

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 484 417**

(51) Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2009 E 09800092 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2333107**

(54) Título: **Perfil de expresión génica como marcador de la receptividad endometrial**

(30) Prioridad:

22.07.2008 WO PCT/ES2008/000513

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

11.08.2014

(73) Titular/es:

**EQUIPO IVI INVESTIGACIÓN SL (100.0%)
C/ Guadassuar 1 Bajo
46015 Valencia, ES**

(72) Inventor/es:

**SIMÓN VALLES, CARLOS;
HORCAJADAS ALMANSA, JOSÉ ANTONIO;
DÍAZ GIMENO, PATRICIA y
PELICER MARTÍNEZ, ANTONIO**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 484 417 T3

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

DESCRIPCIÓN

Perfil de expresión génica como marcador de la receptividad endometrial

Sector de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a la determinación de la receptividad del endometrio humano a partir de un perfil de expresión génica. Esto se puede conseguir desarrollando un microarray de expresión específico de receptividad endometrial (ERA o Endometrial Receptivity Array) que permita evaluar el estado receptivo de un endometrio humano, así como valorar dicho estado con fines diagnósticos y terapéuticos.

Estado de la técnica

- 10 El endometrio es la mucosa que recubre el interior de la cavidad uterina. Su función es la de alojar al embrión, permitiendo su implantación y favoreciendo el desarrollo de la placenta. Este proceso requiere de un endometrio receptivo capaz de responder a las señales del blastocito que es el estadio de desarrollo en el que se encuentra el embrión cuando implanta. El endometrio humano es un tejido regulado hormonalmente de forma cíclica, las hormonas que lo preparan para alcanzar dicho estado de receptividad son el estradiol que induce la proliferación celular y la progesterona que está implicada en la diferenciación, provocando un gran número de cambios en el perfil de expresión génica del endometrio que alcanza un fenotipo receptivo durante un corto periodo de tiempo llamado "ventana de implantación". Aunque no hay total acuerdo sobre el periodo de implantación en los humanos, los estudios clínicos sugieren que este proceso tiene lugar entre los días 20 y 24 de un ciclo ovulatorio normal (Wilcox y cois., 1999), considerándose crítico el día LH+7 (día 20-21).
- 15
- 20 La evolución de nuestro conocimiento sobre el endometrio humano contrasta con la ausencia de progreso en el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos para su datation y estudio. En la actualidad, la valoración del endometrio todavía se realiza por medio de estudios histológicos basados en observaciones descritas hace más de 50 años (Noyes y cois., 1950) o con técnicas macroscópicas y poco resolutivas como estudios ecográficos igualmente poco objetivos, faltos de concreción y que producen resultados con grandes variaciones.
- 25

- 30 En 1950, Noyes y colaboradores describieron por primera vez un método de datation endometrial basado exclusivamente en criterios histológicos y en los cambios 5 morfológicos de los distintos compartimentos del endometrio en respuesta a la presencia de estrógenos y progesterona. Noyes y sus colaboradores examinaron los rasgos histológicos de biopsias endometriales tomadas durante 8.000 ciclos espontáneos en 300 mujeres (Noyes y cois., 1950). Fueron capaces de relacionar distintos patrones histológicos con momentos particulares del ciclo menstrual correlacionando los cambios histológicos con la temperatura corporal basal. Estos criterios morfológicos siguen siendo usados hoy en día y se consideran como el "Gold Standard" para el estudio del endometrio, evaluación de la receptividad endometrial y detección de anomalías endometriales.
- 35 Sin embargo, esta técnica no está exenta de inconvenientes. Se demuestra que 15 el uso de las características histológicas falla a la hora de distinguir la fase del ciclo menstrual, así como forma de discriminar entre mujeres fértiles e infertiles, concluyéndose que no es útil para su uso clínico. La subjetividad que supone la observación visual hace que exista una variabilidad interobservador, intraobservador e intercambio que alteran la consistencia de los resultados obtenidos. Además, la 20 estimulación o muy rica propia de los tratamientos de reproducción asistida (TRA) produce modificaciones en el proceso de maduración endometrial comparado con ciclos naturales que difícilmente pueden ser explicados con los criterios de Noyes (Papanikolaou y cois., 2005). Es por esto, que existen en la literatura muchos trabajos que cuestionan las observaciones histológicas interpretadas por uno o varios 25 patólogos, tanto en estudios clínicos retrospectivos (Balash y cois., 1992; Batista y cois., 1993; Shoupe y cois., 1989), prospectivos (Li y cois., 1989; Creus y cois., 2002; Ordi y cois., 2003), así como recientemente en estudios aleatorios (Murray y cois., 2004; Coutifaris y cois., 2004). Asimismo, el comité práctico de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) establece que aunque el criterio 30 clásico del defecto de la fase lútea consiste en un retraso en la maduración endometrial de >2 días siguiendo los criterios de Noyes, este comité tiene serias dudas sobre la exactitud de dichos criterios histológicos y por lo tanto de la prevalencia del defecto de la fase
- 40
- 45

lútea (DFL) e incluso de su relevancia clínica como causa de infertilidad (ASRM, 2000).

En este sentido, Balasch y cois., demostraron en 1992 que la incidencia de DFL y los patrones endometriales histológicos eran similares en mujeres fértiles e infertiles. Más aún, una histología endometrial adecuada en el ciclo de la ovulación o en los anteriores no estaba relacionada con los datos de embarazo en mujeres infertiles 5 concluyendo que la evaluación histológica del endometrio en la fase lútea no resulta útil para predecir o mejorar los resultados reproductivos (Balasch y cois., 1992). En otros estudios del mismo grupo se demostró la existencia de una clara disociación en la expresión temporal de una serie de marcadores relacionados con la ventana de implantación (integrinas alpha y beta 3) y la expresión de pinópodos. No encontraron, además, 10 diferencias de expresión de estos marcadores entre mujeres fértiles e infertiles (Creus y cois., 2002). También demostraron una alta variabilidad entre ciclos y una baja reproducibilidad para estos marcadores (Ordí y cois., 2003).

Li y cois., realizaron en 1989 la datación de 63 biopsias endometriales en dos ocasiones distintas por el mismo patólogo demostrando que sólo en un 24% de ellas hubo un acuerdo total. En un estudio separado observaron que entre distintos ciclos de la misma mujer sólo en un 4% de los casos hubo acuerdo total. Estos datos 15 enfatizan la falta de precisión de los métodos de datación tradicionales y su falta de garantía para predecir el desarrollo en los ciclos siguientes (Li y cois., 1989).

Las diferencias entre patólogos varían dependiendo del día del ciclo menstrual en que la biopsia endometrial es recogida. Más de un 20% de las biopsias endometriales fueron datadas con una diferencia de al menos dos días entre patólogos en la fase lútea temprana, media y tardía. Con respecto a las variaciones interciclos, éstas 20 llegan a ser del 60% en la fase lútea media (Murray y cois., 2004). Se ha demostrado que, durante la ventana de implantación, un porcentaje muy similar de mujeres tienen el endometrio fuera de fase, 49,4% de fértiles frente al 43,2% de infértiles ($p = 0,33$) y que, finalmente, la datación histológica no está relacionada con el estatus de fertilidad (Coutifaris y cois., 2004). Estas variaciones descritas sugieren que los criterios tradicionales no son precisos y que se requiere nuevas tecnologías para datar e identificar funcionalmente las 25 muestras endometriales.

En la era pre-genómica, sólo se podían llevar a cabo estudios “gen a gen” para seleccionar candidatas útiles para el estudio de la receptividad uterina o para determinar la situación endometrial en mujeres con endometriosis o sin ella.

Así, en la era genómica en la que nos encontramos, se buscan herramientas 5 objetivas basadas en criterios moleculares que vengan a mejorar la capacidad diagnóstica de determinadas técnicas como la histológica, muy útil, sin embargo, para otro tipo de necesidades.

A mediados de los 90 (Schena y cois., 1995), se desarrolló una tecnología revolucionaria para la determinación y cuantificación de la expresión de los ARN 10 mensajeros (ARNm) en una muestra: los microarrays de expresión génica. Su principal ventaja es que ofrecen la posibilidad de analizar simultáneamente miles de genes en un solo experimento. Un microarray de ADN consiste en un gran número de moléculas de ADN ordenadas sobre un sustrato sólido de manera que formen una matriz de secuencias en dos o tres dimensiones. Estos fragmentos de material genético pueden 15 ser secuencias cortas llamadas oligonucleótidos o de mayor tamaño, como es el ADN complementario (ADNc) que es sintetizado a partir de ARNm₁ o bien productos de PCR (replicación in vitro de secuencias de ADN mediante la reacción en cadena 20 de polimerasa). A estos fragmentos de nucleótidos de una sola hebra inmovilizados en el soporte, se les denomina “sondas”. Los ácidos nucleicos de las muestras a analizar se marcan por diversos métodos (enzimáticos, fluorescentes, etc.) y se incuban sobre el panel de sondas, permitiendo la hibridación (reconocimiento y unión entre moléculas complementarias) de secuencias homólogas. Durante la hibridación, 25 las muestras de material genético marcadas se unen a sus complementarias inmovilizadas en el soporte del chip, permitiendo la identificación y cuantificación del ADN presente en la muestra. Despues, el escáner y las herramientas bioinformáticas adecuadas permiten interpretar y analizar los datos obtenidos (Al-Shahrour F y cois., 2005).

Para utilizar un microarray se puede recurrir a los que existen comercialmente, o se puede diseñar uno personalizado.

Para diseñar un microarray se deben realizar las operaciones siguientes:

- a) Elección del tipo de sonda, oligos, ADNc...
- b) Mareaje de sondas o muestras: enzimático, fluorescente...
- c) Material de soporte: vidrio, plástico, membranas...
- 5 d) Inmovilización de sondas: activa, pasiva, covalente...
- e) Fabricación: impresión, síntesis *in situ*...
- f) Detección de la hibridación: escáner, fluorimetria...
- g) Procesamiento de datos: software.

10 Esta tecnología se está aplicando al análisis de la expresión génica, secuenciación, seguimiento de terapias, medicina preventiva, toxicología de fármacos y diagnóstico molecular. Se ha descrito la fabricación de microarrays, denominados también bioarrays o biochips en varios documentos de patente, como por ejemplo, WO 2005/018796 A1, US 2005/0048554 A1, y US 2005/0046758 A1. También su utilización se ha aplicado a dendrímeros (WO 2005/040094 A1) y grandes biomoléculas (US 2005/0042363 A1) o para recabar información sobre muestras, como por ejemplo, identificar una célula cancerígena o patógena en un individuo 15 (WO 2005/016230 A2). También se conoce su utilización para inmovilizar ácidos nucleicos que son complementarios de una variedad de genes, aplicándose al campo de la química, la biología, la medicina y los diagnósticos en medicina (US 6,821,724 B1). En la actualidad se están utilizando los microarrays para hacer comparaciones basándose en datos genómicos y para investigar distintos sistemas.

20 Existen diversas publicaciones de literatura patente y no patente sobre este tema. En la actualidad, la tecnología del microarray ha permitido estudiar de forma global la expresión génica del endometrio bajo condiciones fisiológicas durante las diferentes fases del ciclo menstrual en ciclo natural (Ponnampalam y cois., 2004; Talbi y cois., 2005). En lo que respecta a la ventana de implantación humana los perfiles de expresión génica del endometrio en el ciclo natural han sido descritos (Borthwick y cois., 2003; Carson y cois., 2002; Riesewijk y cois., 2003; Mirkin y cois., 2005). También se ha analizado el perfil de expresión 25 génica del endometrio durante la ventana de implantación en ciclos estimulados (Mirkin y cois., 2004; Horcajadas y cois., 2005 (se proporciona la referencia bibliográfica en la sección de Bibliografía); Simón C y cois., 2005) y en respuesta a fármacos como RU486 (Catalano y cois., 2003 (se proporciona la referencia bibliográfica en la sección de Bibliografía); Sharkey y cois., 2005).

30 Asimismo se ha estudiado el perfil refractario del endometrio humano en presencia de un dispositivo intrauterino (DIU) durante la ventana de implantación (Horcajadas y col. 2006). Todos estos trabajos han sido revisados recientemente por los autores de la presente solicitud (Horcajadas y cois., 2007). La conclusión de dicho estudio es que aunque en los últimos 4 años se han llevado a cabo diversos estudios genómicos del endometrio humano en distintas condiciones fisiológicas y patológicas, los cuales han generado gran cantidad de información sobre la regulación de los genes durante la ventana de implantación, tanto en mujeres fértiles como infériles, sin embargo, las moléculas y mecanismos clave todavía están por descubrir.

35 En el campo de las patentes, existen varias que tratan de determinar la receptividad/no receptividad del endometrio, aunque ni los genes, ni la tecnología, ni los sistemas predictivos que postulan coinciden con la actual patente.

40 En el documento de patente US 2003/0077589 A1 se describe un método para diagnosticar la endometriosis, basado en la identificación del producto de al menos uno de los genes del grupo que consiste en fibronectina,

receptor de transmenbrana PTK7, colágeno tipo XVIII, alfa 1, proteína similar a la subtiileina (PACE4), cadena de laminina M (merosina), elastina, colágeno tipo IV, alfa 2, gen p27 interferon alfa inducible, reticulocalbina, aldehido deshidrogenase 6, gravina, nidogen y fosfolipasa C epsilon, en la que una pequeña cantidad del gen control indica la presencia de endometriosis.

- 5 En la solicitud de patente US 2003/0125282 A1 se describen dos proteínas humanas MATER (se conocían las MATER de ratón) y su relación y utilización para las alteraciones relacionadas con la fertilidad.

En el documento US 2003/0186300 A1 se describen métodos y composiciones comerciales para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades asociadas a la reproducción. La invención también se refiere a métodos y composiciones para la determinación y modulación de la receptividad del endometrio.

- 10 En la patente US 2005/0032111 A1 se utiliza la expresión de la cadherina-11 en el tejido endometrial como indicador de la capacidad para establecer o mantener un embarazo.

El documento US 2005/0106134 A1 se refiere al papel de la enzima proproteína convertasa 5/6 durante el embarazo, y particularmente de su detección y la de sus isoformas en el útero. Esta enzima es útil en el control de la fertilidad, para monitorizar un embarazo prematuro y para la detección de la receptividad del útero en los mamíferos. También se describen nuevas formas de proproteína convertasa 5/6.

En la patente US 2003/0228636 A1 se describe un método para detectar la receptividad del endometrio para la implantación embrionaria, que comprende: obtener una muestra del endometrio, poner en contacto el endometrio con un anticuerpo monoclonal de β_3 y detectar β_3 en el endometrio. También se mencionan los contraceptivos y kits de diagnóstico útiles para llevar a cabo los métodos de la invención.

- 20 En la solicitud de patente WO 2005/061725 A1 se describen métodos para detectar marcadores asociados con enfermedades endometriales o una determinada fase endometrial en una mujer, que comprenden medir los marcadores endometriales peptídicos o los polinucleótidos que codifican los marcadores, en la muestra estudio. La invención también proporciona métodos para detectar enfermedades endometriales, así como kits para llevar a cabo los métodos de la invención.

- 25 El documento WO 01/89548 A2 se refiere a la utilización farmacéutica del polipéptido y el ácido nucleico de la fibulina-1 en el control de la natalidad en las mujeres, y para el diagnóstico y tratamiento de la endometriosis.

En la patente WO 2004/058999 A2 la invención se refiere a un método y los medios para determinar las condiciones específicas o los cambios en la mucosa del útero o en el epitelio de otros órganos. El método permite determinar la sobreexpresión de subunidades ARNm del tipo I-B (B7,B6,B6e) de gonadotropina humana. Las medidas de la expresión de B7,B6,B6e se utilizan para indicar la receptividad de la mucosa uterina a la implantación de un embrión o para indicar cambios neoplásicos en el epitelio.

- 30 35 En la patente US 2004/0005612 A1 se identifican secuencias genéticas con niveles de expresión que son reprimidos o inducidos en el endometrio humano durante la ventana de implantación. Los genes caracterizados durante la ventana de implantación proporcionan material para ensayos con el objeto de determinar alteraciones del endometrio e infertilidad, así como métodos de control de la natalidad basados en el endometrio.

En la patente US 6,733,962 B2 se describe un método para diagnosticar un desarrollo anormal del endometrio de una mujer basándose en la expresión de la ciclina E y la p27 en una muestra obtenida después del día 20 del ciclo menstrual de una mujer que idealmente dura 28 días.

- 40 Resumiendo, durante más de 50 años se ha tratado de determinar un estándar histológico para utilizar en el diagnóstico clínico de receptividad endometrial basado en observaciones morfológicas. Hoy día, con la tecnología de los microarrays, mucho más precisa que las observaciones morfológicas, se han publicado trabajos que se refieren a distintos genes presentes a lo largo del ciclo menstrual, pero los resultados no

coinciden ya que el diseño experimental, la recolección de muestras y la selección de los genes son cruciales a la hora de sacar conclusiones.

Por lo tanto, todavía y más que nunca, es necesario tener disponible un microarray que englobe una selección de genes que generen un perfil de expresión que sirva para diagnosticar y determinar si el estado de un endometrio particular corresponde al estado de receptividad/no receptividad.

Por ello, en la presente solicitud se ha determinado una lista de genes y sondas, los cuales una vez incorporados a un microarray, por medio del estudio de la expresión conjunta de estos genes en la muestra objeto del estudio utilizando un modelo de predicción computacional definido y entrenado, permite detectar el estado de receptividad/no receptividad de una muestra de endometrio obtenida 7 días después del pico de la LH, así como situaciones de sub-fertilidad de origen endometrial en función del perfil de expresión génica de todos ellos.

Por ello, el método de la presente invención utiliza la expresión conjunta del ARNm relacionado con el proceso como un todo como marcador de la receptividad endometrial, a diferencia del resto de los marcadores moleculares de la receptividad de la técnica anterior, los cuales se basan en el estudio de una molécula o un grupo pequeño de moléculas consideradas independientemente.

Objeto de la invención

La presente invención permite determinar el estado funcional de receptividad endometrial humana por medio del perfil de expresión génica de la situación de receptividad /no receptividad del endometrio humano representada mediante el conjunto de genes de la Figura 1.

Para ello, se siguen los pasos siguientes:

1. Identificar un conjunto de los genes que estén implicados en la receptividad endometrial para su inclusión en un microarray específico de receptividad endometrial (Endometrial Receptivity Array, ERA).

2. Creación del microarray específico.

3. Analizar el patrón de expresión del ERA durante la ventana de implantación mediante herramientas bioinformáticas, para poder establecer el perfil de receptividad endometrial y crear un modelo de predicción.

4. Desarrollar un software que, mediante este modelo de predicción basado en el perfil de expresión génica, permita evaluar y predecir, de forma cuantitativa y objetiva el estado receptivo endometrial *in vivo*.

El fundamento del microarray es el siguiente: cuando un gen está activo, se producen moléculas de ARNm, que tienen una secuencia de bases complementarias a las del gen. Cuando un gen está inactivo no se produce ARNm. El análisis consiste en la extracción de la totalidad del ARNm de dos poblaciones celulares que varían en la situación a estudiar, en este caso el endometrio receptivo y no receptivo, marcándolo con una sustancia fluorescente y añadiéndolo sobre el microarray. Como cada ARNm se aparea sólo a la sonda del gen que tiene su misma secuencia de bases complementarias, aquellos puntos que capturen más ARNm -y que por tanto brillen con más fluorescencia- indicarán qué genes estaban más activos. Si comparamos el patrón de fluorescencia del endometrio receptivo contra el no receptivo, sabremos qué genes están expresados de forma diferencial en una situación con respecto de la otra, y que por tanto asumimos que están relacionados con el proceso.

Las sondas están diseñadas para que se unan a ellas los ARNm del gen al cual pertenecen, y son las que están fijadas en el soporte del array. Los oligonucleótidos que forman la sonda se insertan de forma

automatizada en una capa de cristal, nylon o plástico, colocándose en unas casillas que actúan a modo de microtubo de ensayo. Los microarrays de oligonucleótidos son fabricados de manera automatizada e insertados por robots mediante fotolitografía o impresión piezoelectrónica. El resultado es un proceso automatizado y normalizado que permite miles de impresiones por cm² y minuto.

- 5 Generalmente se observa la distribución de las sondas en el microarray como un conjunto de sondas; las que tienen la misma secuencia se sitúan en la matriz en un mismo punto. En el ERA de la presente invención, las sondas poseen oligos de 60 nucleótidos. De este modo, lo que está marcado y suelto en la disolución que ponemos a hibridar en el microarray son estos fragmentos de ARNm marcados que serán los que se unan a la sonda fijada al soporte de la manera explicada, por homología de secuencia, de modo que cuanto más ARNm marcado se una a un punto, que corresponde a una sonda específica de un gen, más luz será detectada en ese punto, y por lo tanto se concluirá que dicho gen es el más activo.

10 Una vez establecido el funcionamiento del microarray, así como delimitado el patrón de expresión de receptividad para evaluar mediante métodos bioinformáticos el estado de receptividad/no receptividad de un endometrio, se podrá evaluar igualmente, utilizando el mismo método, otros procesos patológicos que deriven en infertilidad o subfertilidad de origen endometrial como fallos de implantación a causa del endometrio e hidrosalpinx.

15 Además del uso de este microarray para el diagnóstico molecular, también se puede utilizar como herramienta biotecnológica para el estudio del posible efecto de fármacos y/o dispositivos inertes en el endometrio, como por ejemplo, la respuesta a fármacos contraceptivos, tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*.

- 20 Más concretamente, el microarray es adecuado para determinar, a partir de una muestra biológica de endometrio humano, la situación de normalidad/anormalidad en el perfil receptivo de dicho endometrio, porque el microarray es un microarray de expresión adaptado que analiza el conjunto de ARNm de la biopsia. El perfil de expresión de la receptividad se define y clasifica con este objetivo y utilizando un modelo de predicción computacional. También es capaz de definir el estado de receptividad normal y otras situaciones de receptividad, tanto subfertilidad como infertilidad, así como también la exposición a fármacos y/o dispositivos inertes, ya que se utiliza un software para analizar el microarray que contiene la información necesaria de modo que, a partir de una biopsia del endometrio obtenida durante el periodo receptivo y después de ser analizada por el ERA, los datos de expresión génica se preprocesan, de modo que la muestra se clasifica en la clase determinada por el modelo de predicción.
- 25

- 30 El microarray es un microarray de expresión de oligos con un formato 8x15K (8 arrays de 15.000 sondas) por portaobjetos (Figura 3). Cada array contiene 15.744 puntos: 569 sondas en las que se incluyen los genes seleccionados (8 réplicas por sonda, 4.552 puntos), 536 puntos control y 10.656 puntos libres (vacíos).

Breve descripción de las figuras

- 35 La **Fig 1.** muestra un lista de las 569 sondas correspondientes a los 238 genes con un FDR<0,05 y un F03, que son los que se han seleccionado y se especifican en la Figura 2.

La **Fig 2.** muestra un lista de los 238 genes seleccionados con un FDR<0,05 y un FC>3.

- 40 La **Fig 3.** muestra un microarray específico (ERA) (Agilent Technologies). La figura muestra como el ERA, microarray de expresión de oligos, tiene un formato de 8x15K (8 arrays de 15.000 sondas) por portaobjetos. Cada array contiene 15.744 puntos: 569 sondas en las que se incluyen los genes seleccionados (8 réplicas por sonda, 4.552 puntos), 536 puntos control y 10.656 puntos libres (vacíos).

La **Fig 4.** muestra una tabla en la que se muestran los cebadores directos e Inversos diseñados de los genes a amplificar mediante PCR cuantitativa.

La **Fig. 5.** muestra la media de la expresión de las sondas de cada gen en el array comparada con la expresión en la PCR cuantitativa.

La **Fig. 6** muestra un diagrama que resume cómo se ha diseñado la herramienta molecular y los componentes principales que la forman.

- 5 La **Fig. 7** muestra el resultado de un modelo de predicción computacional generado con un conjunto de entrenamiento de 23 muestras con las características descritas, las cuales han sido analizadas con el ERA. A. El modelo de predicción distingue entre dos clases: Receptiva (muestras del día 20-21, y Otros (muestras de los días del ciclo fuera de la receptividad). Las flechas indican cada una de las muestras analizadas con el array ERA, la columna 1 muestra la clase real conocida *a priori* y la columna 2 muestra la clase asignada por el modelo de predicción. Se observa que el modelo predice con una tasa de éxito de un 100% después de calcular el error mediante una validación cruzada. B. Matriz de confusión en la cual se observa que 11 muestras se clasifican como otros días del ciclo y 12 muestras se clasifican como receptivas, de modo que no existen falsos positivos ni falsos negativos.
- 10

- 15 La **Fig. 8** muestra un diagrama del proceso que se ha de seguir para determinar el estado de la receptividad endometrial de una mujer.

Descripción detallada de la invención

- 20 La receptividad endometrial es el estado en el cual el endometrio se prepara para la implantación del embrión. Esto ocurre en todos los ciclos menstruales en un período de tiempo que se denomina ventana de implantación, que tiene una duración variable y se abre alrededor del día 19 del ciclo y se cierra el día 24, considerándose el día 21 como el día de referencia.

- 25 La ovulación tiene lugar después del pico de la hormona luteinizante (LH), que se produce alrededor del día 14. Una manera más precisa de conocer el momento real en el ciclo menstrual consiste en medir este pico de LH en sangre, considerándose el día que ocurre como el día LH 0 y considerándose el día 15 del ciclo como LH+1 y el día 21 del ciclo como LH+7.
- Una herramienta de diagnóstico molecular permite analizar el transcriptoma de un subconjunto de genes del genoma relacionado con el estado de la receptividad.

Después de realizar una biopsia endometrial el día 21 del ciclo menstrual (fase receptiva, LH+7), se puede evaluar si la mujer tiene un endometrio receptivo normal o si, por el contrario, no se observa el patrón de expresión esperado.

- 30 La biopsia endometrial se procesa para extraer su ARN y este ARN marcado se hibridará con las sondas fijadas en el ERA, con lo cual se pueden detectar los niveles de expresión de los genes en función de la intensidad de cada punto utilizando un escáner. Los datos de las intensidades de cada punto se analizan con el modelo de predicción, el cual ha sido entrenado previamente, y este modelo, en función de todo el conjunto de puntos, clasifica las muestras como muestras receptivas normales o muestras fuera de la normalidad (Figura 8).

El modelo de predicción es un sistema matemático que utiliza diferentes algoritmos y fórmulas para diferenciar las clases, y se entrena con el conjunto de entrenamiento para definir el perfil de receptividad normal y para definir el perfil de receptividad de patologías endométricas o estados de subfertilidad debidos a causas endométricas que provocan un fallo en la implantación, tales como endometriosis, hidrosalpinx, etc.

- 40 **1. Identificación de los genes implicados en la receptividad endometrial para generar el microarray específico de receptividad endometrial.**

La primera fase del proyecto consiste en identificar los genes que están regulados específicamente en el endometrio el día LH+7 y los cuales formarán parte del microarray adaptado.

En la mayoría de trabajos publicados, los genes mencionados se han seleccionado cuando se encuentran inducidos o reprimidos dos veces. En la presente invención, se han seguido unos criterios de selección 5 distintos y más estrictos:

Criterio de selección de genes.

La selección de genes ha sido realizada en base a las diferencias del perfil de expresión génica endometrial representado por LH+1, LH+3 y LH+5 (no receptivo) contra LH+7 como estado receptivo. Los niveles de expresión se han obtenido a partir de un microarray de expresión de oligos de genoma completo. Se han escogido aquellos genes que muestran diferencias significativas de expresión en estas dos situaciones 10 utilizando los criterios de FDR<0,05* y de FC>3**.

* FDR: de las siglas en inglés de False Discovery Rate. Parámetro que corrige el P-valor en función del tamaño de la muestra. El valor de FDR 0,05 es la significatividad que de forma estándar se tiene en cuenta a nivel estadístico y supone el correr un riesgo del 5% de que las diferencias se deban al azar, y no al proceso 15 biológico en cuestión.

** FC: de las siglas en inglés de Fold change. Significa: número de veces que cambia la expresión de un gen en una situación con respecto de la otra. En cuanto al FO 3, el criterio es suponer que si cambia más de tres veces es suficiente cambio para considerar el gen importante para el proceso.

Con el FDR se ha considerado la posibilidad de que las diferencias de expresión puedan deberse al azar, y 20 no al proceso biológico. Además, se han seleccionado los genes con un Fc por encima de un valor umbral de 3 para que el número final de genes con los que vamos a trabajar sea factible. De este modo, estamos dando más importancia a los genes que cambian más, porque asumimos una relación directamente proporcional entre un mayor cambio y una mayor importancia para el proceso. Este criterio estricto aúna tanto el requerimiento estadístico como el biológico. Además, hemos corroborado el sentido funcional de esta 25 selección génica en el proceso biológico de la receptividad endometrial. Para ello, hemos realizado, mediante el uso de herramientas bioinformáticas, la clasificación ontológica de los genes utilizando FATIGO GERA (Al-Shahrour F y cois., 2005) viendo que los procesos biológicos representados de una manera superior a la esperada con una significatividad de 0,05, son la respuesta al estrés, la respuesta de defensa y la adhesión celular, procesos bastante relevantes en preparar un endometrio a la posible implantación del blastocito.

Se han escogido aquellos genes con estas características y por medio de programas informáticos han resultando un total de 238 genes (Figura 2) representados por 569 sondas (Figura 1). 30

2. Creación del microarray específico (ERA) (Agilent Technologies).

El ERA es un microarray de expresión de oligos con un formato 8x15K (8 arrays de 15.000 sondas) por portaobjetos (Figura 3). Cada array contiene 15.744 puntos: 569 sondas en las que se incluyen los genes seleccionados (8 réplicas por sonda, 4.552 puntos), 536 puntos control y 10.656 puntos libres (vacíos). 35 Análisis de expresión mediante el ERA.

En esta sección, los datos de expresión generados por el ERA para clasificar las muestras del endometrio en dos o más clases de acuerdo con los diferentes perfiles de receptividad que se generan (receptiva normal; receptiva patológica; no receptiva normal ...) se utilizan para generar el modelo de predicción y para 40 comprobar su eficacia.

Para ello, se seleccionaron biopsias endometriales de mujeres fértiles. Todas las muestras independientes son de mujeres con fertilidad probada, en distintos días del ciclo menstrual. Se trata de mujeres caucásicas

con un índice de masa corporal entre 19 y 25 kg/m² y cuya edad oscila entre 19 y 34 años.

Dichas muestras se utilizaron para generar un modelo de predicción.

Para ello, el ARN total fue extraído usando el protocolo del Trizol (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante (Life Technologies, Inc., USA). Las muestras se homogeneizaron usando 1 ml de Trizol por cada

5 75 mg de tejido, se incubaron a temperatura ambiente 5 min, se añadieron 200 µl volúmenes de cloroformo para la misma cantidad de tejido y se incubaron a temperatura ambiente 5 min. Posteriormente se centrifugaron 15 min a 12.000xg (4°C). La fase acuosa se precipitó con un volumen igual de 2-propanol (isopropanol), se incubaron en hielo 5 min y centrifugaron 30 min a 12.000xg (4°C). El precipitado se lavó con etanol 70% en agua tratada con dietilpirocarbonato (DEPC), para posteriormente resuspenderlo en agua 10 DEPC (15 µl). Con este protocolo se suelen obtener 1-2 pg de ARN total por mg de tejido endometrial. El ARN así extraído se trata con ADNs durante 1 hora a 37°C para eliminar las trazas de ADN y purificarlo de nuevo usando el kit RNeasy de Qiagen siguiendo las instrucciones del fabricante. El ARN que se obtiene tras las columnas del kit RNeasy se analiza para comprobar su calidad en el bioanalizador Agilent 2100 usando los chips para ARN específicos de la marca Agilent, el ARN Nano LabChip.

15 Sólo se han utilizado para posteriores análisis aquellos ARNs que cumplían las características siguientes:

- No presentaban ADN genómico detectable,
- poseían una concentración superior a 200 pg/ml,
- el valor del radio de rARN era 28s/18S >1,2, y
- el valor de RIN>7,0, (ARN Integrity Number).

20 Tras los análisis, con las muestras seleccionadas por su calidad adecuada, a partir del ARN total se genera ADN complementarios de una sola cadena (ADNc) incubándolo entre una y dos horas a 40°C con retrotranscriptasa, nucleótidos y un oligonucleótido polydT-T7 que porta, no solamente la secuencia poly T que hibrida con la cola poliA de los ARN mensajeros, sino además la secuencia de reconocimiento de la ARN polimerasa de T7.

25 A partir del ADNc obtenido en el paso anterior, se incuba durante 2 horas a 40°C en presencia de ARN polimerasa de T7 y nucleótidos, uno de los cuales está marcado con Cy3, para producir ARN complementario llamado ARNc.

Se purifica ese ARNc por medio de un kit de purificación basado en una cromatografía de afinidad, y se cuantifica.

30 Una vez purificado, ese ARNc marcado se fragmenta durante 30 min a 60°C y se hibrida en el microarray durante 17 horas a 65°C. Una vez transcurrido ese tiempo, se lava el microarray para eliminar las hibridaciones inespecíficas. Una vez hibridados y lavados, los microarrays se centrifugan a 3.000 rpm durante 3 minutos para secar los microarrays y se procede a su lectura por medio de su escaneo en un Axon GenePix 4100A leyendo para las intensidades de Cy3 (532nm).

35 Como resultado, tras el pertinente procesado de datos que adjuntamos a continuación, se generó una matriz de expresión génica cuyas filas corresponden a las 569 sondas de los 238 genes seleccionados y cuyas columnas, a las distintas muestras.

Procesado de los datos del array

La corrección del efecto del fondo se ha realizado restando la mitad de la mediana de este, a la intensidad del punto. La normalización interarray se ha hecho usando el método de los cuantiles.

- 5 Después es calculada la mediana de las ocho réplicas de cada sonda. Las diferentes sondas del mismo gen (conjunto de sondas) son analizadas individualmente y los resultados son procesados por herramientas bioinformáticas.

Validación de los resultados del ERA mediante PCR

Los resultados obtenidos en el ERA han sido validados mediante PCR cuantitativa con objeto de dar mayor consistencia a nuestros resultados y comprobar que el análisis por microarrays es fiable.

- 10 Se lleva a cabo la retrotranscripción para obtener el ARN en forma de ADNc₁ para ello γ /l de ARN total se puso en presencia de γ ug oligo (dT) (Clontech) hasta llegar a un volumen final de 12,5 μ l con agua tratada con DEPC (dietilpirocarbonato). Se calentó 2 minutos a 70°C para que se desnaturalizara cualquier posible estructura secundaria en los ARNm y luego se mantuvo en hielo 2 minutos.

- 15 Después se añadió 6,5 μ l por cada una de las 30 muestras a validar, de una solución MIX con 4 μ l de tampón, 1 μ l dNTP, 0,5 μ l ARNs_a y 1 μ l de retrotranscriptasa (Rt-PCR clontech). Se prosiguió la retrotranscripción 1 hr en el termociclador. Se añaden 80 μ l de agua con DEPC y se mide por espectrofotometría la concentración del ADNc de simple cadena obtenido poniendo 2 μ l de muestra y 98 μ l de agua DEPC. La cantidad de ADNc que se ha retrotranscritido debe estar entre 80 a 120 ng / μ l para partir de concentraciones similares, aunque se normaliza con el patrón interno en nuestro caso GAPDH. De todos modos, para que la PCR cuantitativa funcione correctamente el rango de ADNc a amplificar debe estar entre 50-500 ng / μ l. Si alguna muestra no está en esos parámetros, se diluye.

- 25 Diseñamos los cebadores directos e inversos para cinco genes aumentados en LH+7 (Figura 4). Las secuencias de oligonucleótidos de los cebadores fueron diseñadas con el programa bioinformático Gene fisher (ver Figura 4 y listado de secuencias). El sistema de detección se realizó con el SYBR Green I de unión a ADN de doble cadena (Roche). Este sistema de detección establece un rango dinámico lineal para detectar productos específicos de PCR. Todos los experimentos de Q-PCR se realizaron usando el SYBR Green PCR Master Mix (roche) y las condiciones universales de los parámetros de ciclos térmicos indicados por los fabricantes utilizando el Light cycler de Roche. Se realizaron 40 ciclos. Las temperaturas a las que funcionan bien los cebadores se pueden observar en la figura 4. La cuantificación relativa se realizó mediante el método 30 estándar de la curva patrón.

La expresión de GPX3; CLDN10; FXYD2 ; SPP1; y MTI G, corresponden en el ERA a los valores de expresión de las siguientes sondas:

Sonda	- Gen
A_23_P133474	GPX3
A_23_P133475	GPX3
A_01_P007324	CLDN10
A_23_P48350	CLDN10
A_24_P196562	FXYD2
A_23_P161769	FXYD2
A_23_P7313	SPP1
A_01_P017618	SPP1
A_23_P60933	MT1G
A_23_P206707	MT1G
A_23_P206701	MT1G

Considerando que se trata de técnicas distintas, la PCR cuantitativa, cuya

sensibilidad es mucho mayor pero que proporciona un solo valor de expresión, y los arrays en los que se tiene la expresión de distintas sondas para un mismo gen. Por ello, para poder comparar se ha realizado en el array la media de la expresión de las distintas sondas de un gen (Figura 5).

5 Debido a su distinta sensibilidad, se considera que la relación del valor de

expresión entre ambas técnicas correspondería a un factor de corrección de 10

(aumentos de expresión de 10x en el array) se admite que se corresponden con un máximo de 100x en la PCR cuantitativa (Figura 5).

10 **3. Analizar el patrón de expresión del era durante la ventana de implantación para poder establecer el perfil de receptividad endometrial. generación de un clasificador .**

Entrenamiento:

Un predictor es una herramienta matemática que utiliza una matriz de datos, en nuestro caso los generados con el ERA, y aprende a distinguir clases (Medina I, y cois., 2007), en nuestro caso dos o más clases de acuerdo con los diferentes perfiles de receptividad que se generen (receptivo normal; receptivo patológico; no receptivo normal...).

- 5 El razonamiento que subyace a esta estrategia es el siguiente: si podemos distinguir entre las clases como consecuencia del distinto nivel de expresión génica, entonces en teoría, es posible encontrar la expresión génica característica de LH+7 y usarla para asignar una clase al perfil de expresión de la muestra de prueba analizada con el microarray personalizado ERA.

Al conjunto de muestras que entrena al clasificador para definir las clases, se denomina conjunto de entrenamiento ("training set"). Es decir, los perfiles de expresión génica de estas muestras, medidos con el ERA, son utilizados por el programa para saber qué sondas son las más informativas y para distinguir entre clases (diversos estados de receptividad y no receptivos normales). Las biopsias utilizadas para generar el modelo de clasificación están cuidadosamente escogidas y datadas de la manera más fiable de la que disponemos en la actualidad. Este conjunto de entrenamiento crecerá de forma gradual a medida que se analice un mayor número de muestras, pero está formado por muestras receptivas y de distintos días del ciclo menstrual. Son todas muestras independientes, de mujeres distintas, sanas, en ciclo natural y con fertilidad probada. Se trata de mujeres caucásicas con un índice de masa corporal entre 19 y 25 kg/m² y entre 19 y 34 años. Se han seleccionado únicamente aquellas muestras cuya datación histológica, aplicando los criterios de Noyes, coincide entre los dos patólogos y con el día del ciclo menstrual.

10 La clasificación es realizada por el programa bioinformático utilizando distintos algoritmos matemáticos de los cuales existe una disponibilidad elevada. Un algoritmo es una lista bien definida, ordenada y finita, de operaciones que permite hallar la solución a un problema. Dado un estado inicial y una entrada, a través de pasos sucesivos y bien definidos se llega a un estado final, obteniendo una solución.

15 El clasificador consigue calcular el error cometido según un procedimiento llamado validación cruzada, el cual consiste en dejar un subconjunto de las muestras del conjunto de entrenamiento de una clase real conocida fuera del grupo para definir las clases y a continuación evaluarlo con el modelo generado y observar si es correcto. Esto se lleva a cabo realizando todas las combinaciones posibles. Se calcula la eficacia del clasificador y se obtienen los modelos de predicción, los cuales clasifican correctamente todas las muestras del conjunto de entrenamiento (Figura 5). Es decir, todas las muestras del conjunto de entrenamiento se 20 clasifican con el predictor en la clase real asignada conocida por los inventores.

25 A priori, es imposible saber cómo se distribuyen los datos en el espacio, únicamente es posible saber cómo se sitúan en las dimensiones que se pueden diferenciar, habiendo tres de ellas. Por lo tanto, existen diferentes algoritmos que se pueden aplicar que funcionarían mejor o peor en función de cómo se distribuyen en el espacio los datos introducidos. Se aplican los algoritmos utilizados de forma más generalizada en matemáticas para matrices de expresión generadas por análisis de microarray y se observa el que separa mejor las clases definidas. Por lo tanto, existen algoritmos que establecen una separación de acuerdo con una línea recta, otros lo hacen en función del punto más cercano, basándose en distancias ... y, de este modo, cada método se basa en criterios matemáticos de separación que se ajustará mejor o peor a la realidad de las muestras.

30 35 40 4. Desarrollo de un predictor que permite evaluar y predecir de forma cuantitativa y objetiva el estado receptivo endometrial en función del perfil de expresión génica.

Determinación de la predicción

En función de todos los parámetros relacionados con un predictor computacional explicado anteriormente, se genera un modelo de predicción que clasifica todas las muestras de acuerdo con la clase real asignada, cuya datación fue a su vez determinada por Noyes, por lo cual presenta una coincidencia de un 100% (Figura 7).

El modelo de predicción generado ha sido entrenado con un conjunto de entrenamiento de 23 muestras, 12 muestras receptivas y 11 de otros días del ciclo menstrual, habiéndose distinguido dos clases (receptiva/Otros). Después de esto, el modelo se volverá a entrenar a medida que se obtienen más muestras de las mismas características que las del conjunto de entrenamiento ya generado, pero también con muestras obtenidas en un período de receptividad con patologías que alteran el patrón de expresión del ERA, así como también la alteración debida a fármacos. De este modo, de forma gradual se irán definiendo cada vez más clases.

Por consiguiente, el ERA se puede utilizar para la identificación positiva de la receptividad endometrial, así como también para el diagnóstico de la alteración de esta que se asocia con alteraciones del endometrio típicas de patologías tales como la endometriosis, el fallo de la implantación, hidrosalpingx, etc. Esta herramienta de diagnóstico también permitiría detectar modificaciones funcionales inducidas por fármacos interceptivos o fármacos que pretenden mejorar la receptividad endometrial, alterando la situación de normalidad/anormalidad en el perfil receptivo del endometrio de una mujer.

Por consiguiente, el ERA de la presente invención es un microarray de expresión génica adaptado. Es un array de 60 unidades oligoméricas con 8 arrays por portaobjetos, con 15K (15.744 puntos) en cada array.

Es un array adaptado con número de diseño 016088 (AMADID). Dispone de 569 sondas representadas por 238 genes con 8 réplicas para cada sonda, para un total de 4.536 puntos, 10.672 de los cuales son puntos libres.

La lectura del perfil de expresión de los datos de expresión para 238 genes representados por 569 sondas (genes con un FDR > 0,05 y un FC > 3) es un modelo de predicción construido con 23 muestras clasificadas con un error de 0, el cual es capaz de clasificar la muestra cómo de estado receptivo u otros.

Los análisis estadísticos, así como también la selección de genes con las características indicadas, se realizaron utilizando programas informáticos.

La lista final de los ERA incluye las 569 sondas que representan los 238 genes con un FDR < 0,05 y un FC > 3 (Figura 1).

El array ERA adaptado se hibrida con el ARN mensajero de otro conjunto de muestras diferentes a las utilizadas para seleccionar los genes que se deben incluir, que se utilizan para enseñar al predictor como clasificar entre LH+7 u otros.

Después de definir estas dos clases, receptiva u otros, el predictor se escalará, es decir, determinará cuánto se asemeja el perfil de una muestra al perfil receptivo o cuánto difiere de este.

Ejemplos

Obtención y procesado de las muestras

Se realizaron biopsias del endometrio de 30 mujeres donantes sanas con fertilidad comprobada y de 10 pacientes de una clínica con fallo de la implantación debido a una causa endométrica, realizándose las 4.^{as} biopsias el día 21 del ciclo menstrual (fase receptiva, LH+7).

El ARN total de cada una de las biopsias se extrae utilizando el protocolo de Trizol (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante (Life Technologies, Inc., Estados Unidos). Las muestras se homogeneizan utilizando 1 ml de Trizol por cada 75 mg de tejido, se incuban a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añaden 200 µl de cloroformo para la misma cantidad de tejido y se incuban a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se centrifugan durante 15 minutos a 12.000xg (4°C). Se hace precipitar la fase

5 acuosa con un volumen equivalente de 2-propanol (isopropanol), se incuba en hielo durante 5 minutos y se centrifuga durante 30 minutos a 12.000xg (4°C). El precipitado se lava con etanol al 70% en agua tratada con pirocarbonato de dietilo (DEPC) para volverlo a suspender posteriormente en agua tratada con DEPC (15 µl). Este protocolo produce normalmente 1-2 µg de ARN total por mg de tejido endométrico. El ARN extraído de este modo se trata con ADNasa durante 1 hora a 37°C para eliminar las trazas de ADN y se purifica de nuevo utilizando el kit Qiagen RNeasy siguiendo las instrucciones del fabricante. El ARN que se obtiene después de las columnas del kit RNeasy se analiza para comprobar su calidad con el bioanalizador Agilent 2100 utilizando los chips específicos de ARN de la marca Agilent, ARN Nano LabChip.

Solamente se pueden utilizar aquellos ARNs con las siguientes características:

- 10 - no presentaban ADN genómico detectable,
- poseían una concentración superior a 200 µg/ml,
 - el valor del radio de ARNr era 28S/18S >1,2, y
 - el valor de RIN (índice de integridad del ARN) era > 7,0.

15 Tras los análisis con las muestras seleccionadas por su calidad adecuada, se genera ADN complementario de una sola cadena (ADNc) a partir del ARN total incubándolo entre una y dos horas a 40°C con retrotranscriptasa, nucleótidos y un oligonucleótido polidT-T7 que porta, no solamente la secuencia poliT que se hibrida con la cola poliA del mensajero (ARN), sino también la secuencia de reconocimiento de la ARN polimerasa de T7.

20 El ADNc obtenido en el paso anterior se incuba durante 2 horas a 40°C en presencia de ARN polimerasa de T7 y nucleótidos, uno de los cuales está marcado con Cy3, para producir ARN complementario denominado ARNc.

Este ARNc se purifica por medio de un kit de purificación basado en una cromatografía de afinidad, y se cuantifica.

25 Una vez purificado, este ARNc marcado se fragmenta durante 30 min a 60°C y se hibrida en el microarray durante 17 horas a 65°C. Una vez transcurrido este tiempo, se lava el microarray para eliminar las hibridaciones inespecíficas. Una vez hibridados y lavados, los microarrays se centrifugan a 3.000 rpm durante 3 minutos para secar los microarrays y se procede a su lectura por medio de su escaneo en un Axon GenePix 4100A leyendo las intensidades de Cy3 (532nm).

30 Como resultado, tras el pertinente procesado de datos que se adjunta a continuación, se genera una matriz de expresión génica cuyas filas corresponden a las 569 sondas de los 238 genes seleccionados y cuyas columnas corresponden a las distintas muestras.

Procesado de los datos del array

Los datos del array se procesan mediante una serie de comandos bioinformáticos que se encuentran en un software diseñado exclusivamente para la invención, según se explica a continuación.

35 Se realiza la corrección del efecto de fondo en las 40 matrices de datos debido al proceso de marcado típico de la técnica.

A continuación, se eliminan los puntos vacíos y se lleva a cabo el proceso de normalización en función de las 40 muestras y en función del perfil de expresión definido de acuerdo con el modelo de predicción, de manera que se pueda comparar.

- 5 A continuación, se calcula la mediana de las ocho réplicas de cada sonda. Las diferentes sondas del mismo gen se analizan individualmente y los resultados se analizan con el modelo de predicción informático creado, el cual también está incluido en el software.

Predicción

Las 40 muestras que se han de evaluar (conjunto de prueba) se evalúan con el modelo de clasificación creado, el cual analiza la expresión del ERA y predice a qué clase pertenecen.

10 Resultados

- El análisis de los datos de expresión del array se introdujo en el software. El resultado obtenido indicó que, entre las 30 muestras evaluadas de mujeres sanas con fertilidad comprobada, 27 correspondieron a mujeres con un perfil de expresión de la receptividad del endometrio considerado normal y 3 correspondieron a mujeres con un perfil de expresión de la receptividad del endometrio considerado fuera de lo normal. Nueve de las 10 pacientes con fallo de la implantación se clasificaron como fuera de la receptividad normal y 1 se clasificó como dentro de la receptividad normal. La herramienta molecular presentó un 90% de eficacia en el diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

- **Al-Shahrour F** y Dopazo J. In Azuaje F y Dopazo J (eds), Data analysis and visualization in genomics and **proteomics**. Wiley 2005; 99-112.

- 5 - **Al-Shahrour F**, Minguez P, Vaquerizas JM, Conde L y Dopazo J. BABELOMICS: a suite of web tools for functional annotation and analysis of groups of genes in high- throughput experiments. Nucleic Acids Res 2005; 33:460-464,

- **Balasch J**, Fàbregues F, Creus M y Vanrell JA. The usefulness of endometrial biopsy for luteal phase evaluation in infertility. Hum Reprod 1992; 7:973-977.

- 10 - **Batista MC**, Cartledge TP, Merino MJ, Axiotis C, Platisa MP, Merriam GR. Midluteal phase endometrial biopsy **does** not accurately predict luteal function. Fertil Steril 1993; 59:294-300,

- **Borthwick J**, Charnock-Jones S, Tom BD y cols, (2003) Determination of the transcript profile of human **endometrium**. *Mol Hum Reprod* 9, 19-33,

- 15 - **Carson D**, Lagow E, Thathiah A y cols, (2002) Changes in gene expression during the early to mid-luteal (receptive phase) transition in human endometrium detected by high-density microarray screening. *Mol Hum Reprod* 8, 971-979.

- **Catalano RD**, Yanaihara A, Evans AL, Rocha D, Prentice A, Saidi S, Print CG, Charnock-Jones DS, Sharkey AM and Smith SK (2003) The effect of RU486 on the gene expression profile in an endometrial explant **model** Mol Human Reprod 9,465473.

- 20 - **Coutifaris C**, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP₁ Carson SA, Legro RS, McGovern PG₁ Schlaff WD, Carr BR, Steinkampf MP, Silva S, Vogel DL y Leppert PC. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. Fertil Steril 2004; 82:1264-72.

- **Creus M**, Ordi J, Fàbregues F, Casamitjana R, Ferrer B, Coll E, Vanrell JA y Balasch J. Alphavbeta 3 integrin expression and pinopod formation in normal and out-of-phase endometria offertile and infertile women. Hum Reprod 2002; 17:2279-2286,

- 25 - **Horcajadas JA**₁ Sharkey AM, Catalano RD₁ Sherwin JRA, Domínguez F, Burgos LA, Castro A, Peraza MR, Pellicer A and Simón C (2006) Use of Gene-Expression Profiling to Identify Human Endometrial **Refractoriness**. J Clin Endocrinol Metabol.

- **Horcajadas JA**, Pellicer A y Simón C. (2007) Wide Genomic Analysis of Human Endometrial Receptivity. New times, new opportunities. *Human Reprod Update* 13, 7786,

- 30 - **Horcajadas JA**, Riesewijk A, Polman J, van Os R, Pellicer A, Mosselman S y Simón, C (2005) Effect of Controlled Ovarian Hyperstimulation in IVF on Endometrial Gene Expression Profiles. MoL Human Reprod 11, 195-205,

- 35 - **Kliman HJ**₁ Honig S, Walls O, Luna M, McSweet JC₁ Copperman AB. Optimization of endometrial preparation results in a **normal** endometrial function test (EFT) and good reproductive outcome in donor ovum recipients. J Assist Reprod Genet 2006; 23:299303,

- **Lessey BA**, Castelbaum AJ, Sawin SW, Sun J. Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained **infertility**. *Fertil Steril* 1995; 63:535-542.
 - **Li TC**, Dockery P, Rogers AW y Cooke ID. (How precise is histologic dating of endometrium using the standard dating criteria?. *Fertil Steril* 1989; 51:759-763,
- 5 - **Medina I**, Montaner O, Tarraga J, Dopazo J. Prophet, a web-based tool for class prediction using microarray data. *Bioinformatics*. **2007**; 23(3):390-1.
- **Mirkin S**, Arslan M₁ Churikov D, Corica A, Diaz JI, Williams S₁ Bocca S and Oehninger S (2005) In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation *Human Reprod* 20:2104-2117.
- 10 - **Mirkin S**, Nikas G, Hsiu JG₁ Diaz J and Oehninger S (2004) Gene expression profiles and structural/functional features of the peri-implantation **endometrium** in natural and gonadotropin-stimulated cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5742-**5752**.
- 15 - **Montaner D, Tarraga J**, Huerta-Cepas J, Burguet J, Vaquerizas JM, Conde L, Minguez P, Vera J, Mukherjee S, Vails J, Pujana MAG, Alloza E, Herrero J, Al-Shahrour F y Dopazo J. Next station in microarray data analysis: GEPAS. Accepted *Nucleic Acids Res.* 2006,
- **Murray MJ**, Meyer WR, Zaino RJ, Lessey BA, Novotny DB, Ireland K, Zeng D y Fritz MA. A critical analysis of the **accuracy**, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril* 2004; 81:1333-1343,
 - **Noyes RW**, Hertig AT, y Rock J. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1:3517.
- 20 - **Ordi J, Creus M**, Quinto L, Casamitjana R, Cardesa A y Balasch J. Within-subject between-cycle variability of histological dating, alpha v beta 3 integrin expression, and pinopod formation in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2119-2125,
- **Papanikolaou EG**, TouARNye H, Verpoest W, Camus M, VeARNeve V, Van Steirteghem A, DevroeyP;
- 25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd>ShowDetailView&TermToSearch=h=5576388&ordinalpos=79&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.ResultsPanel.PubmedRVDocSum> Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod*. 2005; 20(3):636-641.
- **Ponnampalam AP**, Weston GC₁ Trajstman AC. Molecular classification of human endometrial cycle stages by **transcriptional** profiling. *Mol Hum Reprod* 2004; 10, 879893,
- 30 - **Riesewijk A**, Martin J, Horcajadas JA Polman J, Pellicer A, Mosselman S y Simón C 20 (2003) Gene expression profiling of human endometrial receptivity on days LH+2 contra LH+7 by microarray technology. *Mol Hum Reprod* 9:253-264,
- **Schena M, Shalon O**, Davis RW y Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary ADN microarray. *Science* 1995; 270:467470,

- **Sharkey AM**, Catalano R, Evans A, Charnock-Jones DS and Smith SK (2005) Novel antiangiogenic agents for use in contraception. Contraception 71:263-271.
- **Shoupe D, Mishell DR Jr**, Lacarra M₁ Lobo RA, Horenstein J, d'Ablaing G. Correlation of endometrial maturation with four methods of estimating day of ovulation. Obstet Gynecol. Obstet Gynecol 1989; 73:88-92.
- - **Talbi S**, Hamilton AE, Vo KC₁ Tulac S₁ Overgaard M T, Dosiou C, Le Shay N₁ Nezhat₁ CN₁ Kempson R₁ Lessey BA, Nayak NR y Giudice LC. Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normo-ovulatory women. Endocrinology 2005; 147:1097-1121.
- 10 - **Wilcox AJ₁ Baird DD₁ Weinberg CR**. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. N Engl J Med. 1999;340:1796-1799.

T-REX (<http://www.qepas.org/>)

FATIGO(<http://babelomics.bioinfo.cipf.es/EntrvPoint?loadForm=fatiqo>)

PROPHET(<http://qepas.bioinfo.cipf.es/cqi-bin/loadtool.cgi?tool=prophet>)

LISTADO DE SECUENCIAS

	<110> EQUIPO IVI INVESTIGACION SL	
	<120> Perfil de expresión génica como marcador de la receptividad endometrial	
	<130> AX0090139WO	
5	<150>	PCT/ES2008/000513
	<151> 2008-07-22	
	<160> 579	
	<170> PatentIn versión 3.3	
10	<210>	1
	<211>	21
	<212>	ADN
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador directo CLDN	10
15	<400>	1
	ctggaagggtg tctaccatcg a	21
	<210>	2
	<211>	19
	<212>	ADN
20	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Cebador indirecto CLDN10	
	<400>	2
	aaagaagccc aggctgaca	19
25	<210>	3
	<211>	21
	<212>	ADN
	<213> Artificial	
	<220>	
30	<223> Cebador directo SPP1	
	<400>	3
	taaaccctga cccatctcag a	21
	<210>	4
	<211>	21
	<212>	ADN
35	<213> Artificial	

	<220>		
	<223> Cebador indirecto SPP1		
	<400>		4
	tgagactcat cagactggtg a	21	
5	<210>		5
	<211>		21
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
10	<220>		
	<223> Cebador directo FXYD2		
	<400>		5
	aatgactggg ttgtcgatgg a	21	
	<210>		6
	<211>		20
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> Cebador indirecto FXD2		
	<400>		6
20	acagcggaaat cttctgctga	20	
	<210>		7
	<211>		20
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> Cebador directo MT1G		
	<400>		7
	tcctgcaagt gcaaagagt	20	
	<210>		8
	<211>		20
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> Cebador indirecto MT1G		
	<400>		8
35	ggaatgttagc aaagggtca	20	
	<210>		9
	<211>		20
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

	<220>		
	<223> Cebador directo GPX3		
	<400>		9
	agggtggaggc ttgtcccta	20	
5	<210>		10
	<211>		20
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
10	<220>		
	<223> Cebador indirecto GPX3		
	<400>		10
	tataccatct ggccccacca	20	
	<210>		11
	<211>		19
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> Cebador directo GAPDH		
	<400>		11
20	gaagggtgaag gtcggagtc	19	
	<210>		12
	<211>		20
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> Cebador indirecto GAPDH		
	<400>		12
	gaagatggtg atgggattc	20	
	<210>		13
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P207507		
35	<400>		13
	gtaactgtgc tgaatgctt agatgaggaa atgatcccca agtggtaat gacacgccta	60	
	<210>		14
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P004704		
	<400>		14
	ggcgagatgtt aagggcttt gttattgttg ttggatattt ttgtttccca taaaagcaca	60	
5	<210>		15
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P123408		
	<400>		15
	tttgaccgca gcatgcacaa gctccaaagt ggaattggcc ggctgattct gaaggaagaa	60	
	<210>		16
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P256205		
	<400>		16
20	tttcttgaag agattgcacat tgaggaaatt caggaaggat cttttagat tggggggaga	60	
	<210>		17
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
25	<223> A_23_P256204		
	<400>		17
	tgtgttctca tgttagatgt cagccctccc tgcaacttct cttttggcc aatgtttt	60	
	<210>		18
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P189516		
	<400>		18
35	aagccattca taaaagaagc gtcaatggcc aaatactatg catcagagat tgcaggacaa	60	
	<210>		19
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P158570		
	<400>		19
	caacatccag ttgaacacca ttgcaaagca tatcgatgca gaatactgac gtctatagga	60	
5	<210>		20
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_32_P31945		
	<400>		20
	aattcagaaa ttgggtttt gttcagtgtat tctcaagaaa aagatcttt gccattaag	60	
	<210>		21
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P150053		
	<400>		21
20	atcatgaagt gtgatattga catcaggaag gacctctatg ctaacaatgt cctatcaggg	60	
	<210>		22
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P006531		
	<400>		22
	accgcaaatg cttctaaaaac actttccgc tcctcttgt ctctagcaca caactgtgaa	60	
	<210>		23
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P342275		
	<400>		23
35	acctctgagc agtgatatacg cataataaaag ccccgccat tattattatt atttcgtttt	60	
	<210>		24
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P211039		
	<400>		24
	tatggggta gatagaaaag gagttgaatc atcagagtaa actgccagg t gcaaatttga	60	
5	<210>		25
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
10	<220>		
	<223> A_01_P013378		
	<400>		25
	c ttataagt attgggttgg gtgttccttc caagaaggac tatagttgt aataaatgcc	60	
	<210>		26
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P016559		
	<400>		26
20	gaagaggaga gggatgggg cgacagatcc tatcatcaac tgtccagtgg actggacctt	60	
	<210>		27
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P86956		
	<400>		27
	caccaattat ggctacaatg acattgtcac catcccagct ggtgccacta atattgacgt	60	
	<210>		28
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P138706		
	<400>		28
35	atcatgtcat tgcgtactg ccaaagtca gggaggagg cagagacttt gtgtttacat	60	
	<210>		29
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P002991		
	<400>		29
	actacaagga catggctcac aaaaggtaa tggatggta cctagaggat tacctagccc	60	
5	<210>		30
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P31407		
	<400>		30
	ctcctcaatc tggtttatga aacaactgac aaacacctt ctcctgatgg ccagtatgtc	60	
	<210>		31
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P005774		
	<400>		31
20	tttttctct ttttgttgt ggtaaaagg gaacacaaaa cattaaata aaactttcca	60	
	<210>		32
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P97043		
	<400>		32
	cctccgaag acactctgac cgtggtaact gcggaccatt cccacgtctt cacatttgt	60	
	<210>		33
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P353619		
	<400>		33
35	gctacaaggt ggtggccgt gaacgagaga atgtctccat ggtggactat gctcacaaca	60	
	<210>		34
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P97046		
	<400>		34
	accttggaaaga gcttcaaacc gagatacaag cactccact tcatctggaa ccgcacggaa	60	
5	<210>		35
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P14083		
	<400>		35
	tcttagctt tagcactatt ggtaattca gagtaggccaa aagggtgata tgactccat	60	
	<210>		36
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P428738		
	<400>		36
20	ggcccaaaga aagagctacc tggaccctttt gttttctgtt tgacaacatgt ttaataaaat	60	
	<210>		37
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P018201		
	<400>		37
	agagctacct ggaccttttg tttctgtct gacaacatgt ttaataaaataaaaatgtcac	60	
	<210>		38
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P202269		
	<400>		38
35	gtgtcatatt aggttaataaa ggctgctgtg tttaaaagggttttttatt tgggtttgg	60	
	<210>		39
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P301530		
	<400>		39
	ctcgtaacag cgaacggtca gtcaaggat cataagttt tactgccagt attgagaaat	60	
5	<210>		40
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P162173		
	<400>		40
	acttttattc ttcaaagaa aatagactgc cattttccat caagattaga gacaccagcc	60	
	<210>		41
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P007944		
	<400>		41
20	atcagcattc attgacacat agctctaattt acatatgtat gaaaaaccat acactggatg	60	
	<210>		42
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_32_P33304		
	<400>		42
	tgttgaata ccggcggtga tctgtcttt ataaaactcac ctgattttaa ggaaagatga	60	
	<210>		43
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P33309		
	<400>		43
35	agcacccgta aatggacttt ggtctcaatg ctttgactct ttggcggttttggatgtt	60	
	<210>		44
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P16976		
	<400>		44
	aattaaaacg cctacagctg cctccatcaa tatagactgt ctgttatttt attcacat	60	
5	<210>		45
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P009551		
	<400>		45
	ctttctgctg tcaccctcg tttgtcagaa tgaatataga cactgtatct aagtgggacc	60	
	<210>		46
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P154037		
	<400>		46
20	ttggttccct ctagggtgat attcgtcatt actctgtctc ttcaatccat ccagctaaat	60	
	<210>		47
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P112481		
	<400>		47
	ctgtccatct gtgcataagg agagggaaat tccagggtgt gtatgttca ggggcttcac	60	
	<210>		48
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P112482		
	<400>		48
35	aattttgggtc aatacatcct ttgtctccc aaggaaagag aatggcagc aggtatgtt	60	
	<210>		49
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P128728		
	<400>		49
	tttggtcaga caagagaagg agggcatatt gtctatgacc aacttcctac tcccgatca	60	
5	<210>		50
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P151075		
	<400>		50
	tcaagttcca gtagttcatt ctaatgccta gattctttg tggttgttgc tggcccaatg	60	
	<210>		51
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P018222		
	<400>		51
20	ctagtacat cccctgccag atggagttct tcctttgtga gagacactgt aaacaacaca	60	
	<210>		52
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P97871		
	<400>		52
	aagactggca aacagatggc aaggatgcc cctcttttc ataaaactct ccaaggatca	60	
	<210>.		53
30	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P007755		
35	<400>		53
	tggtgcatga attctcaagt actgtatttc actgtgttgg tgtgtctgat ggaaatttcg	60	
	<210>		54
	<211>		60
	<212>.		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_32_P18440		
	<400>		54
	gagcacctaa agtccagtgt tggctgttag tgtatggat attctgcctg ttcctcatg	60	
5	<210>		55
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P170667		
	<400>		55
	agaacgaata ccctatttag gtttaaaca gattaacctt tggactatgt ttcaagctgc	60	
	<210>		56
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P944437		
	<400>		56
20	atgttagat ccagtgttaa gagttccatt tgctcaatt aattattac cttccgtgg	60	
	<210>		57
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P007754		
	<400>		57
	atcagggcat atacaaaagg gtttgtaaa actcgatgtt aactttacaa cttctgacc	60	
	<210>		58
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P52017		
	<400>		58
35	atcacaatc ccctgcaagc tattcaaatg gtgtggata cgctggcat tccttattag	60	
	<210>		59
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_32_P231556		
	<400>		59
	tcttggaaataacacgtatgtcacagggttggctatgtttattctgaaatcgccacttt	60	
5	<210>	60	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P911179		
	<400>	60	
	aggccgagtagaagagagatta tgacatttcttgtaatgat gttctgaaacc accaagctat	60	
	<210>	61	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P018684		
	<400>	61	
20	atcacaaatccctgcaagccattcaaatgtgtatggatacactggcattccttattag	60	
	<210>	62	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P018905		
	<400>	62	
	gtggggggca gctgcgggtggggagctataaaatgacaattaaaagataca ctagtcttt	60	
	<210>	63	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P31922		
	<400>	63	
35	atttgttgtatattgtatgtgacttgcgtttcccccgctggcagcgtatggggctg	60	
	<210>	64	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P31921		
	<400>	64	
	tccctggagg atgcctgaat tctacaaccc gttcaagggc cgcaatgacc tcatggat	60	
5	<210>	65	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_32_P13102		
	<400>	65	
	tgtgaagggtg accaacgtca aggtggcac caccacccag acctccctgg agctcttcat	60	
	<210>	66	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P014301		
	<400>	66	
20	aataattgcc aggagtacag tgctctgtt gatcttgtat tcagtcaggt taaaacaatg	60	
	<210>	67	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P146943		
	<400>	67	
	aactgtata cgtatggac ctacactaa tctctatgtt ttacactatgc ttctgcattt	60	
	<210>	68	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P62932		
	<400>	68	
35	aataattgcc aggagtacag tgctctgtt gatcttgtat tcagtcaggt taaaacaacg	60	
	<210>	69	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P010458		
	<400>		69
	tgggtgggg gttgtcatgg ggaaactgcc cttaaatgg taagtacac tacagaaaaa	60	
5	<210>		70
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P61960		
	<400>		70
	tgaaggcagag aaacattcac acacaaaaag caacatagtc atgtgggtcc agatggcctc	60	
	<210>		71
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P61956		
	<400>		71
20	atgtgggtcc agatggcctc agtcctagat gttggcaccc tttgctgtt ctcctcagag	60	
	<210>		72
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_24_P396994		
	<400>		72
	tatgctcaga tattcatcgta aagtctccct tcacctgtt cagagttca gatcggtcac	60	
	<210>		73
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P211965		
	<400>		73
35	tttgtccttag gtgtaccctt tcctcatctc tattaaattt taaacaggac tactgcgtt	60	
	<210>		74
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P010392		
	<400>		74
	gtagaggaaa gggtgtgaa acatggctaa caatctcaaa tacccaaatt gtgatagcat	60	
5	<210>		75
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213>' Artificial		
10	<220>		
	<223> A_23_P67771		
	<400>		75
	ttgatggatg ctacttctat ttgtggggaa ccttcaaaca ccatccaaag gacaacccta	60	
15	<210>		76
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P005782		
	<400>		76
20	gcacggtttg tgagagccca gtcattgtgc tgttttaat tttcacatt ttacaata	60	
	<210>		77
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P57856		
	<400>		77
	ctgcgttaaa ggctcgatt ttttatctgca ggcagacacg gatctgagaa tctttattga	60	
30	<210>		78
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P001583		
35	<400>		78
	tttggctgtc tctaaactgc atcaccgcgt tgtaaaatat agctgtacaa atatcagaat	60	
	<210>		79
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P001085		
	<400>		
	atcagcgcc tatacattga aggtgtcat atatgtgaa tgacattta gggacatggt	60	79
5	<210>		80
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
10	<220>		
	<223> A_23_P98350		
	<400>		
	tcctatacat cgaagggtgt catatatgtt gaatgacatt ttagggacat ggtgtttta	60	80
15	<210>		81
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P000082		
	<400>		
20	ctaaacaggc tcattacaaa tggttacctt gttatttaac ccatttgtct ctactttcc	60	81
	<210>		82
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P163481		
	<400>		
	cacagtgtct gttctgggg agcttgccgc agaaatgaat ggggttttg acactacatt	60	82
30	<210>		83
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P35595		
35	<400>		
	cgccccagca gtgtcctcag aacactctac tcgcacccctcc cggtgatcca tgaactctga	60	83
	<210>		84
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P35597		
	<400>		84
	aagaccaccc caggatggc agcagagct tgacctaaga agctggactt ttgggcagtc	60	
5	<210>		85
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P329795		
	<400>		85
	tgttttct ctggagatag aatgtaaacc atattaag gaaaaagttt cagacaagca	60	
	<210>		86
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P003476		
	<400>		86
20	gtaaaccaaa aactttaaa ttcttcagg tttctaaca tgcttaccac tggctactg	60	
	<210>		87
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P012231		
	<400>		87
	tcgctagcac aaaatattgt cgctaatagt cattctgtt ttccatttgt aaatgctgtt	60	
	<210>		88
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P77041		
	<400>		88
35	acacacgctt attgccgtgg caacagcggt agtgcttaggg ggattaattt ttatagcatt	60	
	<210>		89
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213>. Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P77043		
	<400>		89
	tcaacttaag cataaagggc tctgaacttt tccacttag agtgaccgtc atttcaggag	60	
5	<210>		90
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P000840		
	<400>		90
	atgccaggac ctcggcacct tcactgagaa catggttgtc ttgggtgcc ccaactgacc	60	
	<210>		91
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P101407		
	<400>		91
20	gtgccgctgt gctgaggaga attgcttcat acaaaaagtgc gatgacaagg tcaccctgga	60	
	<210>		92
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P101400		
	<400>		92
	atgccaagac gaagagaacc agaaacaatg ccaggacctc ggcccttca ccgagagcat	60	
	<210>		93
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P000020		
	<400>		93
35	accgtgcctt atgcctgtgt gtgatcagtt tctggcacac agatgcctca ataaagattt	60	
	<210>		94
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P005981		
	<400>		94
	cctttgcaa atcaatacag atcagtttag caaatctact gtcaatttg cagtatatt	60	
5	<210>		95
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P97541		
	<400>		95
	ttctcaaaag aaggagaaaa aggtgtttt ctggcttgcc tcttgcattt caatacagat	60	
	<210>		96
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P21092		
	<400>		96
20	gctggatgcc ctttgaagg atctgtacga gaaaaacaaa aaggaaatga atattcaaca	60	
	<210>		97
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P217570		
	<400>		97
	gttagtactta gcctacctag accagcaagc attcattttt agctcgctca tttttacca	60	
	<210>		98
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P018103		
	<400>		98
35	cttctgcagt gccttcacta cactgcctt cataaaccba atcacaataa agttcatatt	60	
	<210>		99
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P40453		
	<400>		99
	gtggtaata tcagtagttt gcagtgtta agggctttg aaaactgcag tgaagatctg	60	
5	<210>		100
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P934477		
	<400>		100
	caggtcatga ggttcatta tcggcagtaa ctcgtgcac atgttctag tggcaaaaaa	60	
	<210>		101
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P40445		
	<400>		101
20	ttggccatg acaaagtgt gcaaaactgg taaacgtctg cttcgagct tgctgctaa	60	
	<210>		102
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_32_P72822		
	<400>		102
	tgttagtta agcaccaaac agcagagaga acttagacac taccacacca agcctgtga	60	
	<210>		103
30	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P65757		
	<400>		103
35	tgattttgt acatagtctt ctggtctatc tcatgaaacc tcttcaga ccagtttct	60	
	<210>		104
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P000086		
	<400>		104
	agtccctctgg tctatctcat gaaacctt ctcagaccaa tttctaaat atatatttag	60	
5	<210>		105
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P118862		
	<400>		105
	ggcagaggac gggaggagac cagtccccca cccagccgta ccagaataa aggctctgt	60	
	<210>		106
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P019708		
	<400>		106
20	catgtccgc agccgctgca acacgctgtc ctcccccaac cagtaccagt gaccaggtag	60	
	<210>		107
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P431815		
	<400>		107
	gacaacctga ctatcacat gcaccgcctg cagctgtcg acactggcac ctacaccgtc	60	
	<210>		108
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P001621		
	<400>		108
35	atcagccccc ccaaggttct gtccgttcc gagcaacttt tctaattata aacatcacag	60	
	<210>		109
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P34597		
	<400>		109
	agaatgccca ctgcctgtaa cagccacctg gagaacttca taaagatgtc tcacagccct	60	
5	<210>		110
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P138507		
	<400>		110
	cccatgtcaa aaacctggat gaaaatggct tggatttgct ctgaaaaatg ttaatctatg	60	
	<210>		111
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P011602		
	<400>		111
20	tatcaaactt aagctgtact tcatcttcta atttcaaaaag tataacttaa aaatgtaaat	60	
	<210>		112
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P149195		
	<400>		112
	atccaccaag gcatccgctg aagaccaacc catcacctca gttgtttttt attttctaa	60	
	<210>		113
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P005979		
	<400>		113
35	cgcgtgaaga ctaacccatc acctcagttt ttttttttt ttctaaataaa gtcatgtctc	60	
	<210>		114
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P149200		
	<400>		114
	ggtaatgata acttggtaaa tgtgtggctt agtgctcctg gagagggtgg ctgggttcct	60	
5	<210>		115
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P253524		
	<400>		115
	ctgagtgcaa aactcagtag actccctttt gtcacttctc tggagatcca gcattccta	60	
	<210>		116
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P006340		
	<400>		116
20	ggctttactt tgccactaga gttgaaatat aagggAACAG gaaatgaatg cattgtggta	60	
	<210>		117
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P206733		
	<400>		117
	acctgaagAG cttcaagctg aaAGGAATT ccacACTGTC ccCTACATGG tcggAAATTAA	60	
	<210>		118
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P540234		
	<400>		118
35	gagcaatgaa gtcATCCACT CCTGcatCTG gttggTCTTT attgAGCACC tactATATGC	60	
	<210>		119
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P25674		
	<400>		119
	aacctggca agcatgagaa gttctcgag gtgcctaagc ggctgcgact tcagaagcga	60	
5	<210>		120
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P61537		
	<400>		120
	agaaaatgaag cccggccccac acccgacacc agccctgctg cttcctaact tattgcctgg	60	
	<210>		121
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P017811		
	<400>		121
20	ctaacttatt gcctggcag tgcccaccat gcaccctga tgttgccgc ctggcgagcc	60	
	<210>		122
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P007324		
	<400>		122
	gtaagaaaact gtctgataatg aatcacaaca tggatgaatg tagtatttc ctgaagtgtg	60	
	<210>		123
30	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P48350		
35	<400>		123
	aaagtatgaa ttaggagccg ctctgttat tggatggca ggagcctcac tgtgcataat	60	
	<210>		124
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P19944		
	<400>	124	
	ggaagtccctg gggttttcc tcitccctct ttgtggttc tgtttgtaa tttaagaaga	60	
5	<210>	125	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P115183		
	<400>	125	
	aacatcatcc aagacttcta caatcccgctg gtggcctccg ggcagaagcg ggagatgggt	60	
	<210>	126	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P000670		
	<400>	126	
20	gatggctcaa ccgtgacttt gggctctgct tgcattcggt tgcccactg tccccattta	60	
	<210>	127	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P215918		
	<400>	127	
	tccaggaaga accctaaatt tatggagacc gtggcggaga aagcgctgca ggaataccgc	60	
	<210>	128	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P215913		
	<400>	128	
35	cgctgagagg ttgaccagga aataacaacga gctgctaaag tcctaccagt ggaagatgct	60	
	<210>	129	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P313623		
	<400>	129	
	gtctacaggc caaaatgcgc acagttgatt ttcggtgtt tcctgtataa cggcttgaaa	60	
5	<210>	130	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_32_P86173		
	<400>	130	
	gtatggcc acccaggcatt ttggggccga agaaaaaaatt caaacctgtt gtccagagac	60	
	<210>	131	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P003861		
	<400>	131	
20	aaaccatgaa ggggccttt ggctgaaatc accacctgcc ttggatgaa ggactccgtt	60	
	<210>	132	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P160318		
	<400>	132	
	tggatgaaag actccgttg gaataaatgg ccaaagctta taggactctg tgacaggttg	60	
	<210>	133	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P264943		
	<400>	133	
35	ttaccgctgc aatgacacca tcccagagga ctatgagacc catcagctgc ggcaaggccta	60	
	<210>	134	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P90436		
	<400>	134	
	gctgctgtgg aaggaccgc gaaacgtggg ttggaaggac aagaagtccatcggtt	60	
5	<210>	135	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P106761		
	<400>	135	
	tatctctcca tgttcagttc caaggagtcc cagcggggca tggctacat gcccaaacgt	60	
	<210>	136	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P83620		
	<400>	136	
20	ttctttgat ctcttttc ttctcccc ctcttttg ttctaaagaa aagtcattt	60	
	<210>	137	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_24_P416131		
	<400>	137	
	ggatcgaaaaatggttttttaaaagg tgagattggc ttgggttttc atgagcacat	60	
	<210>	138	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P158385		
	<400>	138	
35	agagctataat caaatgtgct catgaagaac caagccaaatc tcacccttct ttaaaaacaa	60	
	<210>	139	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P3866		
	<400>		139
	tcatgagcac atttgatata gctcttttc tgttttccct tgctcatttc gttttgggaa	60	
5	<210>		140
	<211>		60
	<212>'		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P83624		
	<400>		140
	agaccctggt gaaggagggtc gtacagaatt tcgctaagga gtttgtgatc agtgatcgaa	60	
	<210>		141
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P014841		
	<400>		141
20	aacaatgtat gtgaaagtgt aaaatagaat gttacttagt aatgactata aacattaaaa	60	
	<210>		142
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P414793		
	<400>		142
	tcacggccat agcttccaat acaagcacag gggagtttat agttctgatg tctttgacat	60	
30	<210>		143
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P423074		
35	<400>		143
	aagggcgtca atcatattgg aggcttaat catccttga ttgtactga gtactggttg	60	
	<210>		144
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_32_P84242		
	<400>		144
	agaaaaggctt accttctgtc atcaagtatgat tgtatcatcc tggatcgtaa tttccaagga	60	
5	<210>		145
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_32_P84241		
	<400>		145
	tggatcgtaa tttccaagga actagcctt ctttcctaa gcgtctgtat gtgttctaaa	60	
	<210>		146
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P405064		
	<400>		146
20	cccaacttct ctggcaactg gaaaatcatc cgatcgaaaaa acttcgagga attgctaaaa	60	
	<210>		147
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
25	<223> A_01_P005286		
	<400>		147
	tgagggccctg agcagggaaag actggccctc tggcttctac actttgtccc ttaggcctat	60	
	<210>		148
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P115064		
	<400>		148
35	ccctacaccca acaaagagga atggctgcaa gagcccagat cacccattcc gggttcactc	60	
	<210>		149
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P003175		
	<400>	149	
	cgttccagga gaaaaggctc tacttcccag cctttccctg cccctgacat ctggactctt	60	
5	<210>	150	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P150407		
	<400>	150	
	ttcgccccctc ccctgtttta tattttatga agtttagtgcg ggctttgctg ctccctggcc	60	
	<210>	151	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P419760		
	<400>	151	
20	ataacaacaa ctttggattt ttatatataa actttgtat ttAAATTAC tgaatttaat	60	
	<210>	152	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>.		
	<223> A_01_P010473		
	<400>	152	
	ctgtacttgg ataggctggc taacttgtag gaagagagca ctgtatcgta tcctttgct	60	
30	<210>	153	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P44724		
35	<400>	153	
	tgtacttggaa taggctggct aactcgtagg aagagagcac tgtatggtat cctttgcct	60	
	<210>	154	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P33477		
	<400>	154	
	cttatccagg cagctaaaaa cctgatgaat gctgttgcc tcacggtaaa agcatccat	60	
5	<210>	155	
	<211>' 60		
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_32_P14986		
	<400>	155	
	ataggtgttag ctggagtgcc tggtatctaa tataccattt tattcactaa ctaactcaaa	60	
	<210>	156	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P84736		
	<400>	156	
20	gtgaaaaatc tgaaagtgtt atggagaac ataaaactt tattgtttt gtttcagtgc	60	
	<210>	157	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_24_P396167		
	<400>	157	
	gacttcatca tgctgcagaa caacgagcac agaattgcgc agtacctggc cacttatggc	60	
	<210>	158	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P13031		
	<400>	158	
35	tgaccatcaa catgaaggccc cttcagctat accggaaagg tgtgtcaag gccacaccca	60	
	<210>	159	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P13027		
	<400>	159	
	tagagaccct gtggcgcatc agtttctggg attttgatcg cgtctccgtg catgaactgc	60	
5	<210>	160	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P121692		
	<400>	160	
	ggcgccccgg gggggactct ggtatcta tctttatga ttccataaaa tctaatgaca	60	
	<210>	161	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P003023		
	<400>	161	
20	aaatttgctg tctaagatta atagcattca aagatcccc gacttcata aatactcagg	60	
	<210>	162	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P121695		
	<400>	162	
	caagaggcaa aggaatccat gtatgtatata tcctctgctt aaaaactcac tacggaggag	60	
	<210>	163	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P019786		
	<400>	163	
35	cgtacatgtc agaaaccatt agcattgtcat gcagggttca tattttctt aagatggaaa	60	
	<210>	164	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P213745		
	<400>	164	
	gtggtacaac gcctggaacg agaagcgacg ggtctacgaa gaatagggtg aaaaacctca	60	
5	<210>	165	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P345451		
	<400>	165	
	ccctcattt ttggatagtc accagaccgc aatgaaaacg tcctaaggag ccaaattcta	60	
	<210>	166	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P005800		
	<400>	166	
20	ttagataact ccagcagaaaa actgtaactg ctatgtttc agaaaaatgt agaagaaaaga	60	
	<210>	167	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P209564		
	<400>	167	
	ttccctgtgc tgcttggtc aaatggaacc tgccctctaa agcactttct ttcccttact	60	
	<210>	168	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213>' Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P103486		
	<400>	168	
35	cacgtgttct gaaaccactg gtgtctgctc agatgttgt ggacaaaaatg aaagtgtactt	60	
	<210>	169	
	<211>.	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P916916		
	<400>		
	atgtggctcc ctccctgctgt cctacagtca caacatggag tttgtctttt tctctgacag	60	169
5	<210>		
	<211>	60	
	<212>		
	<213> Artificial		ADN
10	<220>		
	<223> A_23_P8807		
	<400>		
	aggatttcta ctttggctttt caagaaagct gtgcggccaga acaccagaga ttcaactta	60	170
	<210>		
	<211>	60	
15	<212>		
	<213> Artificial		ADN
	<220>		
	<223> A_23_P8801		
	<400>		
20	ttcaagagat ggaaccctaa gtggagaatg agttatttcta aggatttcta ctttggctttt	60	171
	<210>		
	<211>	60	
	<212>		
	<213> Artificial		ADN
25	<220>		
	<223> A_32_P153423		
	<400>		
	agtacacctt ggagttttt cgaaatatgg gttgggtttt tggctcttg gttgatttaa	60	172
	<210>		
	<211>	60	
30	<212>		
	<213> Artificial		ADN
	<220>		
	<223> A_23_P118660		
	<400>		
35	gtttatgcta aaaataaacac caaaatgtgg tgaactctta aggacttttc cttcaagtgt	60	173
	<210>		
	<211>	60	
	<212>		
40	<213> Artificial		ADN

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P1929		
	<400>		174
	ttcaactgagg atgataagcc attattaaga agcgttgcta atgttataca gcaggctgg	60	
5	<210>		175
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P010027		
	<400>		175
	acttttata agcattctt taataaagga aaattgttt tgaagtatac ctcccttggg	60	
	<210>		176
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P71480		
	<400>		176
20	gcacctgtta cagagggaaag gccaaatgtc gcaagtggc tgagagtgc cagaagaaat	60	
	<210>		177
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P60166		
	<400>		177
	ggggtagtt agggagagac tacatgaaat ggtgtcccc tattttctt ctgatcctaa	60	
	<210>		178
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P001685		
	<400>		178
35	agcaataaaag tcatccactc ctgcacatgg ttggcttta ttgagcacct actatatgca	60	
	<210>		179
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P000551		
	<400>	179	
	ctctgcaccc ccagcctatc ccagaggcct tgcaggtgac cagcagtgtc attgtattta	60	
5	<210>	180	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P376129		
	<400>	180	
	tgtgtagtgt atgtataat acaggctaag ctgccacaat aaaagagctt aaatactgtg	60	
	<210>	181	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P83351		
	<400>	181	
20	agatggggcc aacaaaccgc ctggacttct ggagcccacg tccactctgg tccgtgtgaa	60	
	<210>	182	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P33759		
	<400>	182	
	aggcaggaaa acagccagaa gccaccgtga cactttgaa catttcagt tctgttagagt	60	
	<210>	183	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P24129		
	<400>	183	
35	aataaacacct tccaaaaacc tggagtgaa gagctttgtt tcattatgga actcccctgt	60	
	<210>	184	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P88331		
	<400>		184
	atccatttac tcagctggag aggagacatc aagaacatgc cagacacatt tcctttggtg	60	
5	<210>		185
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P97104		
	<400>		185
	agtcatgagc agagctgaaa atttaaaca agttgagtc ctccatttc atgaaacagc	60	
	<210>		186
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P39885		
	<400>		186
20	gtgccagtt tggctatagg tgctacaaaa acacagcaag ggtgtggga aaggattgt	60	
	<210>		187
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P008447		
	<400>		187
	aatcatttc cgcatcagct gctgaaacaa caaataggaa ttgttttat ggaagcttg	60	
	<210>		188
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P54291		
	<400>		188
35	agtctaaccac cacaactaat ttcacccaag gtttaagca cgttttca tcagaccctg	60	
	<210>		189
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P316586		
	<400>		189
	aaagcaaagg agtgaacttc taatgctgtatccacatggcgcatggaa	60	
5	<210>		190
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P160559		
	<400>		190
	gatgaacagg tcaactgctt caacatcaat tatctgagga acgtggctct agtgtctggaa	60	
	<210>		191
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P019449		
	<400>		191
20	tggagggtca aatgggggaa acccccaccct acccccaccc ttgaacact cattacagta	60	
	<210>		192
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P149180		
	<400>		192
	gaacagaagg aaggaatgcc agtccattt ggggaccaga gccatccaga acctgagtcc	60	
	<210>		193
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P007491		
	<400>		193
35	cattgcgcaa acactcgaaa agtactgccaa aaagcctaataaaaaatcta aagtttgctc	60	
	<210>		194
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P017090		
	<400>	194	
	cattgcgcaa acactcagaa agtactgccaa aagcctaataaaaaatcta aagtttgctc	60	
5	<210>	195	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P013980		
	<400>	195	
	cattgcgcaa acactcagaa agtactgccaa aagcctaataaaaaatcta aagtttgctc	60	
	<210>	196	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P17438		
	<400>	196	
20	aagtattac aggtataaaaa gtgatgacct atcatgagga aatgaaagt gctgatttc	60	
	<210>	197	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P010992		
	<400>	197	
	cagaaagaaaa gagcaataat aattaattca catgccatgt ggattctatt tataaatcac	60	
	<210>	198	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P2831		
	<400>	198	
35	gcttcactga attccctgcat taacccaatt gctctgtatt tggtgagcaa aagattcaaa	60	
	<210>	199	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

	<220>		
	<223> A_24_P330263		
	<400>	199	
	gtaaaccaaaa acccaacaat gtggccagaa agaaagagca ataataatta attcacacac	60	
5	<210>	200	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P015376		
	<400>	200	
	tgtgacaagt ggacactatt tatgttaaat atacaatcat caaggaagta tgaagttatt	60	
	<210>	201	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P501007		
	<400>	201	
20	aggcagccat cataaccatt gaatagcatg caagggtaa aatgagttt taactgcctt	60	
	<210>	202	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P017336		
	<400>	202	
	ggaggcgagcc atcataacca ttgaatagca tgcaaggta agaatgagtt tttaactgct	60	
	<210>	203	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P016340		
	<400>	203	
35	ggaaccactc ccaccacagg cacaagctgt caccttagcag cctcaaaacg ggtcagtatt	60	
	<210>	204	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P254512		
	<400>	204	
	taaagggcag gcccacgtg tatagtatct gtatataagt tgctgtgtgt ctgcctgat	60	
5	<210>	205	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P113005		
	<400>	205	
	atggagaaag aagtggagac agtccttcc caccattcct gccttaagc caaagaaaca	60	
	<210>	206	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P382065		
	<400>	206	
20	agtttccgg gccaagaatt ttatccatg aagacttcc tactttctc ggtgttcta	60	
	<210>	207	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P333605		
	<400>	207	
	tgtatggatt agcatcagtg aagaacgtt ctctttgtc aaggatattg gatttgctca	60	
	<210>	208	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P144596		
	<400>	208	
35	tgtgaatct attgtttctc ctctgaagca ttgggtggcc taatttacaa gcacgatgga	60	
	<210>	209	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P259220		
	<400>	209	
	agattacaca accttcacga cagtggtga ttggctggat gccatcaaga tggggcggta	60	
5	<210>	210	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P95060		
	<400>	210	
	aactggagga ggggactcca ggaatgggaa aatgtgacac caccatcctg aagccagtt	60	
	<210>	211	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P167051		
	<400>	211	
20	ccaaacgagc tggcataaac agcgatttg cctaacatta tatcataaagc gtgttccaaat	60	
	<210>	212	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_24_P60441		
	<400>	212	
	ttgctccctg attaaaatga gatatggcta ttggaaagac actgcattt agccagtgtaa	60	
	<210>	213	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P370042		
	<400>	213	
35	taaataggaa taagagaaaac tcctactatg cagattacgt ttttgaatgg tgaacaggct	60	
	<210>	214	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P66948		
	<400>	214	
	aacacttgg a ggtgtcc tt gtacgtcact caacaaacac tcagcagctg c taaaagaaa	60	
5	<210>	215	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P136125		
	<400>	215	
	gagttgggt tcataattc agttctagg t gattgcgaga attttcaaat aaggaagagg	60	
	<210>	216	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P114011		
	<400>	216	
20	gtgaatagca atatccaaac taaccccg t gtcgttcaatc ggaaatccgg aaacctgaga	60	
	<210>	217	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P018037		
	<400>	217	
	t gaccaaagg agcttaatgc taaggtaaaa aaggagatg aaaggtttag aacaattgtc	60	
	<210>	218	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P266048		
	<400>	218	
35	tgtgatcatc agcaataaaag atataataac tctgtttct tagcctgtat agaggagagg	60	
	<210>	219	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P167599		
	<400>		219
	actgaagact ttgaacactt gcctttgtg attgcattatg tcattagtgc ctcatgactg	60	
5	<210>		220
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P009941		
	<400>		220
	actcagctct cacagggta atcatctcaa gtggtatttg tagccaagtg ggagctattt	60	
	<210>		221
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P218555		
	<400>		221
20	tccctcattc atcttgcaag caaatcccat ttctgaaaa gcctggaga actcggtttg	60	
	<210>		222
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P348121		
	<400>		222
	tgggactgga agtgaccctgt acaagtgtatc cagaaaggag ggttcaaag aaaaaggatt	60	
	<210>		223
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P218553		
	<400>		223
35	tattgaaaga ctgggttga tctcttagaa gccatggac ctcccccattcatcttg	60	
	<210>		224
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P345581		
	<400>	224	
	tgctgtact ccgggcacct cgaacctcg ttcacccat cctagcgtcc tgaggcagga	60	
5	<210>	225	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P196562		
	<400>	225	
	tgactatgag accgttcgca atggggccct gatttcgct ggactggcct tcatttgtgg	60	
	<210>	226	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P161769		
	<400>	226	
20	cttagacct ttgtccccgt cactgccagc gcttggcgt aaggaagctc cagactcaat	60	
	<210>	227	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P74609		
	<400>	227	
	ccaacactgt gtgaattatc taaatgcgtc taccatttg cactaggag gaaggataaa	60	
	<210>	228	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P004760		
	<400>	228	
35	gacgcgtcca ctactgtgtc aattatctaa atacgtctac cattttgcgc tagggaggaa	60	
	<210>	229	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P162640		
	<400>	229	
	gatctttac ctttgaaaa tagggtagt gcatgaaggt gtttgtatt aagaagatgg	60	
5	<210>	230	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P4816		
	<400>	230	
	ggattggct ttagatagga atggggatga tgtaagttt cagtattcct ggggttaat	60	
	<210>	231	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P65817		
	<400>	231	
20	tgtgttcag ttctgtcagc tgcaaggttct tgtgtaatga agtcaatgct gtcaggccaa	60	
	<210>	232	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P23221		
	<400>	232	
	cctgcctaa gtcaacttat ttgtttgc cggaaagtc gctacatgga tcaatgggtt	60	
	<210>	233	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P005123		
	<400>	233	
35	tgttccact cttagagac tgccaccaact cggtatcatca gaaatggttt tcaaggagc	60	
	<210>	234	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P257731		
	<400>	234	
	gatttgtaa tgatcccaga ccaaccctga gatttgtca acctgattaa gtcaaatga	60	
5	<210>	235	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P415652		
	<400>	235	
	gagaatcaga agttcatctt gcaggaggat ggatcttat ttcacgaaca gtccaagaaa	60	
	<210>	236	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P942370		
	<400>	236	
20	tccctataac tcaaataac ttgttgtaa aagaaaaattt gtttacttac ccattagtaa	60	
	<210>	237	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P010093		
	<400>	237	
	actttctag gatgaagaca gcttatttt aagtgtatg gtccttagtg gtttagggtc	60	
30	<210>	238	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P413576		
35	<400>	238	
	ggtatttgaa aaacgtttt cctaattac atgttccaga ggatagacca ggctggcatg	60	
	<210>	239	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P116922		
	<400>		239
	aaagctgggg ttcattttgg tatatcacac tgaaaactggg tacccagagt gctgctgtt	60	
5	<210>		240
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P005076		
	<400>		240
	cttggggaca gatagagggg atgggtgggg atactccca aaacttttc aagtcaactt	60	
	<210>		241
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P83134		
	<400>		241
20	ggattaaggg tccaaaaatg ctgatctaag gggtgccat gggttgaac aatgcaactt	60	
	<210>		242
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P159190		
	<400>		242
	atggatggat ggacttcggc cgccgcagtg ctgaggatga gaactaaca tcctagaacc	60	
	<210>		243
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P159191		
	<400>		243
35	agcctatgga tggatggact tcggccgccg cagtgcgtag gatgagaact aacaatccta	60	
	<210>		244
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P012911		
	<400>	244	
	gctgaagtgt ggtgaatatg atgaaaatct gatgagacca aacaagccat gggcacagt	60	
5	<210>	245	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P85693		
	<400>	245	
	atacaggcca aagagggtct gaaaaaatat ttggagtcca aggaggatgt ggctgatca	60	
	<210>	246	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P16523		
	<400>	246	
20	tattgggtg accttcttgg ggactcgggg gctggctgta tggaactgtg tatttttta	60	
	<210>	247	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P016695		
	<400>	247	
	ttgggttgac ctccctggga actggggggc tggctgtatc gaactgtgt tttatataaa	60	
	<210>	248	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P390096		
	<400>	248	
35	aaggataaaa cctaaatatt tacttgttat cattagagag ggaacatcaa atgctgggac	60	
	<210>	249	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P364024		
	<400>	249	
	cagctcaagt accctaattt agttctttg gactaataca attcaggaaa gaaaaaaaccc	60	
5	<210>	250	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P209954		
	<400>	250	
	gtgttagga cggggagggtc acgatggcgc gacgtctgca gaaattcat gaggaggtat	60	
	<210>	251	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P932547		
	<400>	251	
20	tgttgaattc atccatccaa ttaattccag ctataatat ttctggcca catttgatgc	60	
	<210>	252	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P016209		
	<400>	252	
	ccatagtaat aatacacatt tctgtgagtg ctgacttgtc ttgcaatat ttcttcctg	60	
	<210>	253	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P253692		
	<400>	253	
35	acccccattta gtttaagtctt tcactaagggt tctcttgcat atatttcaag tgaatgttgg	60	
	<210>	254	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P253695		
	<400>	254	
	agggaactgt cctacactgc tatttgtgct acatgtatcg agccttgatt gtccttagtt	60	
5	<210>	255	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_32_P109029		
	<400>	255	
	atgagaccat cctgaaagag cagaagggtc agagcatgtt cgtggagaac aaggcccttt	60	
	<210>	256	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P544510		
	<400>	256	
20	cctgaaagag cagaagggtc agagcatgtt cgtggagaac aaggcccttt ccatggatga	60	
	<210>	257	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P38167		
	<400>	257	
	tccagccaaa tagtgtctc ggggtggtgg ctggcagcg cctatgttc tctggagatt	60	
	<210>	258	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P346673		
	<400>	258	
35	gcaggaacag gtgtccatga ccctgattac ctggatctca caggttctgg gaatgcaata	60	
	<210>	259	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P346670		
	<400>	259	
	gggcctgctg tggctattcc aacatctctg gtcagggcct ggaagtacct taggacacat	60	
5	<210>	260	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P006986		
	<400>	260	
	aggcctggat ctgcgtcc tcgtgagaa ac aagggtgcct aataaaaaaca ttctgcttt	60	
	<210>	261	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P133474		
	<400>	261	
20	tggtgtggg tgcatgtggg tttcacaca catgcctaca ggtatgcgtg attgtgtgt	60	
	<210>	262	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P133475		
	<400>	262	
	cactcaaggc cccagcctgg cacaatgga tgcatcagt tctgtgtact gccaggcatg	60	
	<210>	263	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P329821		
	<400>	263	
35	tcgttggaa attgtgacc ggaaactaga aagccctat aatgtggat atgcatatgt	60	
	<210>	264	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P329822		
	<400>	264	
	ctgacgttac taagcattgc agcacaatgt agaaattggc ttggatgga tagtgtatagg	60	
5	<210>	265	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P40626		
	<400>	265	
	gcaaacacga gcacactctc ttcgaaccca attgtgggtg tagcaatgaa agcaatatga	60	
	<210>	266	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P97181		
	<400>	266	
20	aagtccactg ttagtctctc cgtagcacc agggacacac ttgtctgag ttttgtcat	60	
	<210>	267	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P017852		
	<400>	267	
	ctcctctgg gggttatcgatgtacaaaat ttaccttat aatggctaa attgtattta	60	
	<210>	268	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P133445		
	<400>	268	
35	gaatgaatat ggtttgct ggaagcctcc gaggtggaaa aaactcgatc aatggagatt	60	
	<210>	269	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P014820		
	<400>	269	
	aaatttaggcg ccttgttga gctgcatttc acacttctt agagctagct gacccttggc	60	
5	<210>	270	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P1173		
	<400>	270	
	aacccaagga atgatggaat caacacaaca tagtatgtt gctttcccta cccaaattgta	60	
	<210>	271	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P61643		
	<400>	271	
20	ttctgcacaa gaaatccacc aaaatcccg agtctgagga ccttaatgg gctttgtcat	60	
	<210>	272	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P61637		
	<400>	272	
	agatcaaatcc attgtatcat tcagttctc taaaggctac gttggtagg ctgatggcag	60	
	<210>	273	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P003831		
	<400>	273	
35	ccaggtattt tcagattgta ggagtttct ttcttaacaa ttcaacagg ccactcactc	60	
	<210>	274	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_32_P502420		
	<400>	274	
	gcaacagata atcctatgtt cttgccaaat agggagaga caatttctgg aggaaacttc	60	
5	<210>	275	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P7154		
	<400>	275	
	ttggggtcgg tatctagtgc tatccattca tctgtggtcg ttccctctt gaagatgttt	60	
	<210>	276	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P373521		
	<400>	276	
20	tctgaggact cctgcattt ggaatcatcc ggtttattta tgtcaattt cttccccctc	60	
	<210>	277	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P157659		
	<400>	277	
	ataggtttgt actgtgccta atttacttg taaaccagaa tgattccgtt ttgcctcac	60	
	<210>	278	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P001077		
	<400>	278	
35	aaacgaccc cactgaactg ggttgacct ctgtgtact gatgtgtcgt gactaaataa	60	
	<210>	279	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_32_P83845		
	<400>	279	
	gggctataaa atatcattt tcaggttat tccttagca ggttagtta aacgacctcc	60	
5	<210>	280	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A-01-P012352		
	<400>	280	
	taaaagataa gagacacaac atgtattatg cacttcattt ctctactgtg tggagaaaagc	60	
	<210>	281	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P168351		
	<400>	281	
20	aaaggagagg gattatagag aaaaggcgctc gggatcggtt aaataacagt ttatctgagt	60	
	<210>	282	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_24_P363408		
	<400>	282	
	aagctcttg tcaagttgtt gattgcattt gatccaaaaa caagatgaat gtatcgtatg	60	
30	<210>	283	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P168354		
35	<400>	283	
	tactcggggc aaagtacttag ctctgtgatt agattgaattt ctccaacaac aacatctcag	60	
	<210>	284	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_32_P477383		
	<400>	284	
	ttccagtc cc aaatcattt a ctttctgt g tccagcc t actcataa g tcatact	60	
5	<210>	285	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P911788		
	<400>	285	
	ggtagggagg caggaagagg gaaacattgt gcttg tta ggatc ttat tgtgtatc	60	
	<210>	286	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P30736		
	<400>	286	
20	ccaaatcatt tactttctg tggccagcc ctactcctat aagtcatgat ctccaaagct	60	
	<210>	287	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_32_P343332		
	<400>	287	
	ccaaatcatt tactttctg tggccagcc ctactcctat aagtcatgat ctccaaagct	60	
	<210>	288	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P015398		
	<400>	288	
35	tgtttccaa ctgcagtctc cacagtctc agaagacaaa tgctcaggta gtcactgtt	60	
	<210>	289	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P374053		
	<400>	289	
	ggtctctcg aagccaccgt gtggttctt cacaggcacg tttatttgc tgaaataaaa	60	
5	<210>	290	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P71904		
	<400>	290	
	agacaaagta gtgaacatca atgaacatct gatagagata aactgtaatc aggataaagc	60	
	<210>	291	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P213050		
	<400>	291	
20	catcattattc aatatgtcat ctttagcagg actcatgcc gttcacagc agccggitta	60	
	<210>	292	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P012816		
	<400>	292	
	cctctgctca cttaagaac tttaactgac tccaaaaatc tcaggaatta aactgttaac	60	
	<210>	293	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P256107		
	<400>	293	
35	agtggatgaa aacttcgatc ctttacctga ttattggcta tctcttgt tcaagaaatt	60	
	<210>	294	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P116414		
	<400>	294	
	catcaagggg gtcttggtt gctagagagt ttggggttt gtttgtggat ttcattgtga	60	
5	<210>	295	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P14986		
	<400>	295	
	tgcagatgt gcctctgcaa actaaggagt gactaggtgg gttggggacc ccctcaggat	60	
	<210>	296	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P59375		
	<400>	296	
20	aaagccaccc gaggaaagga aaaaacatcg gccaacctag aaacgtttc attcgtcatt	60	
	<210>	297	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_32_P45009		
	<400>	297	
	gttctgggt catagatgtc ccattttgt aggttagagct gtgcattaaa ctgcacatg	60	
	<210>	298	
30	<211>'	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P5376		
	<400>	298	
35	gcacagggaa gttctgggt catagatatc ccgttttgt aggttagagct gtgcattaaa	60	
	<210>	299	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P006229		
	<400>	299	
	gcacagggaa gttctgggt catagatatc ccgtttgt agtagatgt gtgcattaaa	60	
5	<210>	300	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P015343		
	<400>	300	
	cgactgtcga gattgccag tatgttctgt gaacacaaat aaacttgatt tactgtctgc	60	
	<210>	301	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P42257		
	<400>	301	
20	tgtgagatgt tccccctgct gttaatgcag gtctcttgttatttgag ctttgggga	60	
	<210>	302	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P000583		
	<400>	302	
	cgactgtcga gattgccag tatgttctgt gaacacaaat aaacttgatt tactgtctgc	60	
	<210>	303	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P419552		
	<400>	303	
35	gtacgtata ttatattaa ctatgcaag ggtgtgagat gttcccccgt ctgtaaatgc	60	
	<210>	304	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P203458		
	<400>	304	
	gccacaacaa ccctctaaa actaatggc ttttagaaa cacccacaa aagctcagaa	60	
5	<210>	305	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P421379		
	<400>	305	
	tgctccgga caactcccc agatacccg tggcaagtt cttcaatat gacacctgga	60	
	<210>	306	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P150609		
	<400>	306	
20	ctcaactcag ctcccttaac gctaataattt ccggaaaaat cccatgctt ggtttgtct	60	
	<210>	307	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P42869		
	<400>	307	
	catgaaacac ttctcatcat attgtatgtt agtaatttgc ttctgctt tccaaagctc	60	
	<210>	308	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P42868		
	<400>	308	
35	tttcgtctt tccaaagctc ctgcgttgtt tttaaagag catggaaaa tactgcctag	60	
	<210>	309	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P002590		
	<400>	309	
	aatcaaagct acctgtggtg atggtgccac cggttaaaat gtacactgga tatgttgtt	60	
5	<210>	310	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P29953		
	<400>	310	
	ctgtgtggaa ccactgacta ctggctctca ttgacttcct tactaaggcat agcaaacaga	60	
	<210>	311	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P203000		
	<400>	311	
20	ttgagggtgt ctgagtcttg ggtctatgcc ttgaaaaaaag ctgaattatt ggacagtctc	60	
	<210>	312	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P020028		
	<400>	312	
	ccacaaagtg gacgcctgct gtatcttccc aacagtggct tcacagaccc acaagagaag	60	
	<210>	313	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P255430		
	<400>	313	
35	ctcccgatg cttggagat agaggcctgc cagggtact ttacttacga cccctactca	60	
	<210>	314	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

	<220>		
	<223> A_01_P011439		
	<400>	314	
	tccccccaga atataaatct caggtataaa ggcttttagaa ctgctgataa agcggatcg	60	
5	<210>	315	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P50081		
	<400>	315	
	tagctgttc tctcttaat ctcacgtac cttttcagg ttagtacgtg ttcttctgtc	60	
	<210>	316	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P112026		
	<400>	316	
20	atctgcaaat cgtgactaag tacatcctga ttccctgcaag ccagcagcca aaggagaata	60	
	<210>	317	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P006886		
	<400>	317	
	accccgcgagt tcgggctcct gctgctctc ctctgcgtgg ccatgcgcct ctccgcgcgc	60	
	<210>	318	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P210581		
	<400>	318	
35	ccctatgtgt gttccctca ataaggagat gccttgttct ttccaccatg caaataacat	60	
	<210>	319	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P237117		
	<400>	319	
	cctgtcggtg ctcttcgtga ccgtcaccgc cgtcaacctc tccgtcagca ccttgcccag	60	
5	<210>	320	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P210580		
	<400>	320	
	ccagcccccta tgtgtgttc cctcaataag gagatgcctt gttctttca ccatgcaaat	60	
	<210>	321	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P002764		
	<400>	321	
20	ccggccgatgc acccgcgagt tcgggctcct gctgctcttc ctctgcgtgg ccatgcccct	60	
	<210>	322	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P329261		
	<400>	322	
	aagttgaaca atccttagcca ttgacaatcg tgatagttat tattttccca tttgctgtct	60	
	<210>	323	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P55219		
35	<400>	323	
	tcgttttgtt ttttcccaa aacttgaact tgcaggcaag ccttgggtgg gtatttgatt	60	
	<210>	324	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P86874		
	<400>		324
	cctgcgccat tgccctgctgc ctgtgcttag ccggccacgt gcctgggtag cggtccactg	60	
5	<210>		325
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P003027		
	<400>		325
	gcttgctgaa gcgtcagggtg accgagttca gctcccataa ggtggcggca cctaaggagg	60	
	<210>		326
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P016715		
	<400>		326
20	cttttgtaac tcaagtcttg aaatgttctg tagtgttaag caaagtctcc tcttgctga	60	
	<210>		327
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P257335		
	<400>		327
	atgatgaaca gagttatgat tcctatgata acagctatag caccccagcc caaagtggtg	60	
	<210>		328
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P004436		
	<400>		328
35	aaacacacacag ctgctgaatg ttcaacctgt gaaaactgaga tggttctaga atgaaacagt	60	
	<210>		329
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_32_P38763		
	<400>	329	
	aggataccaa atgaaacac atgatgatgc ctctgggtct gtatgagacc gtatgtgaagt	60	
5	<210>	330	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223>. A_23_P360605		
	<400>	330	
	ctcaaaggta tcttaaggga aaacactaca aaaagtcaaa aggataccaa atgaaacac	60	
	<210>	331	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P007808		
	<400>	331	
20	cacatagtcc ttgtgaact tgtttgaa ggaagttcac ttttgtgtata catacggttata	60	
	<210>	332	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P007810		
	<400>	332	
	ttgcaaggca ttagaaaaaa ttccacaatt acagggact gaaaatgtga ttcaaccag	60	
	<210>	333	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P227091		
	<400>	333	
35	acactccaag acctgtgcct tttagagaag ctcacaatgtttttaaggact gtttggaaact	60	
	<210>	334	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P52278		
	<400>	334	
	aacacactgg agaggtctaa agtggaaagaa actacagagc acttggttac aaagagcaga	60	
5	<210>	335	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P256956		
	<400>	335	
	tcaaggcctg accacttgt atgacatctt aatcaaacag gaccagactc tggctgaact	60	
	<210>	336	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P148475		
	<400>	336	
20	gcttgggaga tgcttcagg ttgcagccag aagggtttt taaaatgact tctctggatt	60	
	<210>	337	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P151046		
	<400>	337	
	ggttgaataa ggagatgacc tctaactgat agaacgttac ttgtgtcgt gatgaaaact	60	
	<210>	338	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P139654		
	<400>	338	
35	atttgtggaa tcctggaaat tatctgtctt atcttaatgg cctctgttgt aacgatagtt	60	
	<210>	339	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P387926		
	<400>		339
	agtggaaat taagtaaaaag ttgggcacta atctggatta acattcgagg aaatcagttg	60	
5	<210>		340
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P200838		
	<400>		340
	ataggacaga tcccatctcc tccacccaat acattattag actgaactgt gacctgaaat	60	
	<210>		341
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P77082		
	<400>		341
20	tcatgcgatt atgccccatcgaa ccttttatccc tctctataca atggtcactt ttccagaat	60	
	<210>		342
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P50108		
	<400>		342
	aaaatggaa ataacttgca acgtctgtta gagatggttg ctacacatgt tgggtctgtta	60	
	<210>		343
30	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P010921		
	<400>		343
35	agaatgaaga taaaatgttg atcatgtata tatatccata gtgaataaaaa ttgtctcagt	60	
	<210>		344
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P14156		
	<400>	344	
	agtgttattcg acaactctgt gagtttctta cagaaaatgg ttatgcacat aatgtgtcca	60	
5	<210>	345	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P313591		
	<400>	345	
	gaagatgaaa ttaaccgccg cacagctgct gagaatgagt ttgtggtgct gaagaaggat	60	
	<210>	346	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P381945		
	<400>	346	
20	gaagatgaaa ttaaccaccg cacagctgct gagaatgagt ttgtggtgct gaagaaggat	60	
	<210>	347	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P86012		
	<400>	347	
	gccttagtt ctccactggg gaggaatcctggaccaagca caaaaactta acaaaagtga	60	
	<210>	348	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P018078		
	<400>	348	
35	atggccaggt tgcctacgag tggggccac tcatgaaaag aggttttttg tacttacata	60	
	<210>	349	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P69179		
	<400>		349
	ccaggttgcc taggagtggg gtccactgat gaaaagaggt gtttgtact tacataagaa	60	
5	<210>		350
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P122137		
	<400>		350
	cattccctg cagatggta agatgttcgc gccttagagt catctctag tccccaccc	60	
	<210>		351
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P233488		
	<400>		351
20	gtctccaga agaagaagct gggctgtcaa ctctgggaa agtataagca gatcatcgcc	60	
	<210>		352
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P155017		
	<400>		352
	tctggcaccc ggggaggttag cattccctg cagatggta agatgttcgc gccttagagt	60	
	<210>		353
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P019499		
	<400>		353
35	aggagcaggc tgggatccca actatcgctt gttgcctt ttcaagtggaa atttgaattt	60	
	<210>		354
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P6771		
	<400>	354	
	aggagcaggc tggatccca actatcgctt gttgcctt tttcaagtgg aatttgaatt	60	
5	<210>	355	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P000575		
	<400>	355	
	acacactggc tccttagacct aaagggtatg agctggagct aaggccagct agagcttcca	60	
	<210>	356	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P201940		
	<400>	356	
20	acttgaagggt ttgatgccaa agcagacatt ttcctcacac ccacctgctg ctgtatgaat	60	
	<210>	357	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P63980		
	<400>	357	
	ggtgtatgg acgggcagct tcctgtgtc tccaaggat gggcctcggt gggcagaggg	60	
	<210>	358	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P007807		
	<400>	358	
35	ctttcctcggt ttctggcctc cagaccagag taagggcag gtccctccaa cagggtctca	60	
	<210>	359	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P403561		
	<400>		359
	agcactgatt tactctgtaa aaagcaaaat ctctctgtcc taaactaatg gaagcgattc	60	
5	<210>		360
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P159349		
	<400>		360
	tctggctccc tggatgacac agagacggag cagctgttac aggaagagca gtcgtggatgt	60	
	<210>		361
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P215024		
	<400>		361
20	tttttctga ataagtctct cataatgagt gcagtgtcag actgtgccta ctctgtatgtt	60	
	<210>		362
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P020198		
	<400>		362
	ttaaggata ttggaaaaag ttgggtgtg ttctgttga ctcttttt gtatgctgt	60	
	<210>		363
30	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P016431		
	<400>		363
35	aggaagcta tagtggtca aacaaggagg tgtagtgtt gttttaaa aagaaggctc	60	
	<210>		364
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P253958		
	<400>	364	
	gcaccactac aatgtccatt ttaatggct ggaatgaaa acgcctgaa aatacaaagg	60	
5	<210>	365	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P83857		
	<400>	365	
	ctgctgaaga tcattggatt ttccacatca gtaactgccc tggggtttgt gctgtacaaa	60	
	<210>	366	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P96410		
	<400>	366	
20	ccccagtgct acacgttggaa gtataacctat gtgtgtgctt tgccactgaa gtaagatttt	60	
	<210>	367	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P016743		
	<400>	367	
	ttttctttct tggcctcaag ttcaatatgg agagggattt cttccctgaa tcctctttc	60	
	<210>	368	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P207445		
	<400>	368	
35	acagcatcaa tagaaagtca tcattttagat aatttaaccc tgcccttcag agggttttct	60	
	<210>	369	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P1021		
	<400>	369	
	gtctgcttgg atttcctaca gccccgtgg gcatggacca cctttatccc atacaaaatt	60	
5	<210>	370	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P1029		
	<400>	370	
	ccgcctctac tccatacaca ggccctgcaa acagtgtctc aacgaggctt gcttctacag	60	
	<210>	371	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P87700		
	<400>	371	
20	ttagaggaag gaggatctcc ttcttctcca accattgaca gctaaccctt agacagtatt	60	
	<210>	372	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P003020		
	<400>	372	
	ttgaccctcc tactccacat tgcaacattt gcatcagaca gcattcaat tccagtattta	60	
	<210>	373	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P013777		
	<400>	373	
35	agatgactgt ttctcatgcc ttatcttcc ttcatgtaa taaagtggac ctttgctc	60	
	<210>	374	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P2052		
	<400>	374	
	tattcaacct gtccttcag ggagtttatt ggaggatcaa agaactgaaa gcactagagc	60	
5	<210>	375	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P135104		
	<400>	375	
	ttctcaatct aaatgcctt caggtgggcc gcttcctgg ctacctggtt ccagggggct	60	
	<210>	376	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P110430		
	<400>	376	
20	aagtggctgg aagagtccct tagtactctt ctagcattta gatctacact ctcgagttaa	60	
	<210>	377	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P001372		
	<400>	377	
	aacatttgct ctggggggc aggaaataca cagatgcgtt gcaaaggtag gttgaaggga	60	
	<210>	378	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P345837		
	<400>	378	
35	accggccgcgcaaggcaaag agactacaag aggcagagct ggagaagctg aagatggccg	60	
	<210>	379	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P60933		
	<400>	379	
	agctgctgt cctgatgtcg ggacagccct gctccaaatg acaaatacg tgaccgtaa	60	
5	<210>	380	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P206707		
	<400>	380	
	ttgggaactc tagtctcgcc tcgggttgca atggacccca actgctcctg tgccgctgg	60	
	<210>	381	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P206701		
	<400>	381	
20	gcatcgaga agtgcagctg ctgcgcctga tgtcggaca gccctgctcc caagtacaaa	60	
	<210>	382	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P414343		
	<400>	382	
	tgtgccaagt gtgcccacgg ctgcacatgc aaaggacgt cggagaagtg cagctgctgt	60	
30	<210>	383	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P106844		
35	<400>	383	
	caaccctgac cgtgaccgtt tgcttatattc cttttctat gaaataatgt gaatgataat	60	
	<210>	384	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P361896		
	<400>	384	
	cgctcccaaga tgtaaagaac gcgacttcca caaacctgga tttttatgt acaaccctga	60	
5	<210>	385	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_32_P306874		
	<400>	385	
	cacaatgatt ccaactcaa ctcttccct tggttacta gagactacag gcttactggc	60	
	<210>	386	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P889536		
	<400>	386	
20	gagcacacgc tagtcagaa agtccaaagca ccatcaaact taccatggct tcagtagtaa	60	
	<210>	387	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_32_P307960		
	<400>	387	
	tggtgtctt atctgcagta acctcacctt cgccactta ttccacacca tctgagagta	60	
	<210>	388	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P393950		
	<400>	388	
35	ccaagacctc ctgggtgaa acaactgatg gaacgctagt gaccaccata aagatgtcaa	60	
	<210>	389	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_32_P309031		
	<400>	389	
	cagaatcagc agaaatgtat atcaagacac aaacagatcc tcctgggtct acaccagaga	60	
5	<210>	390	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_32_P424560		
	<400>	390	
	cagggatcca ctcagctatg actcatggat tttcacaatt ggatgtgacc actcttatga	60	
	<210>	391	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P378729		
	<400>	391	
20	tatccctttt tccatgacac taagcaatgc agaaaacaagt gccgaaagg tcagaagcac	60	
	<210>	392	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P5211		
	<400>	392	
	agcatcaaga gttatttttc tgactgtcaa gttcaacat tcaggtctgt ccccaacagg	60	
	<210>	393	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P210428		
	<400>	393	
35	tgagtctgg gatcagacac ccctcacgt gtatccccac acaaattgcaa gctcaccaag	60	
	<210>	394	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P210425		
	<400>	394	
	tgaggaagt gacgagatgt accggaggc acccattgt aagaaaggca acttcaacta	60	
5	<210>	395	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P014392		
	<400>	395	
	tgtgctcagg agttgcgggc agcatggaca tctgtccag aggaggcaga atctccaata	60	
	<210>	396	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P244800		
	<400>	396	
20	tttcagcca ggaagagctc tctggaaatt ctgagttgt acaaaaagtac agaaatatca	60	
	<210>	397	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P37205		
	<400>	397	
	cgtttggctg cactaacttt gtagtcag tgtgcata gagtggact ggggagggag	60	
30	<210>	398	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P119042		
	<400>	398	
35	gttttgagcg ttgtattcca aaggcctcat ctggagccctc gggaaagtct ggtcccacat	60	
	<210>	399	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P015240		
	<400>		399
	aggaaagctga gcagatccct gtgatgcctg tgacctaat taaagcaatt ccttgacct	60	
5	<210>		400
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P127584		
	<400>		400
	ctgctgtgaa agaggctggc tacacaatcg aatggttga ggtgatctcg caaagttatt	60	
	<210>		401
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P140256		
	<400>		401
20	ctactagctc tttagataaa tacattccga ggggctcagt tctgccttat ctaaatcacc	60	
	<210>		402
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P012780		
	<400>		402
	agcagcttt gactgttcc agagtgccta taatatacat aactccctgg aaattactga	60	
	<210>		403
30	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P131207		
35	<400>		403
	ctaaatgtt cgtgggtggc atgagttgaa gaaggcaaag gcttgtaaat ttacccaatg	60	
	<210>		404
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P131208		
	<400>	404	
	aagttttctg ctgtaaagaa agctgtata tatagtaaaa ctaaatgttgc cgtagggtggc	60	
5	<210>	405	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P213695		
	<400>	405	
	tataacaaaa tggtttattt tcatttttagc aaaaattgtc ttataatact agctaaccgc	60	
	<210>	406	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P018499		
	<400>	406	
20	gctaacggca aagacgttt tataggaaa ctatttat gtaacatcct gattcacgc	60	
	<210>	407	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P009356		
	<400>	407	
	catctgcgtg gctctgctgg tcgtggccat cgtctgtgtg gtggcctact gcaagaccaa	60	
	<210>	408	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P349857		
	<400>	408	
35	ggacagagat gttggagaa actgccttg cgattgtaca tgccagatcc taagcaaagt	60	
	<210>	409	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P213699		
	<400>		409
	ctagctaacg gcaaaggcgt tttataggg aaactattta tatgtaacat cctgattac	60	
5	<210>		410
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P134653		
	<400>		410
	ctgcaatcta gtgacaaagt cgaaagttt acaggcttt ctcatgaaga actagacgac	60	
	<210>		411
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P254226		
	<400>		411
20	tagttccctt gattctgacc tttagtttgt agccaatact aaggcaaggg tcaaagatc	60	
	<210>		412
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P014581		
	<400>		412
	tttttcacg aagaaccaga tgactctgg taaccatgtt tgctgccag cttctaactt	60	
	<210>		413
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P010547		
	<400>		413
35	aaggcccctc caagccttaa tggcacccctt aagcctccat gcccaggcca aaagatgctt	60	
	<210>		414
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P219161		
	<400>	414	
	gggctaac tt aaaaagg tttcaatgc gcagtgc aagaagc agt ccactccat	60	
5	<210>	415	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P304311		
	<400>	415	
	agggctatgc ctgtgtctta ttgagacacc ttggcaaaga gatggctgat tctgggttgt	60	
	<210>	416	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P406601		
	<400>	416	
20	tcaaaggaat tactctcttc ttgttaaatt agctaaatca tgtaaccgca gataggaagg	60	
	<210>	417	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_24_P181254		
	<400>	417	
	ttttccctt gatgtcaag tcctagtcta taggattggc agtttaaatg ctttactccc	60	
	<210>	418	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P2789		
	<400>	418	
35	ttagatatct gcaggggtgt ctaaaagtgt gttcatttg cagcaatgtt taggtgcata	60	
	<210>	419	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P169061		
	<400>		419
	ttgaaggcaa agatcatcaa tatctgcac tggctgctgt cgtcatctgt tggcatctct	60	
5	<210>		420
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_32_P33576		
	<400>		420
	cagttcttaa acgtgtataa ctattgttag acaatttata ggtgtttcat ctagtcctgg	60	
	<210>		421
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P33572		
	<400>		421
20	gaaaaatcaca tccaaaaaacg gtataaccac gcttccttaa ggcaattttc ttctctgaaa	60	
	<210>		422
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P003195		
	<400>		422
	tagcgtgga gatgtctcg tacagttctt caggaagaga ggagtcaat gatctgggtt	60	
	<210>		423
30	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P257129		
	<400>		423
35	tacggtgccg aacgaggcca cgctgctcg tactgactac gacaatttcc tgtttctctg	60	
	<210>		424
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P397334		
	<400>	424	
	caaggccccctctgtcctt tcagaacaca tggacttggaa ggcagattt aaataaaactt	60	
5	<210>	425	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P397341		
	<400>	425	
	gccatgttgc cacatgagca agcttgggtg ctcccaaggt tcaaataactt ttatttagac	60	
	<210>	426	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P66213		
	<400>	426	
20	ttccctcca agtccttatt ttactgtgtc agcttggaaagg aaacctttcc ctcttgggac	60	
	<210>	427	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P66211		
	<400>	427	
	ttactgtgtc agcttggaaagg aaacctttcc ctcttgggac ctctttaccc tctgtgaccc	60	
	<210>	428	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P62997		
	<400>	428	
35	agctctgaa acagatgtct agtgatcatc tcagctgaag tgtggcttgc gtaaataactt	60	
	<210>	429	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P82699		
	<400>	429	
	attggctata agcacttgga attgtactgg gtttctgta aagtttaga aactagctac	60	
5	<210>	430	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P156852		
	<400>	430	
	cttcaggaa gatggctatc agatgaatgc acaaatgctg tggtaactt cttatccaga	60	
	<210>	431	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P254584		
	<400>	431	
20	tcattgtct ggataactat acaacctgaa aactgtcatt tcagggtctg tgctctttt	60	
	<210>	432	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P417918		
	<400>	432	
	tttgctagcc aaaaggtatg ggggcttcat gaaaaggtat ggaggcttca tgaagaaaaat	60	
	<210>	433	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P015221		
	<400>	433	
35	catttcaggt tctgtgcctt ttggagtc cttaagctca gtattggctt gttgcagcta	60	
	<210>	434	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P29816		
	<400>	434	
	gagaaaagca aagctcttc ttatccct cataatcgc taccctggag gggagggaga	60	
5	<210>	435	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P294408		
	<400>	435	
	ttacctgaac cagtgaacct acaagcaagt gtgactgtt cctgtgacct gaagatagcc	60	
	<210>	436	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P127367		
	<400>	436	
20	ctgctgcctg tctccctgac ccatgatctg gcaaggtagg cacagtcaga catggacagt	60	
	<210>	437	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P004358		
	<400>	437	
	ggagagtggt cactgggaa aaggacctgg ccatcacctt ccagtacctg ctgcctgtct	60	
	<210>	438	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P360215		
	<400>	438	
35	ctatgaggca ccacgtaaaa cctccgtccc ttagctct tgctcaccac ccaagaacct	60	
	<210>	439	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P347411		
	<400>		439
	agaatctgac atcatgacaa caaatggtgt aattcatgtt gtagataaac tcctctatcc	60	
5	<210>		440
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P205111		
	<400>		440
	aggaagttgc aagccaacaa aaaagttcaa ggatctagaa gacgattaag ggaaggcgt	60	
	<210>		441
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P18443		
	<400>		441
20	ttgagccctt gccgggcctt tttccacctt gccaattcta catgtattgt tgtggttta	60	
	<210>		442
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_24_P303052		
	<400>		442
	tctccaggca gtagatcc tcagatcc tgctattact atgagtcaag ccactacaga	60	
	<210>		443
30	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P18447		
	<400>		443
35	aatcactgta gtctaaagacc tgatctatag atgacctaga atagccatgt actataatgt	60	
	<210>		444
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P016440		
	<400>	444	
	tttttaaat gtgcagtaca catcagcc tc actgagctaa taaaggaaa cgaatgttc	60	
5	<210>	445	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P206059		
	<400>	445	
	tctcaatcac tacttttctt gaagcactat tattttattct tccgctgtct gcctgcagca	60	
	<210>	446	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P1374		
	<400>	446	
20	actgatcaac agcatggacc agaatatgtt caggaacttt tccttcatga accccgggat	60	
	<210>	447	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P258463		
	<400>	447	
	tggttgtttt gttcccatgg gatgcatttc tatcaaact ctatcaaatg tgatggctag	60	
	<210>	448	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P010711		
	<400>	448	
35	tcaaatgtga tggcttagatt ctaacatatt gccatgtgtg gagtgtgctg aacacacacc	60	
	<210>	449	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

	<220>		
	<223> A_23_P258462		
	<400>	449	
	tcaaatgtga tggctagatt ctaacatatt gccatgtgt gagtgtgctg aacacacacc	60	
5	<210>	450	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P119141		
	<400>	450	
	agcagcacag gaatcttact tcttggcagc tgcatgtgt caagatgaga catcagatta	60	
	<210>	451	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P73114		
	<400>	451	
20	ccagaacaaa tttaacaaa aggacaacca cagaggata tagtgaatat cgtatcattg	60	
	<210>	452	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_32_P500684		
	<400>	452	
	tatacgaagc tggaaattga tgaagcaagg agcttctgga ataaaggaaa ttattcaaga	60	
	<210>	453	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P84510		
	<400>	453	
35	tggtaactgtg atgcatttca agtggcagtt ttatcacgtt tgaatctacc attcatagcc	60	
	<210>	454	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P383480		
	<400>	454	
	atttgatttc cggacatatg attcagaagg cgtgatactg tacgcagaat ctatcgatca	60	
5	<210>	455	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P140805		
	<400>	455	
	cagtgaagcc actaaccctg gagctagtgg aggaaactgt gcaggctatg gaggtggagt	60	
	<210>	456	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P140807		
	<400>	456	
20	acactgagct cacccacaga gcccgtaag aggtctggcc gctaccactt tgtgcctgga	60	
	<210>	457	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P151710		
	<400>	457	
	ccagctgcct attgatttaa gcttcctgt tgaatgacaa agtatgttgt ttgttaattt	60	
	<210>	458	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P012436		
	<400>	458	
35	gaacatggtt tgactcatct tataatggaa accatgtac agtgagtcat atcttaatat	60	
	<210>	459	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P47924		
	<400>		459
	tcttgtaaat ggactgtcag ctgttaaact gttccctgtt tgaagtgcata ttaccttct	60	
5	<210>		460
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_32_P770346		
	<400>		460
	tgatcattttt ttggcaatta atcagaagaa gagtggaaag ccggatttca ttataagca	60	
	<210>		461
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P461885		
	<400>		461
20	agaccaaaaaa atgtaaccga ttcatggac acctacatta atgctaatta tattagggc	60	
	<210>		462
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_32_P480310		
	<400>		462
	gttttaacta ctgtctctc ttttgctaag aagggatttt tgaatatgct atctacctgg	60	
30	<210>		463
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P017426		
35	<400>		463
	actcaagcta ctggcacata atgaaagatt acttcatgac attccattgc tcttctttg	60	
	<210>		464
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P82738		
	<400>	464	
	caagctactg gcacatagt aaagattact tctgacattc cattgctt cttttaaaa	60	
5	<210>	465	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P94141		
	<400>	465	
	aaatttggta ttgtatgttc aggagaagag gcatggattt aaaaaggc agcagctaga	60	
	<210>	466	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P58819		
	<400>	466	
20	tctgggtctc aggacagtga tttggctag cccaggggaa tttttttc aaaacataca	60	
	<210>	467	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P013828		
	<400>	467	
	taagacatga aagggtggcc ttactgtga acaagaagta aatccacagg ctcctgttat	60	
	<210>	468	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P18078		
	<400>	468	
35	tgagactcat ctgggattt gctttcctt gaagcttta cgtgttgtt gaaatgacaa	60	
	<210>	469	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P1962		
	<400>		469
	aggcgtttc tagatccctt cctctgttc cctctctcg tggcaaaagt atgatcta	60	
5	<210>		470
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P166087		
	<400>		470
	gatggatcat gacttgattc aacgtttgt tctgaactta cacactgatg cgtttactca	60	
	<210>		471
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P205531		
	<400>		471
20	ggtagatgc caccatgttag ggattatcgc gagtttgta ctttacactt actccttaaa	60	
	<210>		472
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P017372		
	<400>		472
	gctttctgt aataagcttc ctataataat agtgctcagc ttagctct cagatccat	60	
	<210>		473
30	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P5365		
	<400>		473
35	tgcacggttt acgccacaaa agtgctctt acatccgtga caccgtttt actttttgtt	60	
	<210>		474
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

	<220>		
	<223> A_01_P012092		
	<400>	474	
	gggctactgc cactgtgtgc cttccgcca a caccctgt ccccaccta a gcctggtggg	60	
5	<210>	475	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P39076		
	<400>	475	
	tagctgcctt cgcacccgtgc tgtgtgacct gaggccctca ctgagcctca atttcctcat	60	
	<210>	476	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P39074		
	<400>	476	
20	gtgggggtga ggggctccgg gtcactgctg tatataactc ccctccccca gaaaaataaa	60	
	<210>	477	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P383227		
	<400>	477	
	ctcacagtgg cctgtaacaa ttcttctgg gagaacagtt gagcagacag ccacattggg	60	
	<210>	478	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P94800		
	<400>	478	
35	ataaggcagcc caggaagaaa tgaaaactcc tctgtatgtgg ttggggggtc tgccagctgg	60	
	<210>	479	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_32_P900698		
	<400>	479	
	cttccacaag tactcggca aagagggtga caagtcaag ctcaacaagt cagaactaaa	60	
5	<210>	480	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P58266		
	<400>	480	
	ccaaaagtgt ttgttgccaa ttattccctt aggctgagcc tgctcatgta cctctgatta	60	
	<210>	481	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P161940		
	<400>	481	
20	cttaaccaaa cgatgaaac tctgagcaat gttgaggtgt ttatgcaatt aatatatgac	60	
	<210>	482	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P016031		
	<400>	482	
	cttaaccaaa cgatgaaac tctgagcaat gttgaggtgt ttatgcaatt aatatatgac	60	
	<210>	483	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P002141		
35	<400>	483	
	aacataaaaag ctaggagatg tggcatctga acattttgc ttgctgcc aagtaaccct	60	
	<210>	484	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P121686		
	<400>	484	
	ggtcatgtg gctagttcac cagagaaaat taaaatcttg gtcctccaa atgggtctgt	60	
5	<210>	485	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P205355		
	<400>	485	
	aacaactgtc agttcatcct gcatggaaa aatgtggaa tggagtcgt aaatggggct	60	
	<210>	486	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P321766		
	<400>	486	
20	gtatgctgg agctagtgtt ttacacagggt ttagtgtact aatgaggcat tacaataat	60	
	<210>	487	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P139114		
	<400>	487	
	catgctctcc aaaccacttt ttgcagctt ctctagttca agttcaccag actctataaa	60	
	<210>	488	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P139123		
	<400>	488	
35	gacaacattt gatccaaga aaaccagaat ggaacccttt cactcaaaaa actcagttat	60	
	<210>	489	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P215328		
	<400>	489	
	tgtgtgcata ctctagaaga gtagggaaaa taatgcttgt tacaattcga cctaataatgt	60	
5	<210>	490	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P8165		
	<400>	490	
	tgaccactgg agagtctaag ccatccttag catggccatc catcttccta aactgttatt	60	
	<210>	491	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P128609		
	<400>	491	
20	gtagtgccta tacatatata gtccaaagga agaatgacag ctgccctgaa gtgaagggtgt	60	
	<210>	492	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P92107		
	<400>	492	
	ataccctgca gtgcactgta gaacagaaga taagaacctt tctctgaatt tgggtcttct	60	
	<210>	493	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P004018		
	<400>.	493	
35	tatgtatgat gtgatctggc ccagccaggg cctggttgt cagctatcta ggtttgataa	60	
	<210>	494	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P152791		
	<400>	494	
	gagatatgta gaaagactct ttggttcaca ttccgatatt aaaatagtga catgaactgg	60	
5	<210>	495	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P007822		
	<400>	495	
	aatagtttt gttaaacctt ttgttaagta ccaaggctcc cattaacaaa ttacggcctc	60	
	<210>	496	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P731648		
	<400>	496	
20	actacattt aaaggaaatg tgtatgtgaa gagcactacc aacatcgctt ttgtttaag	60	
	<210>	497	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P003853		
	<400>	497	
	agatagcaga agatcaaata agtactcagt attgaccacc tacatctgaa atctacaaca	60	
	<210>	498	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P216468		
	<400>	498	
35	gaaatccaaa atagtcatgt ttctgcagta ttctgttagcc aacttaaacc ttttgcttca	60	
	<210>	499	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P232252		
	<400>	499	
	cattgtgaat cccttgcct tggaaatccac aatcctgac aacgaagact cagacaccaa	60	
5	<210>	500	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P363399		
	<400>	500	
	ttggggatga ttcttacctt ggtaattaaa tgaagctaca catttggta atctagcaaa	60	
	<210>	501	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P001379		
	<400>	501	
20	gtacctaagt aaggatgatc taggataagt aactccgtt ttatatttag tactttaggg	60	
	<210>	502	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P117242		
	<400>	502	
	gtgaacattt caaccagcct tatagctgtt ctcatcatca ccttcgtcat tgtgaccgtg	60	
	<210>	503	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P253251		
	<400>	503	
35	caaggcaaat gattttgtt ttcttgatga cagactatta agtttggac ttatccc	60	
	<210>	504	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P91230		
	<400>		504
	aggtccttc caccctgaga cttggctcca ccactgatat cctcccttgg ggaaaggcct	60	
5	<210>		505
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P005468		
	<400>		505
	acagcaggat ttcaaggaagt gccagttgtat caatgaataa ataaatgagc ctatttctct	60	
	<210>		506
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P190472		
	<400>		506
20	aagagatgtt gtcctgacac ttgtggcatc aaatgcctgg atcctgttga caccccaaac	60	
	<210>		507
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P8513		
	<400>		507
	ttaagagcg atcctcatcc cttagcaat atgtatttga gttcacacta tttctgtttt	60	
	<210>		508
	<211>		60
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P98109		
	<400>		508
35	aagagtggca gaggctacta caaaaagcaa ccttttcatt ttcactaaga gtttaaaagc	60	
	<210>		509
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_24_P935819		
	<400>		509
	gaagataatc gatagtcatg ttttttagac tctctgtatt gcttgtaag ctacgtaga	60	
5	<210>		510
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P134176		
	<400>		510
	ttgatgtgtg ggagcacgct tactacccctc agtataaaaa tgtcaggcct gattatctaa	60	
	<210>		511
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P89691		
	<400>		511
20	cgtctggat gaaggcttgt cagcacttcc agttagaac gcaatgttc tagagacata	60	
	<210>		512
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_32_P85311		
	<400>		512
	ctctggagaa agctctggag gccttgaaa cattaaaaaa gggattgggg ttgaaaatca	60	
	<210>'		513
30	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P127153		
	<400>		513
35	gtagccatga catagcttga gctatagcct ttaattccctt actttggcta tgggtggagg	60	
	<210>		514
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P77103		
	<400>	514	
	cagcacttcc agttttagaac gcaatgttc tagagacata ttggctgtt gtttgatga	60	
5	<210>	515	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P000174		
	<400>	515	
	atgaggggctg agttatgaaa agataacttc tgaagactta actggcccag aagctgattt	60	
	<210>	516	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P82775		
	<400>	516	
20	accctatttc caagtcaag ttaactagct ttgaatgtgt cccaaaacag ctccctccat	60	
	<210>	517	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P001801		
	<400>	517	
	gtccccaaac agcttcctcc atttcctgaa agtttattga tcaaagaaat gttgtcccg	60	
	<210>	518	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P46946		
	<400>	518	
35	ctgggcgcgc ctccgctcga cggctacccg ttgcccacgc ccgacacgtc cccgctggac	60	
	<210>	519	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P111194		
	<400>	519	
	ccgcatgaa ctacgacaag ctgagccgct ccatccgcca gtattacaag aaggcatca	60	
5	<210>	520	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P7313		
	<400>	520	
	ttccacagcc atgaattca cagccatgaa gatatgtgg ttgttagaccc caaaagtaag	60	
	<210>	521	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P017618		
	<400>	521	
20	gaatgtata agaatctgg ggtgtcaatt gcttacttgtt tttcccacag ttgtccagca	60	
	<210>	522	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_32_P527817		
	<400>	522	
	gaaatatagtt ccaagcttc tctgtggaaa aagacaaaac tcatttagtag acatgtttcc	60	
	<210>	523	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P8981		
	<400>	523	
35	tcatttagtag acatgtttcc ctatgtttt cataggcacc agtcagaata aagaatcata	60	
	<210>	524	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

	<220>		
	<223> A_24_P351906		
	<400>	524	
	atatccctt ggatttcact tgcattgtgc aataagcaaa gaagggttga taaaagtct	60	
5	<210>	525	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P255231		
	<400>	525	
	ctggaagaga acaccattt atctcagggt agtgaagaat cagtcaggt ccctgactct	60	
	<210>	526	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P109727		
	<400>	526	
20	aattaaagag gtacccttg agacacttagc ccagtggaat ctagaacacg ctactttaaa	60	
	<210>	527	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P205553		
	<400>	527	
	agggaactaa tgcaactgga aaaggagctg gtagaacgtc aacctcaagt ggacatgtta	60	
	<210>	528	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P128887		
	<400>	528	
35	aacctcaagt ggacatgtta caggagattt caaacagcct tctcatthaag ggacatggag	60	
	<210>	529	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P140277		
	<400>	529	
	aatctggag gcagaagcca aatctgttt ggatcaagat gatgtggaca cctcaatgga	60	
5	<210>	530	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P68311		
	<400>	530	
	caatgcgccca cctatgagtc tgtcaatgtg accgattta agtcaagttg gagaaatggg	60	
	<210>	531	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P307759		
	<400>	531	
20	aagaagctaa agagaaaagtc cagatcaatg tggtaaaaact cattgcagcg ttgaagaact	60	
	<210>	532	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P212844		
	<400>	532	
	agctccacgg gaagaacctg gaactgggaa agatcatgga caggttcgaa gaggttgtgt	60	
	<210>	533	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P002824		
	<400>	533	
35	ttgaagaaga accagccccag cctgcctcct atctttcct ggaatatttt tggggttgga	60	
	<210>	534	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

	<220>		
	<223> A_23_P87011		
	<400>	534	
	acccgtgtgg taccttcagc cctggccaag ctttgggct ctgtcaactga gcaatggtaa	60	
5	<210>	535	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P87013		
	<400>	535	
	ccgtggagat cccaaactggt ttatgaagaa agcgcaggag cataagaggg aattcacaga	60	
	<210>	536	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P123662		
	<400>	536	
20	caagcaagag cactgcctct ataggtaac ctgaaacatt ctctaggta tatcaatata	60	
	<210>	537	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P123666		
	<400>	537	
	gccggaagct gatgaacatc gcctcaatg acatgaaccc cttccgcatg aaacagctgc	60	
	<210>	538	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P64372		
	<400>	538	
35	ccagaaaatg aatgatacta tatttgttt cacaatggag gagcgctcat gggggcccta	60	
	<210>	539	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_01_P009817		
	<400>	539	
	tccggcccttc cctgacactg tctgctgcccaatcgccgt cacaataaaa gaaagtgtgg	60	
5	<210>	540	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_24_P924602		
	<400>	540	
	tcacaggctc tccgtggcct ggaactgcag cccagctgc atcctacacc cccaccccaa	60	
	<210>	541	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P258633		
	<400>	541	
20	ctgtccacgc tgtactgggt cacggtgag ttccggctgt gtaagcagaa cggggaggtg	60	
	<210>	542	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P95891		
	<400>	542	
	ggatgaggaa attgagaagc tgtccacgct gtcatggttt acgggtggagt tcgggctgtg	60	
	<210>	543	
30	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P013083		
	<400>	543	
35	ttccagactg cttccaattt ttcttggaaaca cattaaatat ggatcagtta taatgtcag	60	
	<210>	544	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P91390		
	<400>	544	
	acagggtctg caaggcttt gggtcagcta agcttaggaat gaaatcctgc ttcatgttat	60	
5	<210>	545	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_32_P192334		
	<400>	545	
	tcttcgtta accataacaa cttcatatat gaggacttg gtctctgtgc tttaaatgc	60	
	<210>	546	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P253652		
	<400>	546	
20	acttttact ttttgcgtg tggagctgta ttcccgagac caacgaagcg ttggatact	60	
	<210>	547	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P62021		
	<400>	547	
	tcgttgtt gtttgctgc acttttact ttttgcgtg tggagctgta ttcccgagac	60	
	<210>	548	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P605612		
	<400>	548	
35	tgtggagtga aaattggca tgccattaca ttgcatttc ttgggtggta aaaagaatga	60	
	<210>	549	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P399078		
	<400>		549
	caagatggca cccaaatgtt tggcttcgg ctacctaagg ttaacatgtc actagagtat	60	
5	<210>		550
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P005541		
	<400>		550
	ctgtctagaa ggaatgtatt tggtgctaaa ttttgtaca ctgtttacag ttttcctcca	60	
	<210>		551
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_01_P014722		
	<400>		551
20	ccttttatgg aaaccgtttt taaaaaaagt gaatgtacac aaatccacag aagactgtgg	60	
	<210>		552
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_24_P87036		
	<400>		552
	atgagtgtatc taaatttgca gcaatgatac taaacaactc tctgaaattt ctcaaggcacc	60	
30	<210>		553
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P110831		
35	<400>		553
	cttatcttgtt gtgttcatat agaatcacct agaaggataa agtcgcgtt gagttatgtt	60	
	<210>		554
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P98304		
	<400>	554	
	tcagggttc aagaagtctt agggctcca ggggtccctt ggaagctta gaatatttt	60	
5	<210>	555	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P015348		
	<400>	555	
	gaagaaaactg ctgttgtgt atcagtaatc attagtggca atgatgacat tctgaaaagc	60	
	<210>	556	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P413126		
	<400>	556	
20	aagaaaactgc ttgttgtgt tcagtaatca tttagtggcaa tgatgacattt ctgaaaagct	60	
	<210>	557	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P57089		
	<400>	557	
	gccgggctgg ggctgcgtag gtgaaaaggc agaacactcc gcgccttta gaagaggagt	60	
	<210>	558	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P137173		
	<400>	558	
35	tgttgttctt gcatcctata ctggataaagc ctgttttaac ctgctatgtat gggtgctcc	60	
	<210>	559	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23P137179		
	<400>		559
	tagagatttt aggcttcggatcttc acatgttccctggcta agaagtca	60	
5	<210>		560
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P118834		
	<400>		560
	tgtgaggcga ttatataag taattatctt accaagccca agactggtt taaagttacc	60	
	<210>		561
	<211>		60
15	<212>		ADN
	<213>' Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P106061		
	<400>		561
20	ctcaccttg ggacaggcac tcagctagaa gtgggactca atatccagaa ccctgaccct	60	
	<210>		562
	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P258504		
	<400>		562
	atcttcagtgggtcttg ggctcttaggt cctggagaat gttgtgaggg gtttattttt	60	
	<210>		563
30	<211>		60
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_32_P806170		
	<400>		563
35	ttcttaac cattttgaa acccttcaaa ggcagagact tgtccagcct aacctgcctg	60	
	<210>		564
	<211>		60
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

	<220>		
	<223> A_23_P44857		
	<400>	564	
	atcattcatg gtctaaaaaa caatgaaacc aatgaaatgg cctctctgat catcacagaa	60	
5	<210>	565	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P258798		
	<400>	565	
	tagtgttcat aaagaaaatac atagtattct tcctctcaag acgtgggggg aaatttatctc	60	
	<210>	566	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P132760		
	<400>	566	
20	tctggctgtg ggataaatgt gtgtggaaat attgaaaacat cgccctaggaa ttgtggtttg	60	
	<210>	567	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P011590		
	<400>	567	
	agcccctttc ccttgtcaat gacagtcatc ctaatgataa taaaacctgc atccagataaa	60	
	<210>	568	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P36531		
	<400>	568	
35	gctgattttgg gaaataattt tcaacactat cctgaattat gtgcctgtct agataaggcag	60	
	<210>	569	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

	<220>		
	<223> A_23_P36528		
	<400>	569	
	ttgagatact gggtttggtg tttctatgg tcctgtattg ccagatcggg aacaaatgaa	60	
5	<210>	570	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_23_P5422		
	<400>	570	
	tgtgactct gcttctatga ggtcaccaggc agtagaacca tatcttgctg gcatacaccc	60	
	<210>	571	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_24_P111511		
	<400>	571	
20	atccaaactta tccaaaaatc agaaaaggata tacttgataa ggcccggtcg tcttaagac	60	
	<210>	572	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_23_P34345		
	<400>	572	
	aaagccaaca tgaaggggtc atatagtctt gtagaagcac agaaatcaaa agtgttagcta	60	
	<210>	573	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P200752		
	<400>	573	
35	ctttactgcg aataagcttt taatgctcca aatgctgacc catgcaatat ttccatgt	60	
	<210>	574	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

	<220>		
	<223> A_24_P45476		
	<400>	574	
	agttttactt caccctttat gaaaggactg catgaataaa attattccct tgtatTTTA	60	
5	<210>	575	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
10	<223> A_01_P019136		
	<400>	575	
	cactcttaga gtccagcttg taatggttct ttacacatga gtcacaagg acagctgtga	60	
	<210>	576	
	<211>	60	
15	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P321431		
	<400>	576	
20	tcaactgcata cattgtggaa ggtgttaggga gtgaagtctc acataggagg acctgtgtga	60	
	<210>	577	
	<211>	60	
	<212>		ADN
	<213> Artificial		
25	<220>		
	<223> A_01_P017396		
	<400>	577	
	catgaataaa gttattccctt tgtatTTTA cttttaaatg tcttctgcat tcacttat	60	
	<210>	578	
	<211>	60	
30	<212>		ADN
	<213> Artificial		
	<220>		
	<223> A_23_P51534		
	<400>	578	
35	ccagtttagca gaatcaagac ctacaccatc acggaaggct ccttgagagc agtaatttt	60	
	<210>	579	
	<211>	60	
	<212>		ADN
40	<213> Artificial		

ES 2 484 417 T3

<220>

<223> A_23_P51532

<400> 579

ctcatttcac ttacaccct catggactga gattatactc acctttatg aaagcactgc 60

REIVINDICACIONES

1. Un método para detectar en una muestra biológica obtenida a partir de un endometrio humano la situación de normalidad/anormalidad en el perfil receptivo de dicho endometrio, **caracterizado por que** comprende:

5 a) realizar la extracción y purificación del ARNm de una biopsia endometrial del fondo uterino de una mujer 7 días después de su pico de LH endógena, lo que equivale a la fase del día 20-21 del ciclo menstrual;

b) determinar en dicha muestra el perfil de expresión del conjunto de los genes implicados en la receptividad endometrial de acuerdo con la Figura 1, mediante la tecnología de microarray;

10 c) detectar en dicha biopsia el perfil de expresión de dichos genes implicados en la receptividad endometrial; y

d) analizar dicho perfil de expresión de los genes mediante un programa informático que contiene un modelo de predicción específico que clasifica y determina el estado del endometrio en función del perfil génico con los criterios establecidos.

15 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la muestra endometrial se pone en contacto con una sonda oligonucleotídica que es complementaria a la región del gen cuya expresión se está cuantificando.

20 3. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, **caracterizado por que** el perfil de expresión se ajusta al establecido por el método de predicción una vez que se ha establecido el patrón de expresión del conjunto de genes durante la ventana de implantación en los días 20 y 21 y al obtenido en otros días del ciclo fuera de la receptividad.

4. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, **caracterizado por que** la situación de anormalidad está provocada por situaciones de subfertilidad o se debe a una causa endométrica tal como el fallo de la implantación o hidrosalpinx.

25 5. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, **caracterizado por que** la situación de normalidad/anormalidad en el perfil de receptividad del endometrio es debida al efecto de fármacos o dispositivos inertes, o se combina con fármacos que alteran la situación de normalidad/anormalidad.

6. El uso del método de acuerdo con las reivindicaciones 1-5 para detectar en una muestra biológica el efecto de fármacos que alteran la situación de normalidad/anormalidad en el perfil receptivo de un endometrio.

ES 2 484 417 T3

FIG 1

SEQ ID NO	SONDA	GEN	SEQ ID NO	SONDA	GEN	SEQ ID NO	SONDA	GEN
13	A_23_P207507	ABCC3	203	A_01_P016340	EFNA1	393	A_23_P210428	MYLP
14	A_01_P004704	ABLIM3	204	A_23_P254512	EFNA1	394	A_23_P210425	MYLP
15	A_23_P123408	ABLIM3	205	A_23_P113005	EFNA1	395	A_01_P014392	MYLP
16	A_23_P265205	ABLIM3	206	A_23_P302065	EMLC1	396	A_23_P244800	NDRG2
17	A_23_P255204	ABLIM3	207	A_23_P333005	EMPEP	397	A_23_P37205	NDRG2
18	A_24_P189516	ACADSB	208	A_23_P144698	EMPEP	398	A_23_P119042	NKG7
19	A_23_P168570	ACADSB	209	A_23_P259220	EPHB3	399	A_01_P015240	NR1NT
20	A_32_P31945	ACADSB	210	A_23_P95050	EPHB3	400	A_23_P127584	NR1NT
21	A_23_P150053	ACTA2	211	A_23_P107054	EVC	401	A_23_P140258	NP
22	A_01_P006531	ACTA2	212	A_24_P004491	EVC	402	A_01_P012780	NR4A2
23	A_23_P342276	ADAMTS1	213	A_24_P370042	FAM69A	403	A_23_P131207	NR4A2
24	A_23_P211039	ADAMTS1	214	A_23_P66048	FAM69A	404	A_23_P131208	NR4A2
25	A_01_P013370	ADAMTS1	215	A_23_P139125	FGB	405	A_23_P213695	NRG2
26	A_01_P016569	ADAMTS8	216	A_23_P114011	FGB	406	A_01_P018499	NRG2
27	A_23_P66956	ADAMTS8	217	A_01_P016037	FLJ0719	407	A_01_P009358	NRG2
28	A_23_P138708	ADRA2A	218	A_24_P266048	FLJ20152	408	A_23_P348857	NRG2
29	A_01_P002991	ADRA2A	219	A_23_P167599	FLJ20152	409	A_23_P213699	NRG2
30	A_23_P31407	AGR2	220	A_01_P009944	F09L2	410	A_24_P134653	OFD1
31	A_01_P005774	ALPL	221	A_23_P218555	F09L2	411	A_23_P264228	OFD1
32	A_23_P87043	ALPL	222	A_23_P348124	F09L2	412	A_01_P014581	OFD1
33	A_24_P353819	ALPL	223	A_23_P218863	F09L2	413	A_01_P010547	OLFM1
34	A_23_P97048	ALPL	224	A_23_P346581	F09L2	414	A_23_P219161	OLFM1
35	A_23_P14083	AMIGO2	225	A_24_P196652	FXYD2	415	A_23_P304314	OLFM1
36	A_23_P428738	ANG	226	A_23_P161769	FXYD2	416	A_24_P406801	OLFM1
37	A_01_P018201	ANG	227	A_23_P74609	G052	417	A_24_P181264	OLFM4
38	A_23_P202269	ANKC3	228	A_01_P004760	G052	418	A_23_P2789	OLFM4
39	A_23_P304530	ANKC3	229	A_23_P162840	L1	419	A_23_P159061	OPRK1
40	A_24_P162173	ANKC3	230	A_24_P4816	L1	420	A_32_P33576	OPRK1
41	A_01_P007844	ANKC3	231	A_23_P05917	L1	421	A_32_P33572	OPRK1
42	A_32_P33304	ANKC3	232	A_23_P23221	GADD45A	422	A_01_P003195	OPRK1
43	A_32_P33309	ANKC3	233	A_01_P006123	GALNT12	423	A_23_P257129	PAEP
44	A_23_P169778	ANXA4	234	A_23_P257731	GALNT12	424	A_23_P397344	PAGR4
45	A_01_P009551	AOX1	235	A_23_P416652	GALNT12	425	A_23_P397344	PAGR4
46	A_23_P154037	AOX1	236	A_24_P842370	GALNT4	426	A_23_P66213	PAGR4
47	A_23_P112481	AQP3	237	A_01_P010093	GALNT4	427	A_23_P802411	PAGR4
48	A_23_P112482	AQP3	238	A_23_P413576	GALNT4	428	A_32_P82997	PBK
49	A_23_P128728	ARG2	239	A_23_P116922	GALNT4	429	A_23_P82699	PBK
50	A_23_P151076	ARHGDI	240	A_01_P006078	GAS1	430	A_23_P968852	PECI
51	A_01_P018222	ARHGDI	241	A_23_P83134	GAS1	431	A_23_P254584	PENK
52	A_23_P97871	ARID5B	242	A_23_P169190	GAST	432	A_23_P417918	PENK
53	A_01_P007756	ARID5B	243	A_23_P169191	GAST	433	A_01_P015221	PENK

SEQ ID NO	SONDA	GEN	SEQ ID NO	SONDA	GEN	SEQ ID NO	SONDA	GEN
192	A_23_P149160	ECB11	382	A_23_P414343	MT1H	572	A_23_P5422	TTC21B
193	A_01_P007491	EDH3	383	A_23_P106844	MT2A	573	A_24_P111511	TTC21B
194	A_04_P017090	EDN3	384	A_24_P381898	MT2A	574	A_23_P34345	VCA1H
195	A_01_P013980	EDN3	385	A_32_P306874	MUC16	575	A_23_P200762	XCL1
196	A_23_P17438	EDH3	386	A_32_P889536	MUC16	576	A_24_P45478	XCL1
197	A_01_P010992	EDMRB	387	A_32_P307960	MUC16	577	A_01_P019136	XCL1
198	A_23_P2834	EDNRB	388	A_32_P393950	MUC16	578	A_23_P321431	XCL2
199	A_24_P330263	EDNRB	389	A_32_P309031	MUC16	579	A_01_P017396	XCL2
200	A_01_P015376	EDHRB	390	A_32_P424560	MUC16	580	A_23_P51534	XCL2
201	A_23_P501007	EFEMP1	391	A_32_P378729	MUC16	581	A_23_P51532	XCL2
202	A_01_P017336	EFEMP1	392	A_23_P5211	MUC16			

5

FIG 2

Gen	FDR	FC	Descripción
TRH	0,0000	-21,69	Hormona liberadora de tirotropina de Homo sapiens (TRH), ARNm [NM_007117]
HLA-DOB	0,0000	-11,06	Complejo de histocompatibilidad mayor de Homo sapiens, clase II, DO beta (HLA-DOB), ARNm [NM_002120]
ATP6V0E2	0,0000	-9,82	ATPasa de Homo sapiens, transportadora de H+, V0 subunidad e2 (ATP6V0E2), ARNm [NM_145230]
CSRP2	0,0000	-9,62	Proteína 2 rica en cisteína y glicina de Homo sapiens (CSRP2), ARNm [NM_001321]
OLFM4	0,0026	-9,35	Olfactomedina 4 de Homo sapiens (OLFM4), ARNm [NM_006418]
SLC15A2	0,0000	-8,44	Familia 15 portadora de soluto de Homo sapiens (transportadora de H+/péptidos), miembro 2 (SLC15A2), ARNm [NM_021082]
CALB2	0,0000	-8,40	Calbindina 2 de Homo sapiens, 29kDa (calretinina) (CALB2), variante del transcripto CALB2, ARNm [NM01740]
SFRP4	0,0009	-8,33	Proteína 4 secretada relacionada con Frizzled de Homo sapiens (SFRP4), ARNm [NM_003014]

CTNNA2	0,0007	-8,02	Catenina de Homo sapiens (proteína asociada a cadherina), alfa 2 (CTNNA2), ARNm [NM_004389]
NR4A2	0,0006	-7,05	Subfamilia 4 de receptores nucleares de Homo sapiens, grupo A, miembro 2 (NR4A2), variante del transcripto 1, ARNm [NM_006186]
DUOX1	0,0267	-6,61	Oxidasa 1 dual de Homo sapiens (DUOX1), variante del transcripto 1, ARNm [NM_017434]
KIF20A	0,0048	-6,33	Miembro de la familia de cinesinas 20A de Homo sapiens (KIF20A), ARNm [NM_005733]
PENK	0,0192	-6,16	Proencefalina de Homo sapiens (PENK), ARNm [NM_006211]
POSTN	0,0010	-6,04	Periostina de Homo sapiens, factor específico de osteoblastos (POSTN), ARNm [NM_006475]
LRP4	0,0000	-5,87	Proteína 4 relacionada con receptores de lipoproteínas de baja densidad de Homo sapiens (LRP4), ARNm [NM_002334]
SLC16A6	0,0376	-5,61	Familia 16 portadora de soluto de Homo sapiens (transportadores de ácidos monocarboxílicos), miembro 6 (SLC16A6), ARNm. [NM_004694]
GPR64	0,0005	-5,52	Receptor 64 acoplado a proteína G de Homo sapiens (GPR64), ARNm [NM_005756]
RANBP17	0,0002	-5,50	Proteína 17 de unión a RAN de Homo sapiens (RANBP17), ARNm [NM_022897]
EDN3	0,0000	-5,30	Endotelina 3 de Homo sapiens (EDN3), variante del transcripto 3, ARNm. [NM_207033]
C10orfS	0,0185	-5,24	Marco de lectura abierto 3 del cromosoma 10 de Homo sapiens (C10orf3), ARNm [NM_018131]
CENPE	0,0102	-5,20	Proteína E del centrómero de Homo sapiens, 312kDa (CENPE), ARNm [NM_001813]
KIAA0888	0,0001	-5,17	PREVISTO: Proteína KIAA0888 de Homo sapiens (KIAA0888), ARNm [XM_032571]
COL16A1	0,0002	-4,89	Colágeno de Homo sapiens, tipo XVI, alfa 1 (COL16A1), ARNm [NM_001856]

GALNT12	0,0000	-4,85	UDP-N-acetyl-alfa-D-galactosamina:polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 12 de Homo sapiens (GalNAc-T12) (GALNT12), ARNm [NM_024642]
ANK3	0,0000	-4,79	Anquirina 3 de Homo sapiens, nodo de Ranvier (anquirina G) (ANK3), variante del transcripto 1, ARNm [NM_020987]
CAPN6	0,0003	-4,76	Calpaína 6 de Homo sapiens (CAPN6), ARNm [NM_014289]
HPGD	0,0002	-4,72	Hidroxiprostaglandina deshidrogenasa 15-(NAD) (HPGD) de Homo sapiens, ARNm [NM_000860]
SLC7A1	0,0000	-4,72	Familia 7 portadora de soluto de Homo sapiens (transportadora de aminoácidos catiónicos, sistema y), miembro 1 (SLC7A1), ARNm [NM_003045]
MMP26	0,0143	-4,66	Metalopeptidasa 26 de la matriz de Homo sapiens (MMP26), ARNm [NM_021801]
LRRC17	0,0000	-4,64	17 que contiene una repetición rica en leucina de Homo sapiens (LRRC17), variante del transcripto 2, ARNm [NM_005824]
KCNG1	0,0000	-4,63	Canal activado por voltaje de potasio de Homo sapiens, subfamilia G, miembro 1 (KCNG1), variante del transcripto 1, ARNm [NM_002237]
CYP2J2	0,0001	-4,54	Citocromo P450 de Homo sapiens, familia 2, subfamilia J, polipéptido 2 (CYP2J2), ARNm [NM_000775]
MFAP2	0,0007	-4,48	Proteína 2 asociada a microfibras de Homo sapiens (MFAP2), variante del transcripto 1, ARNm [NM_017459]
ALPL	0,0000	-4,44	Fosfatasa alcalina de Homo sapiens, hígado/hueso/riñón (ALPL), ARNm [NM_000478]
CDC20	0,0065	-4,39	Homólogo del ciclo de división celular 20 CDC20 de Homo sapiens (<i>S. cerevisiae</i>) (CDC20), ARNm [NM_001255]
GREM2	0,0000	-4,30	Homólogo 2 de Gremlin de Homo sapiens, superfamilia del nodo de cisteína (<i>Xenopus laevis</i>) (GREM2), ARNm [NM_022469]

SOX17	0,0000	-4,24	SRY de Homo sapiens (región determinante del sexo Y)-caja 17 (SOX17), ARNm [NM_022454]
TACC3	0,0071	-4,08	Proteína 3 transformante que contiene un rollo enrollado ácido de Homo sapiens (TACC3), ARNm [NM_006342]
HEY2	0,0000	-4,07	Potenciador de la división/piloso relacionado con el motivo 2 de YRPW de Homo sapiens (HEY2), ARNm [NM_012259]
PAQR4	0,0000	-4,06	Miembro IV de la familia de receptores de adiponectina y progestina de Homo sapiens (PAQR4), ARNm [NM_152341]
MGC11242	0,0000	-4,03	Proteína hipotética MGC11242 de Homo sapiens (MGC11242), ARNm [NM_024320]
HSD11B2	0,0001	-4,03	Hidroxiesteroide (11-beta) deshidrogenasa 2 de Homo sapiens (HSD11B2), ARNm [NM_000196]
KIF11	0,0044	-4,01	Miembro 11 de la familia de cinesinas de Homo sapiens (KIF11), ARNm [NM_004523]
NRG2	0,0005	-4,00	Neuregulina 2 de Homo sapiens (NRG2), variante del transcripto 5, ARNm [NM_013984]
OLFM1	0,0001	-3,99	Olfactomedina 1 de Homo sapiens (OLFM1), variante del transcripto 3, ARNm [NM_058199]
COBL	0,0019	-3,99	Homólogo de Cordon-bleu de Homo sapiens (ratón) (COBL), ARNm [NM_015198]
TOP2A	0,0036	-3,98	Topoisomerasa (ADN) II alfa de Homo sapiens, 170kDa (TOP2A), ARNm [NM_001067]
KNTC2	0,0126	-3,88	Cinetocor asociado 2 de Homo sapiens (KNTC2), ARNm [NM_006101]
KIAA0802	0,0014	-3,85	KIAA0802 de Homo sapiens (KIAA0802), ARNm [NM_015210]

SERPINA5	0,0287	-3,84	Inhibidor de serpina peptidasa de <i>Homo sapiens</i> , clase A (antiproteinasa alfa-1, antitripsina), miembro 5 (SERPINA5), ARNm [NM_000624]
DLG7	0,0014	-3,84	Discos de <i>Homo sapiens</i> , homólogo grande 7 (<i>Drosophila</i>) (DLG7), ARNm [NM_014750]
ASPM	0,0062	-3,79	(<i>Drosophila</i>) asociado microcefálicamente de tipo asp (por sus siglas en inglés, que hacen referencia a un husillo anómalo) de <i>Homo sapiens</i> (ASPM), ARNm [NM_018136]
SPDEF	0,0000	-3,78	Dominio marcado por SAM que contiene el factor de transcripción ets de <i>Homo sapiens</i> (SPDEF), ARNm [NM_012391]
KMO	0,0067	-3,78	Quinurenina 3-monooxigenasa (Quinurenina 3-hidroxilasa) de <i>Homo sapiens</i> (KMO), ARNm [NM_003679]
CREB3L1	0,0001	-3,77	Proteína 3 de unión al elemento sensible a cAMP de tipo 1 de <i>Homo sapiens</i> (CREB3L1), ARNm [NM_052854]
ATP1B1	0,0000	-3,73	ATPasa de <i>Homo sapiens</i> , transportadora de Na+/K+, polipéptido beta 1 (ATP1B1), ARNm [NM_001677]
PECI	0,0000	-3,71	D3,D2-enoil-CoA isomerasa peroxisomal de <i>Homo sapiens</i> (PECI), variante del transcrito 2, ARNm [NM_206836]
IDH1	0,0000	-3,68	Isocitrato deshidrogenasa 1 de <i>Homo sapiens</i> (NADP+), soluble (IDH1), ARNm [NM_005896]
CBR3	0,0032	-3,66	Carbonil reductasa 3 de <i>Homo sapiens</i> (CBR3), ARNm [NM_001236]
C11orf8	0,0000	-3,65	Marco de lectura abierto 8 del cromosoma 11 de <i>Homo sapiens</i> (C11orf8), ARNm [NM_001584]
CKB	0,0000	-3,61	Creatina cinasa de <i>Homo sapiens</i> , cerebro (CKB), ARNm [NM_001823]

ADAMTS8	0,0104	-3,59	8 de tipo desintegrina y metaloproteasa (tipo reprodilina) con motivo de trombospondina de tipo 1 de Homo sapiens (ADAMTS8), ARNm [NM_007037]
BIRC3	0,0261	-3,58	3 que contiene una repetición IAP baculoviral de Homo sapiens (BIRC3), variante del transcripto 1, ARNm [NM_001165]
DFNB31	0,0082	-3,54	31 recesivo autosómico de la sordera de Homo sapiens (DFNB31), ARNm [NM_015404]
KHDRBS3	0,0133	-3,51	3 asociado con la señal de transducción, de unión a ARN, que contiene el dominio KH de Homo sapiens (KHDRBS3), ARNm [NM_006558]
GALNT4	0,0240	-3,50	UDP-N-acetil-alfa-D-galactosamina: polipéptido N-acetylgalactosaminiltransferasa 4 de Homo sapiens (GalNAc-T4) (GALNT4), ARNm [NM_003774]
TMEPAI	0,0237	-3,50	ARN inducido por andrógeno prostático transmembranal de Homo sapiens (TMEPAI), variante del transcripto 1, ARNm [NM_020182]
KIF4A	0,0030	-3,50	Miembro 4A de la familia de cinesinas de Homo sapiens (KIF4A), ARNm [NM_012310]
KCNJ2	0,0001	-3,47	Canal rectificador de interiorización de potasio de Homo sapiens, subfamilia J, miembro 2 (KCNJ2), ARNm [NM_000891]
BARD1	0,0000	-3,47	Dominio 1 de RING asociado a BRCA1 de Homo sapiens (BARD1), ARNm [NM_000465]
MAP2K6	0,0039	-3,45	Proteína cinasa 6 activada con mitógeno de Homo sapiens (MAP2K6), variante del transcripto 1, ARNm [NM_002758]
OFD1	0,0000	-3,44	Síndrome 1 oral-facial-digital de Homo sapiens (OFD1), ARNm [NM_003611]
PLA1A	0,0002	-3,42	Miembro A de las fosfolipasas A1 de Homo sapiens (PLA1A), ARNm [NM_015900]

RAD54B	0,0025	-3,42	Homólogo B de RAD54 de <i>Homo sapiens</i> (<i>S. cerevisiae</i>) (RAD54B), variante del transcripto 1, ARNm [NM_012415]
PBK	0,0047	-3,42	Cinasa de unión a PDZ de <i>Homo sapiens</i> (PBK), ARNm [NM_018492]
NDRG2	0,0003	-3,40	Miembro 2 de la familia NDRG de <i>Homo sapiens</i> (NDRG2), variante del transcripto 1, ARNm [NM_201535]
ECM1	0,0000	-3,34	Proteína 1 de la matriz extracelular de <i>Homo sapiens</i> (ECM1), variante del transcripto 2, ARNm [NM_022664]
PRC1	0,0014	-3,29	Regulador proteico de la citocinesis 1 de <i>Homo sapiens</i> (PRC1), variante del transcripto 1, ARNm [NM_003981]
MSX1	0,0001	-3,26	Homólogo 1 de la caja homeótica msh de <i>Homo sapiens</i> (<i>Drosophila</i>) (MSX1), ARNm [NM_002448]
CCNB2	0,0004	-3,23	Ciclina B2 de <i>Homo sapiens</i> (CCNB2), ARNm [NM_004701]
LRRC1	0,0051	-3,23	1 que contiene una unidad de repetición rica en leucina de <i>Homo sapiens</i> (LRRC1), ARNm [NM_025168]
SORD	0,0011	-3,21	Sorbitol deshidrogenasa de <i>Homo sapiens</i> (SORD), ARNm [NM_003104]
EPHB3	0,0000	-3,20	Receptor B3 de EPH de <i>Homo sapiens</i> (EPHB3), ARNm [NM_004443]
TMSL8	0,0028	-3,20	8 de tipo timosina de <i>Homo sapiens</i> (TMSL8), ARNm [NM_021992]
RASSF2	0,0000	-3,19	Familia 2 del dominio de asociación a Ras de <i>Homo sapiens</i> (RalGDS/AF-6) (RASSF2), variante del transcripto 1, ARNm [NM_014737]

TTC21B	0,0221	-3,17	ARNm de Homo sapiens para la proteína KIAA1992. [AB082523]
OPRK1	0,0032	-3,17	Receptor opioide de Homo sapiens, kappa 1 (OPRK1), ARNm [NM_000912]
TMEM16A	0,0006	-3,13	Proteína 16A transmembranal de Homo sapiens (TMEM16A), ARNm [NM_018043]
CRABP2	0,0005	-3,10	Proteína 2 de unión a ácido retinoico celular de Homo sapiens (CRABP2), ARNm [NM_001878]
FLJ10719	0,0036	-3,10	Proteína hipotética FLJ10719 de Homo sapiens (FLJ10719), ARNm [NM_018193]
PRKCQ	0,0000	-3,08	Proteína cinasa C de Homo sapiens, theta (PRKCQ), ARNm [NM_006257]
CDC2	0,0020	-3,06	Ciclo 2 de división celular de Homo sapiens, de G1 a S y de G2 a M (CDC2), variante del transcripto 1, ARNm [NM_001786]
BUB1B	0,0037	-3,05	Homólogo beta 1 de gemación no inhibida por bencimidazoles de Homo sapiens BUB1 (levadura) (BUB1B), ARNm [NM_001211]
STEAP4	0,0030	-3,04	Miembro 4 de la familia STEAP de Homo sapiens (STEAP4), ARNm [NM_024636]
HEY1	0,0001	-3,03	Potenciador de la división/piloso relacionado con el motivo 1 de YRPW de Homo sapiens (HEY1), ARNm [NM_012258]
EFEMP1	0,0030	3,00	Proteína 1 de la matriz extracelular de tipo fibulina que contiene EGF de Homo sapiens (EFEMP1), variante del transcripto 1, ARNm [NM_004105]
IL2RB	0,0001	3,01	Receptor de interleucina 2 de Homo sapiens, beta (IL2RB), ARNm [NM_000878]

ES 2 484 417 T3

EVC	0,0032	3,02	Proteína del síndrome de Ellis-van Creveld (EVC) de tipo tisular cardíaco de Homo sapiens, ARNm, cds completa [AF216184]
BCL6	0,0000	3,02	Linfocito B CLL/linfoma 6 de Homo sapiens (proteína de dedo de zinc 51) (BCL6), variante del transcripto 2, ARNm [NM_138931]
IL15	0,0000	3,03	Interleucina 15 de Homo sapiens (IL15), variante del transcripto 1, ARNm [NM_172174]
ASS	0,0001	3,03	Argininosuccinato sintetasa de Homo sapiens (ASS), variante del transcripto 2, ARNm [NM_054012]
ATP6V1A	0,0000	3,04	ATPasa de Homo sapiens, transportadora de H+, lisosomal 70kDa, subunidad A de V1 (ATP6V1A), ARNm [NM_001690]
CES	0,0167	3,04	Carboxilesterasa 1 de Homo sapiens (serina esterasa 1 de monocitos/macrófagos) (CES1), variante del transcripto 3, ARNm [NM_001266]
ENPEP	0,0000	3,05	Glutamil aminopeptidasa (aminopeptidasa A) de Homo sapiens (ENPEP) ARNm [NM_001977]
CYBRD1	0,0115	3,08	Citocromo b reductasa 1 de Homo sapiens (CYBRD1), ARNm [NM_024843]
PPARGC1A	0,0084	3,09	Receptor activado proliferativo del peroxisoma de Homo sapiens, gamma, coactivador 1, alfa (PPARGC1A), ARNm [NM_013261]
ARNSE4	0,0000	3,09	Ribonucleasa de Homo sapiens, familia de ARNasa A, 4 (ARNSE4), variante del transcripto 1, ARNm [NM_194430]
FXYD2	0,0295	3,09	Regulador 2 del transporte de iones que contiene el dominio FXYD de Homo sapiens (FXYD2), variante del transcripto b, ARNm [NM_021603]
MT1H	0,0013	3,12	Metalotioneína 1H de Homo sapiens (MT1H), ARNm [NM_005951]

ES 2 484 417 T3

GABARAPL1	0,0000	3,13	Proteína de tipo 1 asociada al receptor GABA(A) de Homo sapiens (GABARAPL1), ARNm [NM_031412]
GBP2	0,0002	3,14	Proteína 2 de unión a guanilato de Homo sapiens, inducible con interferón (GBP2), ARNm [NM_004120]
LRFN4	0,0030	3,14	4 que contiene el dominio de tipo III de fibronectina y una unidad de repetición rica en leucina de Homo sapiens (LRFN4), ARNm [NM_024036]
ARHGDIβ	0,0004	3,14	Inhibidor de disociación GDP Rho de Homo sapiens (GDI) beta (ARHGDIβ), ARNm [NM_001175]
CD7	0,0002	3,15	Antígeno CD7 de Homo sapiens (p41) (CD7), ARNm [NM_006137]
POLD4	0,0000	3,16	Polimerasa de Homo sapiens (dirigida al ADN), delta 4 (POLD4), ARNm [NM_021173]
HMHA1	0,0006	3,17	Histocompatibilidad (menor) HA-1 de Homo sapiens (HMHA1), ARNm [NM_012292]
HRASLS3	0,0000	3,18	Supresor 3 de tipo HRAS de Homo sapiens (HRASLS3), ARNm [NM_007069]
AMIGO2	0,0000	3,20	Molécula de adhesión con dominio de tipo Ig 2 de Homo sapiens (AMIGO2), ARNm [NM_181847]
S100A1	0,0000	3,20	Proteína A1 de unión a calcio S100 de Homo sapiens (S100A1), ARNm [NM_006271]
ACADS	0,0000	3,22	Acil-Coenzima A deshidrogenasa de Homo sapiens, cadena corta/ramificada (ACADS), gen mitocondrial que codifica una proteína mitocondrial, ARNm [NM_001609]
PSMB10	0,0000	3,22	Subunidad de proteasoma (prosoma, <i>macropain</i>) de Homo sapiens, tipo beta, 10 (PSMB10), ARNm [NM_002801]

ES 2 484 417 T3

FOSL2	0,0000	3,26	Antígeno 2 de tipo FOS de Homo sapiens (FOSL2), ARNm [NM_005253]
EMCN	0,0000	3,27	Endomucina de Homo sapiens (EMCN), ARNm [NM_016242]
PROS1	0,0000	3,28	Proteína S de Homo sapiens (alfa) (PROS1), ARNm [NM_000313]
TH	0,0029	3,31	Tirosina hidroxilasa de Homo sapiens (TH), variante del transcripto 3, ARNm [NM_199293]
ADAMTS1	0,0000	3,32	1 de tipo desintegrina y metaloproteasa (tipo proreolisina) con motivo de trombospondina de tipo 1 de Homo sapiens (ADAMTS1), ARNm [NM_006988]
LEPREL1	0,0004	3,33	1 de tipo leprecano de Homo sapiens (LEPREL1), ARNm [NM_018192]
HAL	0,0000	3,37	Histidina amoníaco-liasa de Homo sapiens (HAL), ARNm [NM_002108]
DDX52	0,0000	3,38	Polipéptido 52 de la caja DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) de Homo sapiens (DDX52), variante del transcripto 2, ARNm [NM_152300]
SCYE1	0,0000	3,40	Subfamilia E de citocinas inducibles pequeñas de Homo sapiens, miembro 1 (activador de monocitos endoteliales) (SCYE1), ARNm [NM_004757]
PTPRR	0,0000	3,40	Proteína tirosina fosfatasa de Homo sapiens, tipo receptor, R (PTPRR), variante del transcripto 1, ARNm [NM_002849]
CLDN4	0,0000	3,41	Claudina 4 de Homo sapiens (CLDN4), ARNm [NM_001305]
VCAM1	0,0000	3,41	Molécula 1 de adhesión celular vascular de Homo sapiens (VCAM1), variante del transcripto 1, ARNm [NM_001078]

MT1G	0,0009	3,41	Metalotioneína 1G de Homo sapiens (MT1G), ARNm [NM_005950]
IGF2	0,0021	3,41	Factor 2 de crecimiento de tipo insulina de Homo sapiens (somatomedina A) (IGF2), variante del transcripto 1, ARNm [NM_000612]
MFAP5	0,0328	3,42	Proteína 5 asociada microfibrilar de Homo sapiens (MFAP5), ARNm [NM_003480]
GDF15	0,0000	3,47	Factor de diferenciación del crecimiento 15 de Homo sapiens (GDF15), ARNm [NM_004864]
KRT7	0,0000	3,48	Queratina 7 de Homo sapiens (KRT7), ARNm [NM_005556]
KCNK7	0,0016	3,49	Canal de potasio de Homo sapiens, subfamilia K, miembro 7 (KCNK7), variante del transcripto C, ARNm [NM_005714]
MRPS2	0,0001	3,49	Proteína S2 ribosomal mitocondrial de Homo sapiens (MRPS2), gen nuclear que codifica una proteína mitocondrial, ARNm [NM_016034]
TRA@	0,0002	3,52	Locus alfa de receptores de linfocitos T de Homo sapiens T, ARNm (clon MGC de ADNc:70922 IMAGEN:5228329), cds completa. [BC063432]
SYNE2	0,0000	3,52	Envoltura nuclear 2 que contiene una unidad de repetición de espectrina de Homo sapiens (SYNE2), variante del transcripto 5, ARNm [NM_182914]
LMCD1	0,0000	3,53	1, dominios ricos en cisteína y LIM de Homo sapiens (LMCD1), ARNm [NM_014583]
FGB	0,0021	3,53	Cadena beta de fibrinógeno de Homo sapiens (FGB), ARNm [NM_005141]
GAS1	0,0400	3,53	1 específico para la detención del crecimiento de Homo sapiens (GAS1), ARNm. [NM_002048]

FAM59A	0,0000	3,54	Familia 59 de Homo sapiens con similaridad de secuencia, miembro A (FAM59A), ARNm [NM_022751]
ID4	0,0000	3,56	Inhibidor de 4 que se une a ADN de Homo sapiens, proteína hélice-bucle-hélice negativa dominante (ID4), ARNm [NM_001546]
ACTA2	0,0008	3,58	Actina de Homo sapiens, alfa 2, músculo liso, aorta (ACTA2), ARNm [NM_001613]
COTL1	0,0002	3,58	1 de tipo coactosina de Homo sapiens (<i>Dictyostelium</i>) (COTL1), ARNm [NM_021149]
PROM1	0,0014	3,65	Prominina 1 de Homo sapiens (PROM1), ARNm [NM_006017]
AGR2	0,0001	3,67	Homólogo de gradiente anterior 2 de Homo sapiens (<i>Xenopus laevis</i>) (AGR2), ARNm [NM_006408]
CLDN10	0,0002	3,68	Claudina 10 de Homo sapiens (CLDN10), variante del transcripto 1, ARNm [NM_182848]
RRAS	0,0000	3,70	Homólogo del oncogén vírico RAS relacionado (r-ras) de Homo sapiens (RRAS), ARNm [NM_006270]
TIMP3	0,0000	3,71	Inhibidor tisular de metaloproteinasa 3 de Homo sapiens (distrofia de Sorsby fundus, pseudoinflamatoria) (TIMP3), ARNm [NM_000362]
MT2A	0,0004	3,72	Metalotioneína 2A de Homo sapiens (MT2A), ARNm [NM_005953]
XCL2	0,0000	3,73	Quemocina de Homo sapiens (motivo C), ligando 2 (XCL2), ARNm [NM_003175]
RARRES3	0,0000	3,79	3 que responde al receptor del ácido retinoico de Homo sapiens (inducido por tazaroteno) (RARRES3), ARNm [NM_004585]

ES 2 484 417 T3

DEPDC6	0,0000	3,80	6 que contiene el dominio DEP de Homo sapiens (DEPDC6), ARNm [NM_022783]
NP	0,0000	3,85	Nucleósido fosforilasa de Homo sapiens (NP), ARNm [NM_000270]
CXCL13	0,0025	3,90	Quemocina de Homo sapiens (motivo C-X-C), ligando 13 (quimioatrayente de linfocitos B) (CXCL13), ARNm [NM_006419]
IMPA2	0,0000	3,91	Inositol(mio)-1(o 4)-monofosfatasa 2 (IMPA2) de Homo sapiens, ARNm [NM_014214]
HAND2	0,0000	3,91	2 que expresa derivados del corazón y la cresta neural de Homo sapiens (HAND2), ARNm [NM_021973]
LMOD1	0,0000	3,92	Leiomodina 1 de Homo sapiens (músculo liso) (LMOD1), ARNm [NM_012134]
STAR	0,0006	3,93	Regulador agudo esteroidogénico de Homo sapiens (STAR), gen nuclear que codifica una proteína mitocondrial, variante del transcripto 1, ARNm [NM_000349]
FLJ20152	0,0000	3,94	Proteína hipotética de Homo sapiens FLJ20152 (FLJ20152), variante del transcripto 1, ARNm [NM_001034850]
SLC38A1	0,0000	3,97	Familia 38 portadora de soluto de Homo sapiens, miembro 1 (SLC38A1), ARNm [NM_030674]
C10orf10	0,0008	3,98	Marco de lectura abierto 10 del cromosoma 10 de Homo sapiens (C10orf10), ARNm [NM_007021]
CDA	0,0000	4,00	Citidina desaminasa de Homo sapiens (CDA), ARNm [NM_001785]
TBC1D2	0,0000	4,07	Familia de dominio TBC1 de Homo sapiens, miembro 2 (TBC1D2), ARNm [NM_018421]

ES 2 484 417 T3

GZMA	0,0008	4,07	Granzima A de Homo sapiens (granzima 1, serina esterasa 3 asociada a linfocitos T citotóxica) (GZMA), ARNm [NM_006144]
HABP2	0,0011	4,09	Proteína de unión a hialuronano 2 de Homo sapiens (HABP2), ARNm [NM_004132]
DKK1	0,0000	4,10	Homólogo de dickkopf 1 de Homo sapiens (<i>Xenopus laevis</i>) (DKK1), ARNm [NM_012242]
SPP1	0,0000	4,15	Fosfoproteína 1 secretada de Homo sapiens (osteopontina, sialoproteína ósea I, activación temprana de linfocitos T, 1) (SPP1), ARNm [NM_000582]
DEFB1	0,0019	4,17	Defensina de Homo sapiens, beta 1 (DEFB1), ARNm [NM_005218]
ARID5B	0,0000	4,19	Dominio 5B interactivo rico en AT de Homo sapiens (tipo MRF1) (ARID5B), ARNm [NM_032199]
ANXA4	0,0000	4,27	Anexina A4 de Homo sapiens (ANXA4), ARNm [NM_001153]
ARG2	0,0000	4,35	Arginasa de Homo sapiens, tipo II (ARG2), gen nuclear que codifica una proteína mitocondrial, ARNm [NM_001172]
SLPI	0,0000	4,39	Inhibidor de proteasas de leucocitos secretoras de Homo sapiens (antileucoproteinasa) (SLPI), ARNm [NM_003064]
CORO1A	0,0000	4,40	Coronina de Homo sapiens, proteína de unión a actina, 1A (CORO1A), ARNm [NM_007074]
NKG7	0,0000	4,42	Secuencia del grupo de células nulas naturales 7 de Homo sapiens (NKG7), ARNm [NM_005601]
INDO	0,0000	4,49	Indolaminopirrol-2,3-dioxigenasa de Homo sapiens (INDO), ARNm [NM_002164]

ES 2 484 417 T3

GNLY	0,0007	4,53	Granulisina de <i>Homo sapiens</i> (GNLY), variante del transcripto NKG5, ARNm [NM_006433]
S100A4	0,0000	4,59	Proteína A4 de unión a calcio S100 de <i>Homo sapiens</i> (S100A4), variante del transcripto 1, ARNm [NM_002961]
AQP3	0,0006	4,63	Acuaporina 3 de <i>Homo sapiens</i> (grupo sanguíneo de Gill) (AQP3), ARNm [NM_004925]
C3	0,0003	4,67	Componente 3 del complemento de <i>Homo sapiens</i> (C3), ARNm [NM_000064]
GPRC5C	0,0000	4,69	Receptor acoplado a proteína G de <i>Homo sapiens</i> , familia C, grupo 5, miembro C (GPRC5C), variante del transcripto 1, ARNm [NM_022036]
IER3	0,0000	4,69	Respuesta temprana inmediata 3 de <i>Homo sapiens</i> (IER3), variante larga del transcripto, ARNm [NM_052815]
CLU	0,0000	4,70	Clusterina de <i>Homo sapiens</i> (CLU), variante del transcripto 2, ARNm [NM_203339]
MYL9	0,0001	4,72	Miosina de <i>Homo sapiens</i> , polipéptido 9 ligero, regulador (MYL9), variante del transcripto 2, ARNm [NM_181526]
DHRS3	0,0006	4,72	Deshidrogenasa/reductasa de <i>Homo sapiens</i> (familia SDR), miembro 3 (DHRS3), ARNm [NM_004753]
CTSW	0,0009	4,78	Catepsina W de <i>Homo sapiens</i> (CTSW), ARNm [NM_001335]
CYP3A5	0,0000	4,82	Citocromo P450 de <i>Homo sapiens</i> , familia 3, subfamilia A, polipéptido 5 (CYP3A5), ARNm [NM_000777]
AOX1	0,0009	4,82	Aldehído oxidasa 1 de <i>Homo sapiens</i> (AOX1), ARNm [NM_001159]

GLIPR1	0,0000	4,83	1 relacionado con la pathogenesis de GLI (glioma) de Homo sapiens (GLIPR1), ARNm [NM_006851]
ABLIM3	0,0047	4,87	Familia de proteínas LIM de unión a actina de Homo sapiens, miembro 3 (ABLIM3), ARNm [NM_014945]
RARRES1	0,0000	4,87	1 que responde al receptor del ácido retinoico de Homo sapiens (inducido por tazaroteno) (RARRES1), variante del transcripto 2, ARNm [NM_002888]
EDNRB	0,0000	4,89	Receptor de endotelina de tipo B de Homo sapiens (EDNRB), variante del transcripto 2, ARNm [NM_003991]
GAST	0,0000	5,00	Gastrina de Homo sapiens (GAST), ARNm [NM_000805]
RPRM	0,0000	5,03	Reprimo de Homo sapiens, candidato mediador de la detención de G2 dependiente de TP53 (RPRM), ARNm [NM_019845]
C14orf161	0,0000	5,07	Marco de lectura abierto 161 del cromosoma 14 de Homo sapiens (C14orf161), ARNm [NM_024764]
CRISP3	0,0002	5,09	Proteína secretora 3 rica en cisteína de Homo sapiens (CRISP3), ARNm [NM_006061]
CFD	0,0000	5,13	Componente D del complemento (adipsina) de Homo sapiens (DF), ARNm [NM_001928]
SERPING1	0,0000	5,16	Inhibidor de peptidasa de serpina de Homo sapiens, clase G (inhibidor C1), miembro 1, (angioedema, hereditario) (SERPING1), variante del transcripto 1, ARNm [NM_000062]
HPSE	0,0041	5,17	Heparanasa de Homo sapiens (HPSE), ARNm [NM_006665]
THBS2	0,0000	5,17	Trombospondina 2 de Homo sapiens (THBS2), ARNm [NM_003247]

PTGER2	0,0005	5,18	Receptor 2 de la prostaglandina E de Homo sapiens (subtipo EP2), 53kDa (PTGER2), ARNm [NM_000956]
IGFBP1	0,0241	5,35	Proteína de unión al factor de crecimiento de tipo insulina 1 de Homo sapiens (IGFBP1), ARNm [NM_000596]
SLC15A1	0,0000	5,59	Familia 15 portadora de soluto de Homo sapiens (transportadora de oligopéptidos), miembro 1 (SLC15A1), ARNm [NM_005073]
TAGLN	0,0002	5,71	Transgelina de Homo sapiens (TAGLN), ARNm [NM_003186]
KLRC1	0,0000	5,75	Subfamilia C de receptores de tipo lectina de células nulas de Homo sapiens, miembro 1 (KLRC1), variante del transcripto 2, ARNm [NM_007328]
EFNA1	0,0000	5,77	Efrina-A1 de Homo sapiens (EFNA1), variante del transcripto 1, ARNm [NM_004428]
ADRA2A	0,0008	5,78	Receptor adrenérgico alfa-2A de Homo sapiens (ADRA2A), ARNm. [NM_000681]
XCL1	0,0000	5,80	Quemocina de Homo sapiens (motivo C) ligando 1 (XCL1), ARNm [NM_002995]
ABCC3	0,0000	5,98	Casete de unión a ATP de Homo sapiens, subfamilia C (CFTR/MRP), miembro 3 (ABCC3), ARNm [NM_003786]
ANG	0,0000	5,98	Angiogenina de Homo sapiens, ribonucleasa, familia A de ARNasa, 5 (ANG), ARNm [NM_001145]
C4,4 ^a	0,0000	6,03	Homólogo de la proteína asociada con la metástasis unida a GPI de Homo sapiens (C4,4A), ARNm [NM_014400]
G0S2	0,0106	6,20	Gen interruptor G0/G1 de linfocito putativo de Homo sapiens (G0S2), ARNm [NM_015714]

ES 2 484 417 T3

CP	0,0000	6,34	Ceruloplasmina de <i>Homo sapiens</i> (ferroxidasa) (CP), ARNm [NM_000096]
SNX10	0,0001	6,56	Nexina clasificadora 10 de <i>Homo sapiens</i> (SNX10), ARNm [NM_013322]
S100P	0,0033	6,95	Proteína P de unión a calcio S100 de <i>Homo sapiens</i> (S100P), ARNm [NM_005980]
SCGB2A2	0,0213	7,43	Secretoglobina de <i>Homo sapiens</i> , familia 2A, miembro 2 (SCGB2A2), ARNm [NM_002411]
DPP4	0,0495	7,72	Dipeptidilpeptidasa 4 de <i>Homo sapiens</i> (CD26, proteína complejadora de adenosina desaminasa 2) (DPP4), ARNm [NM_001935]
NNMT	0,0000	7,74	Nicotinamida N-metiltransferasa de <i>Homo sapiens</i> (NNMT), ARNm [NM_006169]
THBD	0,0003	7,84	Trombomodulina de <i>Homo sapiens</i> (THBD), ARNm [NM_000361]
MUC16	0,0001	8,01	Mucina 16 de <i>Homo sapiens</i> , asociada a la superficie celular (MUC16), ARNm [NM_024690]
GADD45A	0,0000	8,25	Inducible por daños en el ADN y detención del crecimiento de <i>Homo sapiens</i> , alfa (GADD45A), ARNm [NM_001924]
SOD2	0,0000	9,06	Superóxido dismutasa 2 de <i>Homo sapiens</i> , mitocondrial (SOD2), gen nuclear que codifica una proteína mitocondrial, variante del transcripto 2, ARNm [NM_001024465]
MAOA	0,0000	9,39	Monoamina oxidasa A de <i>Homo sapiens</i> (MAOA), gen nuclear que codifica una proteína mitocondrial, ARNm [NM_000240]
LAMB3	0,0000	11,32	Laminina de <i>Homo sapiens</i> , beta 3 (LAMB3), variante del transcripto 2, ARNm [NM_001017402]

TSPAN8	0,0000	12,90	Tetraspanina 8 de Homo sapiens (TSPAN8), ARNm [NM_004616]
C4BPA	0,0000	13,14	Proteína de unión al componente 4 del complemento de Homo sapiens, alfa (C4BPA), ARNm [NM_000715]
CXCL14	0,0000	14,02	Chemocina de Homo sapiens (motivo C-X-C), ligando 14 (CXCL14), ARNm [NM_004887]
TCN1	0,0000	14,76	Transcobalamina I de Homo sapiens (proteína de unión a la vitamina B12, familia de conectores R) (TCN1), ARNm [NM_001062]
LIF	0,0000	15,03	Factor inhibidor de la leucemia de Homo sapiens (factor de diferenciación colinérgica) (LIF), ARNm [NM_002309]
SLC1A1	0,0000	17,57	Familia 1 portadora de soluto de Homo sapiens (transportadora de glutamato de alta afinidad neuronal/epitelial, sistema Xag), miembro 1 (SLC1A1), ARNm [NM_004170]
COMP	0,0000	30,95	Proteína de la matriz oligomérica del cartílago de Homo sapiens (COMP), ARNm [NM_000095]
PAEP	0,0000	31,43	Proteína endometrial asociada con el progestágeno de Homo sapiens (proteína 14 de la placenta, globulina alfa-2 endometrial asociada con el embarazo, proteína uterina alfa) (PAEP), variante del transcrito 2, ARNm [NM_002571]
GPX3	0,0000	35,49	Glutationa peroxidasa 3 de Homo sapiens (plasma) (GPX3), ARNm [NM_002084]

FIG 3.

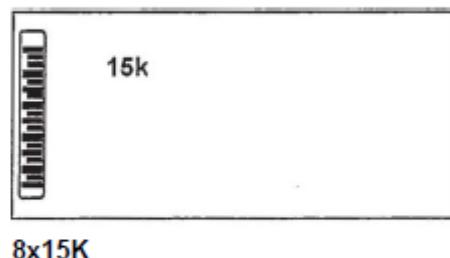


FIG 4.

	Cebadores directos	Cebadores inversos	Tm (probadas)
CLDN10	CTG GAAG GTGTCT AC CAT C GA (Sec ID No 1)	AAAGAAGCCCAGGCTGACA (Sec ID No 2)	59°C
SPP1	T AAACCCCT GACCCAT CT CAGA (Sec ID No 3)	T GAGACT CAT CAGACT GGTGA (Sec ID No 4)	59°C
FXYD2	AATGACTGGTTGTCGATGGA (Sec ID No 5)	ACAGCGGAATCTTCTGCTGA (Sec ID No 6)	59°C
MT1G	TCCTG CAAGT G CAAAGAGT G (Sec ID No 7)	GGAATGTAGCAAAGGGGTCA (Sec ID No 8)	57°C
GPX3	AGGTGGAGGCTTGTCCCTA (Sec ID No 9)	TATACCATCTGGCCCCACCA (Sec ID No 10)	59°C
GAPDH	GAAGGT GAAG GT CGGAGT C (Sec ID No 11)	G AAG ATGGT GAT G G GATTT C (Sec ID No 12)	59°C

ES 2 484 417 T3

FIG 5.

FC(LH*7,1_H*2) ERA FC(LH*7/LH _i *2) RT-PCR		
GPx3j	13.8070545	130.2040574
CLDH10	1.30339729	1.934951148
FXOYZ	13.0053163	139.7016257
SPP1	5.050536755	7.914182365
MTIG	5.954582721	16.23315915
<hr/>		
FC(LH*7/D8)ERA FC(LH*7/B8)RT-PCR		
6Px3	7.456705357	27.4794737
CLDH10	1.057840819	.1.038567963
FXOYZ	16.10753719	174.7220849
SPP1	26.0184704	21-27686601
MTIG	4.326306413	33.07318862
<hr/>		
FC(LH*7/D9)EFtA FC(LH*7/09)RT-PCR		
GPx3	7.699748311	16.20106422
CLDM10	0.930487377	1.022744443
FXDYZ	13.10276318	87.22494503
SPP1	16.24735023	15.31094514
MTIG	S.371265666	21.27203476
<hr/>		
FC(LH*7/D 10)ERA FQLH*7/D10)RI-PCR		
GPx3	12.2414SI 46	11.35573697
CLDM10	0.559558516	-1.459465381
FXDYZ	14.43207825.	90.46145386
SPP1	10.31843956	4.226648.972
MTIG	8.191564984	14.92748338
<hr/>		
FC(LH-7 D11)ERA FC(LH*7/D11) RT-PCR		
GPx3	9.188371663	21.78599431
CLDH10	1.193075031	1.05487026
FXOYZ	15.20761532	110.6903147
SPP1	21.22735078	8.926914281
MTIG	6.12824 @359	23.77669176
<hr/>		
FC(LH*7/014)ERA FC(LH*7/D 11)RT-PCR		
GPx3	7.674066657	17.66530261
CLDN10	1.13140354	1.294677934
FXDYZ	14-68545681	70.54464315
SPP1	24,71975888	11.6031628
MTIG	4.9354126962	15.79233793
<hr/>		
FC(LH*7/D26)ERA FC(LH*7/026) RT PCR		
GPx3	G.063521753	-12.62279791
CLOHIO	0.763764838	-2.900232179
FXDYZ	0.192925494	-6.959532ÖS2
SPP1	0.784443779	-7.523272248
MTIG	1.037453334	1.83864534

FIG. 6

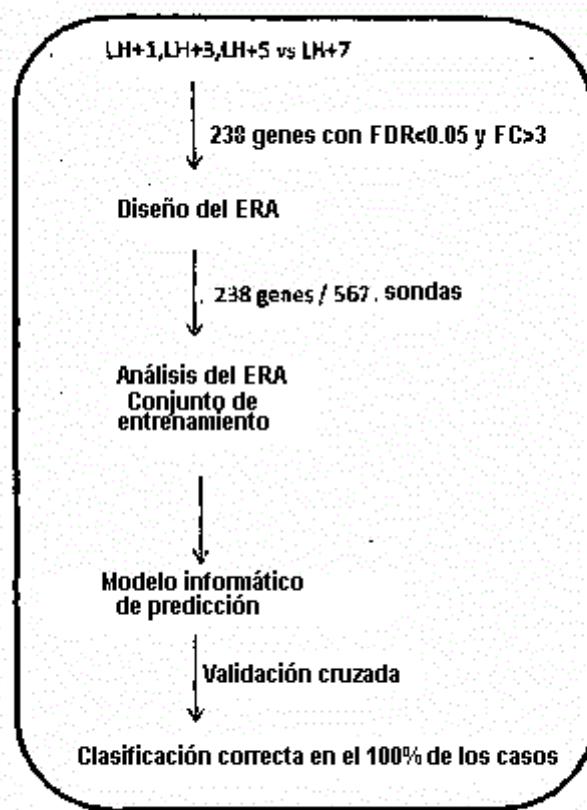


FIG 7

A	B	Clase real	Predictión	
Array 1		Otros	Otros	= Matriz de confusión =
Array 2		receptivo	receptivo	
Array 3		Otros	Otros	
Array 4		Otros	Otros	
Array 5		Otros	Otros	
Array 6		receptivo	receptivo	a b Clasificado como:
Array 7		receptivo	receptivo	11 0 a = Otros
Array 8		receptivo	receptivo	0 12 b = receptivo
Array 9		receptivo	receptivo	
Array 10		receptivo	receptivo	
Array 11		receptivo	receptivo	
Array 12		Otros	Otros	
Array 13		Otros	Otros	
Array 14		receptivo	receptivo	
Array 15		receptivo	receptivo	
Array 16		receptivo	receptivo	
Array 17		receptivo	receptivo	
Array 18		receptivo	receptivo	
Array 19		Otros	Otros	
Array 20		Otros	Otros	
Array 21		Otros	Otros	
Array 22		Otros	Otros	
Array 23		Otros	Otros	

FIG. 8

Biopsia endometrial en LH+7

