXXEXLYWELSXLTXIXELGPYTLDRXSLYVNGFTHX
 XSXPTTSTPGTSTVXXGTSPTPSSXPXXTXXXPLLXPFTXNXTITNLXXXXMXXPGS
 RKFNNTTEXVLQGLLXPXFKNXSVGXLYSGCRLTXLRXEXGAATGXDAICXHXXPKX
 PGLXXEXLYWELSXLTXIXELGPYTLDRXSLYVNGFTHQTFAPNTSTPGTSTVDLGT
 SGTSPSSLPSPPTAGPLLVPFTLNFTITNLQYEDMHHPGSRKFNTTERVLQGLLGP
 KNTSVGLLYSGCRLTLLRPEKNGAATRVDVCTHRPDPKSPGLXXEXLYWELSXLTX
 IXELGPYTLDRXSLYVNGFTHXXSXPTTSTPGTSTVXXGTSPTPSSXPXXTAPVPLLI
 PFTLNFTITNLHYEENMQHPGSRKFNTTERVLQGLLKPLFKSTSVGPLYSGCRLTLLR
 PEKHGAATGVDAICTRLDPTGPGDLRERLYWELSQTNSVTGPLYTLDRDSLYVNG
 FTQRSSVPTTSTPGTSAVHLETSGTPASLPGHAPGPLLVPFTLNFTITNLQYEVDMR
 HPGSRKFNTTERVLQGLLKPLFKSTSVGPLYSGCRLTLLRPEKNGAATGVDTICTHRL
 DPLNPGDLREQLYWELSKLTRGIIELGPYLLDRGSLYVNGFTHRNFPITSTPGTSTV
 HLGTSPTPSSLPSPPTAGPLLVPFTLNFTITNLQYEEAMRHPGSRKFNTTERVLQGLL
 RPLFKNTSIGPLYSSCRLTLLRPEKDKAATRVDVCTHHPDPQSPGLNREQLYWELS
 QLTGHTGELGPYTLDRDSLYVDGFTHWSPIPTTSTPGTSIVNLGTSIPPSLPETXXX
 PLLXPFTXNXTITNLXXXXMXXPGSRKFNTTERVLQGLLKPLFKSTSVGPLYSGCRL
 TLLRPEKDGAATRVDVCTHHPDPKIPGLDRQQLYWELSQTNSVTGPLYTLDRDSLY
 VNGFTQRSSVPTTSTPGTFTVQPETSETPSSLPGPATGPVLLPFTLNFTITNLQYE
 EDMHRPGSRKFNTTERVLQGLLMPLFKNTSVSSLYSGCRLTLLRPEKDGAATRVDV
 CTHRPDPKSPGLDRERLYWKLSQLTHGHTGELGPYTLDRDSLYVNGFTHQSSMTTTRPD
 TSTMHLATSRTPASLSGPTTASPLLVLFTINFTITNLRYEENMHHPGSRKFNTTERVL
 QGLLRPVFKNTSVGPLYSGCRLTLLRPEKDGAATKVDAICTYRDPKSPGLDRERLYW
 ELSQLTHSITELGPYTLDRDSLYVNGFTQRSSVPTTSTPGTPTVDLGTSGTPVSKPGP
 SAASPLLVLFTLNFTITNLRYEENMQHPGSRKFNTTERVLQGLLRSLFKSTSVGPLY
 SGCRLTLLRPEKDGTATGVDAICTHHPDPKSPRLDRERLYWKLSQLTHGHTGELGHYALD
 NDSLFVNGFTHRSSVSTTSTPGTPTVYLGAASKTPASIFGPSAASHLLILFTLNFTITN
 LRYEENMWPGSRKFNTTERVLQGLLRPLFKNTSVGPLYSGSRLTLLRPEKDGEATGVD
 AICTHRPDPTGPGDLREQLYLELSQLTHSITELGPYTLDRDSLYVNGFTHRSSVPTT
 TGVVSEEPFTLNFTINNLRYMADMGQPGSLKFNTDNVMKHLSPFLQRSSLGARYTG
 CRVIALRSVKNGAETRVDLLCTYLQPLSGPGLPIKQVFHELSQLTHGHTGELGYSYLDK
 DSYLNGYNEPGLDEPPTPKPATTFPLPSEATTAMGYHLKTLTNFTITNLQYSPD
 MGKGSATFNSTEGVLQHLRPLFQKSSMGPFYLGCLISLRPEKDGAATGVDTTCTYH
 PDPVGPGLDIQQLYWELSQTGVTQGLGYVLDRLSFLINGYAPQNLIRGEYQINFH
 IVNWNLSNPDPSTSEYITLLRDIQDKVTTLKYSQGLHDTFRFCLVTNLTMDSVLVTVK
 ALFSSNLDPSLVEQVFLDKTLNASFWHLGSTYQLVDIHVTEMESSVYQPTSSSSTQHF
 YLNFTITNLPYSQDKAQPGTTNYQRNKRNIEDALNQLFRNSSIKSYFSDCQVSTFRSV
 PNRHHTGVDSLCLNFSPLARRVDRVAIYEEFLRMTRNGTQLQNFNLTDRSSVLVDGYSPN
 RNEPLTGNSDLPFWAVILIGLAGLLGLITCLICGVLVTTRRRKKEGEYNVQQQCPGY
 QSHLDLEDLQ

Figura 3B (cont.)

Secuencias de ácido nucleico y polipeptídica de IL-18Secuencia de ácido nucleico (SEC ID N° 3)

```

1 attctctccc cagcttgctg agccctttgc tccctggcg actgcctgga cagtcagcaa
61 ggaattgtct cccagtgcac tttgccctcc tggctgccaa ctctggctgc taaagcggct
121 gccacctgct gcagtctaca cagcttcggg aagaggaaag gaacctcaga ccttcagat
181 cgcttcctct cgcaacaaac tatttgtcgc aggaataaag atggctgctg aaccagtaga
241 agacaattgc atcaactttg tggcaatgaa atttattgac aatacgcttt actttatagc
301 tgaagatgat gaaaacctgg aatcagatta ctttggcaag cttgaatcta aattatcagt
361 cataagaaat ttgaatgacc aagttctctt cattgaccaa ggaaatcggc ctctatttga
421 agatatgact gattctgact gtagagataa tgcaccccg accatattta ttataagtat
481 gtataaagat agccagccta gaggtatggc tgtaactatc tctgtgaagt gtgagaaaat
541 ttcaactctc tcctgtgaga acaaaaattat ttcctttaag gaaatgaatc ctctgataa
601 catcaaggat acaaaaagt acatcatatt ctttcagaga agtgtcccag gacatgataa
661 taagatgcaa tttgaatctt catcatacga aggatacttt ctagcttggtg aaaaagagag
721 agacctttt aaactcattt tgaaaaaaga ggatgaattg ggggatagat ctataatggt
781 cactgttcaa aacgaagact agctattaaa atttcatgcc gggcgagtg gctcacgcct
841 gtaatcccag ccctttggga ggctgaggcg ggcagatcac cagaggtcag gtgttcaaga
901 ccagcctgac caacatggtg aaacctcatc tctactaaaa atacaaaaaa ttagctgagt
961 gtagtgacgc atgccctcaa tcccagctac tcaagaggct gaggcaggag aatcacttgc
1021 actccggagg tagaggttgt ggtgagccga gattgcacca ttgcgctcta gcctgggcaa
1081 caacagcaaa actccatctc aaaaaataaa ataaataaat aaacaaataa aaaattcata
1141 atgtg

```

Figura 4ASecuencia polipeptídica (SEC ID N° 4)

```

MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENLESDFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDM
TDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKII SFKEMNPPDNIKDTKSDI IFF
QRSVPGHDKMQFESSSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNE

```

Figura 4B

Secuencias de ácido nucleico y polipeptídica de FGF-2

Secuencia de ácido nucleico (SEC ID N° 5)

```

1  cggccccaga aaacccgagc gagtaggggg cggcgcgcgag gagggaggag aactgggggc
61  gcgggaggct ggtgggtgtc gggggtggag atgtagaaga tgtgacgccg cggcccggcg
121 ggtgccagat tagcggacgc gctgcccgcg gttgcaacgg gatcccgggc gctgcagctt
181 gggaggcggc tctcccagc cggcgctccg ggagacaccc atccgtgaac cccaggtccc
241 gggccgcccg ctcgcccgcg accaggggccc ggcgacaga agagcgcccg agcggtcga
301 ggctggggga ccgcgggcgc ggccgcgcgc tgcggggcgg gaggctgggg ggccggggcc
361 ggggcccgtc cccggagcgg gtcggagggc ggggcccggg cggggggacg gcggtcccc
421 gcgcggtccc agcggtcgg ggatcccggc cgggccccgc agggaccatg gcagccggga
481 gcatcaccac gctgcccgcc ttgcccaggg atggcggcag cggcgccctc ccgccggcc
541 acttcaagga ccccaagcgg ctgtactgca aaaacggggg cttcttccct cgcattccac
601 ccgacggccg agttgacggg gtccgggaga agagcgaccc tcacatcaag ctacaacttc
661 aagcagaaga gagaggagtt gtgtctatca aaggagtgtg tgctaaccgt tacctggcta
721 tgaaggaaga tggaagatta ctggcttcta aatgtgttac ggatgagtg tttctttttg
781 aacgattgga atctaataac tacaatactt accggtcaag gaaatacacc agttggtatg
841 tggcactgaa acgaactggg cagtataaac ttggatccaa aacaggacct gggcagaaag
901 ctatactttt tcttccaatg tctgctaaga gctgatttta atggccacat ctaattctcat
961 ttcacatgaa agaagaagta tattttagaa atttggttaat gagagtaaaa gaaaataaat
1021 gtgtatagct cagtttggtat aattgggtcaa acaatttttt atccagtagt aaaatatgta
1081 accattgtcc cagtaaagaa aaataacaaa agttgtaaaa tgtatattct cccttttata
1141 ttgcatctgc tgttaccagc tgaagcttac ctagagcaat gatctttttc acgcatttgc
1201 tttattcgaa aagaggcttt taaaatgtgc atgttttaga acaaaatttc ttcattggaa
1261 tcatatacat tagaaaatca cagtcagatg tttaatcaat ccaaaatgtc cactatttct
1321 tatgtcattc gttagtctac atgttttcta acatataaat gtgaatttaa tcaattccct
1381 tcatagtttt ataattctct ggcagttcct tatgatagag tttataaaac agtcctgtgt
1441 aaactgctgg aagttcttcc acagtcaggt caattttgtc aaacccttct ctgtacccat
1501 acagcagcag cctagcaact ctgctgggtg tgggagttgt attttcagtc ttcgccaggt
1561 cattgagatc catccactca catcttaagc attcttccct gcaaaaattt atgggtgaatg
1621 aatatggctt taggcggcag atgatataca tatctgactt cccaaaagct ccaggatttg
1681 tgtgctgttg ccgaatactc aggacggacc tgaattctga ttttatacca gtctcttcaa
1741 aaacttctcg aaccgctgtg tctcctacgt aaaaaaagag atgtacaaat caataataat
1801 tacactttta gaaactgtat catcaaagat tttcagttaa agtagcatta tgtaaaggct
1861 caaaacatta ccctaacaaa gtaaagtttt caatacaaat tctttgcctt gtggatatca
1921 agaaatccca aaataatttc ttaccactgt aaattcaaga agcttttgaa atgctgaata
1981 tttctttggc tgctacttgg aggcttatct acctgtacat ttttggggtc agctcttttt
2041 aacttcttgc tgctcttttt cccaaaaggt aaaaatatag attgaaaagt taaaacattt
2101 tgcattggct cagttccttt gtttcttgag ataagattcc aaagaactta gattcatttc
2161 ttcaacaccg aaatgctgga ggtgtttgat cagttttcaa gaaacttgg atataaataa
2221 ttttataatt caacaaaggt tttcacattt tataagggtg atttttcaat taaatgcaa
2281 tttgtgtggc aggattttta ttgccattaa catatttttg tggctgcttt ttctacacat
2341 ccagatggtc cctctaactg ggctttctct aattttgtga tgttctgtca ttgtctccca
2401 aagtatttag gagaagccct ttaaaaagct gccttcctct accactttgc tggaaagctt
2461 cacaattgtc acagacaaag atttttgttc caatactcgt tttgcctcta tttttcttgt
2521 ttgtcaaata gtaaatagata tttgcccttg cagtaattct actgggtgaa aacatgcaaa
2581 gaagaggaag tcacagaaac atgtctcaat tcccatgtgc tgtgactgta gactgtctta
2641 ccatagactg tcttaccat cccctggata tgctcttggt ttttccctct aatagctatg
2701 gaaagatgca tagaaagagt ataattgttt aaaacataag gcattcatct gccatttttc
2761 aattacatgc tgacttccct tacaattgag atttgcccac aggttaaaca tgggttagaaa
2821 caactgaaag cataaaagaa aaatctaggg cgggtgcagt ggctcatgcc tatattccct
2881 gcactttggg aggccaaagc agggagatcg cttgagccca ggagttcaag accaacctgg
2941 tgaaaccccg tctctacaaa aaaacacaaa aaatagccag gcatggtggc gtgtacatgt

```

Figura 5A

```

3001 ggctctcagat acttggggagg ctgaggtggg aggggttgatc acttgaggct gagagggtcaa
3061 gggttgacgtg agccataatc gtgccactgc agtccagcct aggcaacaga gtgagacttt
3121 gtctcaaaaaa aagagaaatt ttccttaata agaaaagtaa tttttactct gatgtgcaat
3181 acatttggtta ttaaatttat tatttaagat ggtagcacta gtcttaaat gtataaaata
3241 tcccctaaca tgtttaaatg tccattttta ttcatatgc tttgaaaaat aattatgggg
3301 aaatacatgt ttgttattaa atttattatt aaagatagta gcactagtct taaatttgat
3361 ataacatctc ctaacttggt taaatgtcca tttttattct ttatgcttga aaataaatta
3421 tggggatcct atttagctct tagtaccact aatcaaaagt tcggcatgta gctcatgac
3481 tatgctgttt ctatgtcgtg gaagcaccgg atgggggtag tgagcaaatc tgccctgctc
3541 agcagtcacc atagcagctg actgaaaatc agcactgcct gagtagtttt gatcagttta
3601 acttgaatca ctaactgact gaaaattgaa tgggcaaata agtgcttttg tctccagagt
3661 atgcgggaga cccttccacc tcaagatgga tatttcttcc ccaaggattt caagatgaat
3721 tgaaaattttt aatcaagata gtgtgcttta ttctgttgta tttttatta ttttaataa
3781 ctgtaagcca aactgaaata acatttgctg ttttataggt ttgaagaaca taggaaaaac
3841 taagagggttt tgtttttatt tttgctgatg aagagatatg tttaaatatg ttgtattgtt
3901 ttgttttagtt acaggacaat aatgaaatgg agtttatatt tgttatttct attttgttat
3961 atttaataat agaattagat tgaaataaaa tataatggga aataatctgc agaattgtgg
4021 tttcctggtg tttcctctga ctctagtcca ctgatgatct ctgataaggc tcagctgctt
4081 tatagttctc tggctaattg agcagatact ctctctgcca gtggaataac gattttttta
4141 gaaggcagtt tgtcaatttt aatcttggtg atacctttat actcttaggg tattatttta
4201 tacaaaagcc ttgaggattg cattctattt tctatatgac cctcttgata tttaaaaaac
4261 actatggata acaattcttc atttaccatg tattatgaaa gaatgaagg gttcaaacaa
4321 atgtgtttcc cagttaacta gggtttactg tttgagccaa tataaatgtg taactgtttg
4381 tgatggcagt attcctaaag tacattgcat gttttcctaa atacagagtt taaataattt
4441 cagtaattct tagatgattc agcttcatca ttaagaatat cttttgtttt atgttgagtt
4501 agaaatgcct tcatatagac atagtcttct agacctctac tgtcagtttt catttctagc
4561 tgcttttcagg gttttatgaa ttttcaggga aagctttaat ttatactaag cttaggaagt
4621 atggctaattg ccaacggcag ttttttctt cttaattcca catgactgag gcatatatga
4681 tctctgggta ggtgagttgt tgtgacaacc acaagcactt tttttttttt taaagaaaaa
4741 aaggtagtga atttttaatc atctggactt taagaaggat tctggagtat acttaggcct
4801 gaaattatat atatttggtc tggaaatgtg ttttcttcca attacatcta caagtaagta
4861 cagctgaaat tcagaggacc cataagagtt cacatgaaaa aaatcaattc atttgaag
4921 gcaagatgca ggagagagga agccttgcaa acctgcagac tgctttttgc ccaatataga
4981 ttgggtaagg ctgcaaaaaca taagcttaat tagctcacat gctctgctct cacgtggcac
5041 cagtggatag tgtgagagaa ttaggctgta gaacaaatgg ccttctcttt cagcattcac
5101 accactacaa aatcatcttt tatatcaaca gaagaataag cataaactaa gcaaaaggtc
5161 aataagtacc tgaaaccaag attggctaga gatatatctt aatgcaatcc attttctgat
5221 ggattgttac gagttggcta tataatgtat gtatggattt ttgatttttg taaaagtttt
5281 aaaaatacaag ctttaagtac atggacattt ttaaaataaa tatttaaaaga caatttagaa
5341 aattgcctta atatcattgt tggctaaata gaatagggga catgcatatt aaggaaaaagg
5401 tcatggagaa ataatttggt tatcaaaaca atacattgat ttgtcatgat acacattgaa
5461 tttgatccaa tagtttaagg aataggtagg aaaatttgggt ttctattttt cgatttctg
5521 taaatcagtg acataaataa ttcttagctt attttatatt tcttgtctt aaatactgag
5581 ctcaagtaagt tgtgttaggg gattatttct cagttgagac tttcttatat gacattttac
5641 tatgttttga cttcctgact attaaaaata aatagtagaa acaattttca taaagtgaag
5701 aattatataa tcaactgctt ataactgact ttattatatt tatttcaaa gttttctcat
5761 ggctactatt catcctctgt gatggaatgg tcaggaattt gttttctcat agtttaattc
5821 caacaacaat attagtcgta tccaaaaata cctttaatgc taaactttac tgatgtatat
5881 ccaaagcttc tccttttcag acagattaat ccagaagcag tcataaacag aagaataggt
5941 ggtatgttcc taatgatatt atttctacta atggaataaa ctgtaatat agaaattatg
6001 ctgctaatta tatcagctct gaggtaattt ctgaaatgtt cagactcagt cggaacaaat
6061 tggaaaattt aaatttttat tcttagctat aaagcaagaa agtaaacaca ttaatttctt
6121 caacattttt aagccaatta aaaaataaaa agatacacac caatatcttc ttcaggctct
6181 gacaggcctc ctggaaactt ccacatattt ttcaactgca gtataaagtc agaaaataaa
6241 gttaacataa ctttactata cacacacata tgtagatttc acaaaatcca cctataattg
6301 gtcaaagtgg ttgagaatat atttttttagt aattgcatgc aaaatttttc tagcttccat
6361 cctttctccc tcgtttcttc tttttttggg ggagctggta actgatgaaa tcttttccca
6421 ccttttctct tcaggaaata taagtggttt tgtttgggta acgtgataca ttctgtatga
6481 attgaaacatt ggagggaaac atctactgaa tttctgtaat ttaaaatatt ttgtgttag
6541 ttaactatga acagatagaa gaatcttaca gatgtgcta taaataagta gaaaataata
6601 atttcatcac taaaatatgc tattttaaaa tctatttctt atattgtatt tctaatacaga
6661 tgtattactc ttattatttc tattgtatgt gttaatgatt ttatgtaaaa atgtaattgc
6721 ttttcatgag tagtatgaat aaaattgatt agtttgtgtt ttcttgtctc ccgaaaaaaa
6781 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa

```

Figura 5A (cont.)

Secuencia polipeptídica (SEC ID N° 5)

MVGVGGGDVEDVTPRPGGCQISGRAARGCNGIPGAAWEAALPRRRPRRHPSVNP
AAGSPRTRGRRTEERPSGSRLGDRGRGRALPGGRLGGRGRGRAPERVGGRGRGRGTAA
PRAAPAARGSRPGPAGTMAAGSITTLPALPEDGGSGAFPPGHFKDPKRLYCKNGGFFL
RIHPDGRVDGVREKSDPHIKLQLQAEERGVSISGVCANRYLAMKEDGRLLASKCVTD
ECFFFERLESNNYNTYRSRKYTSWYVALKRTGQYKLGSKTGPGQKAILFLPMSAKS

Figura 5B