

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 350**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2009 PCT/EP2009/008764**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2010 WO10069499**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2009 E 09771304 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2376648**

54 Título: **Marcadores epigenéticos para la identificación de linfocitos T CD3 positivos**

30 Prioridad:

16.12.2008 EP 08021838

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

23.03.2017

73 Titular/es:

**EPIONTIS GMBH (100.0%)
Rudower Chaussee 29
12489 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**OLEK, SVEN y
TÜRBACHOVA, IVANA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 606 350 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

Marcadores epigenéticos para la identificación de linfocitos T CD3 positivos

- La presente invención se refiere a un procedimiento, en particular a un procedimiento in vitro, para la identificación de linfocitos T CD3⁺ CD4⁺, y/o CD3⁺ CD8⁺ intactos y/o de memoria en una muestra derivada de un mamífero que comprende células T, que comprende a) analizar el estado de metilación de al menos una posición CpG en un amplicón que comprende amplificación con al menos un par de cebadores diseñados adecuadamente en base a los oligómeros de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO:2 a 5, y b) identificar los linfocitos T CD3⁺ CD4⁺, y/o CD3⁺ CD8⁺ intactos y/o de memoria en base a dicho estado de metilación, en el que una desmetilación de al menos una posición de CpG en dicho amplicón a, al menos, el 90% en dicha muestra es indicativa de una célula linfocito TCD3⁺ CD4⁺, y/o CD3⁺ CD8⁺ intacto o de memoria. El procedimiento puede comprender además analizar el estado de metilación de al menos una posición CpG en los genes SLA2, CHRNA3, C16orf24, LCK, FASLG, CD7, SIT1, IL32, CXCR6, UBASH3A, GRAP2, ITGB7 y TXK, que también permite que la identificación de forma inequívoca de todos los linfocitos T CD3 positivos. Para identificar adicionalmente de forma inequívoca todas las células CD8, también se puede emplear el análisis equivalente de GNGT2, CRTAM, IL2RB y ZBTB32. Entre los linfocitos T CD3 positivos, estos marcadores son capaces de segregar entre las células CD8 y CD4 positivas. De manera equivalente, FLJ00060, FLJ38379, PPP6C, CD226, ZBTB7B y TNFAIP8 son capaces de identificar positivamente las células que expresan CD4 en sangre entera y separar entre células CD4 y CD8 positivas CD3 positivas.
- La presente invención proporciona un medio más sólido para detectar y medir cuantitativamente subpoblaciones concretas de la sangre dentro de cualquier órgano sólido o cualquier fluido corporal de un mamífero.
- Usando este procedimiento, los inventores proporcionan nuevos medios no conocidos anteriormente de determinación, cuantificación y medición rutinaria de los linfocitos T.

Antecedentes de la invención

- Los linfocitos T son un componente importante del sistema inmunológico de los mamíferos. Las células T tanto CD4 como CD8 son responsables del funcionamiento correcto de dicho sistema inmunológico. Mientras que las células T CD8 participan en la defensa inmune citotóxica, las células CD4, las denominadas células T colaboradoras, ayudan a la defensa inmune tanto humoral como mediada por células. El receptor antigénico de células T heterodimérico (TCR) se une a un complejo de proteínas monomórfico denominado CD3. El CD3 consiste en los subelementos CD3 γ , $-\delta$, y $-\epsilon$, y se expresa en todas las células T periféricas, pero solo en una subpoblación de los timocitos. Los genes para CD3 γ , $-\delta$, y $-\epsilon$ están codificados en loci vecinos en cromosoma11 (11q23).
- El papel del CD3 en la transducción de señal, la función de las cadenas de CD3 tanto en la formación como el transporte del complejo CD3 completo a la superficie celular, así como la transducción de la señal tras la estimulación a través del receptor antigénico de células heterodimérico. La secuencia de aminoácidos de la parte citoplasmática de CD3 γ , $-\delta$, $-\epsilon$ contiene cada una un motivo que se fosforila tras la estimulación, y, por lo tanto, se activa. Este denominado ITAM (motivo activado basado en el inmunorreceptor tirosina) sirve como punto de anclaje para diferentes tirosina cinasas. Los individuos con cadenas CD3 γ CD3 γ o $-\epsilon$ defectuosas sufren de una grave deficiencia autoinmune clínica.
- A pesar de que casi todas las células en un individuo contienen exactamente el mismo complemento de código del ADN, los organismos superiores deben imponer y mantener diferentes patrones de expresión génica en los distintos tipos de tejido. La mayor parte de la regulación génica es transitoria, dependiendo del estado actual de la célula y de los cambios en los estímulos externos. Por otro lado, la regulación permanente es una función principal de la epigenética, patrones de regulación hereditarios que no alteran la codificación genética básica del ADN. La metilación del ADN es la forma arquetípica de la regulación epigenética; sirve como la memoria estable para las células y lleva a cabo un papel crucial en el mantenimiento de la identidad a largo plazo de varios tipos de células.
- El objetivo principal de la metilación es la secuencia de dos nucleótidos Citosina-Guanina (un "sitio CpG"); Dentro de este contexto, la citosina (C) puede someterse a una modificación química sencilla para convertirse en 5-metilcitosina. En el genoma humano, la secuencia CG es mucho más rara de lo esperado, excepto en ciertos grupos relativamente densos denominados "islas de CpG". Las islas de CpG se asocian con frecuencia a promotores de genes y se ha estimado que más de la mitad de los genes humanos tienen islas de CpG (Antequera y Bird, Proc Natl Acad Sci USA 90: 11995-9, 1993).
- La metilación aberrante del ADN se asocia frecuentemente con la transformación de células sanas en cancerosas. Entre los efectos observados se encuentran la hipometilación de todo el genoma, el aumento de la metilación de genes supresores tumorales y la hipometilación de muchos oncogenes (revisado, por ejemplo, por Jones y Laird, Nature Genetics 21:163-167, 1999; Esteller, Oncogene 21:5427-5440, 2002; y Laird, Nature Reviews/Cancer 3:253-266, 2003). Se ha reconocido que los perfiles de metilación son específicos de tumores (es decir, los cambios en el patrón de metilación de genes concretos o incluso CpG individuales son diagnósticos de tipos de tumores en particular), y ahora hay una extensa colección de marcadores diagnósticos para los cánceres de vejiga, mama, colon, esófago, estómago, hígado, pulmón y próstata (resumido, por ejemplo, por Laird, Nature Reviews/Cancer 3:253-266, 2003).

5 Flanagan et al. (en Flanagan BF, Wotton D, Tuck-Wah S, Owen MJ. DNase hypersensitivity and methylation of the human CD3G and D genes during T-cell development. Immunogenetics. 1990;31(1):13-20.) describen que los genes CD3G y D de ratón y humanos están organizados en la orientación transcripcional opuesta, estando sus extremos 5' separados por aproximadamente 1,6 kilobases (kb) de ADN. Las bases moleculares de la regulación específica de tejido de la expresión de los genes CD3G y D humanos se examinó usando hipersensibilidad de ADNasa I y análisis de metilación de CpG en el ratón. Los autores intentan definir las áreas 3' del gen D y dentro de la región intergénica que contiene elementos reguladores que influyen en la expresión tanto de CD3D como de G y muestran que la transcripción de los genes CD3D y G se puede producir inicialmente a partir de un promotor metilado. De manera significativa, se demostró que la región reguladora en 3' adoptaba una estructura de cromatina abierta antes de su compromiso de linaje y antes de la transcripción de CD3. El análisis enzimático bastante limitado de Flanagan se basa en una región en el ratón que no tiene homología con ninguna región que se encuentra en el ser humano. Adicionalmente, el artículo no identifica las regiones analizadas como adecuadas para la identificación de los linfocitos CD3.

15 Clevers et al. (en Clevers H, Lonberg N, Dunlap S, Lacy E, Terhorst C. An enhancer located in a CpG-island 3' to the TCR/CD3-epsilon gene confers T lymphocyte-specificity to its promoter. EMBO J. 1989 Sep;8(9):2527-35.) describen que el gen que codifica la cadena epsilon de CD3 del complejo receptor de células T (TCR/CD3) se transcribe de forma única en todas las células de linaje de linfocitos T. El gen epsilon de CD3 humano, cuando se introduce en la línea germinal de ratón, se expresó de manera correcta específica de tejido. A continuación, se cribó el gen para detectar elementos de acción cis específicos de linfocitos T en ensayos con la cloranfenicol transferasa. El promotor (-228 a +100) funcionaba independientemente del tipo de célula. Un potenciador de 1. 225 pb con estricta especificidad por las células se encontró en un sitio de hipersensibilidad a ADNasa I aguas abajo del último exón, a 12 kb del promotor. Este sitio estaba presente solo en las células T. El potenciador de CD3-epsilon no mostró similitud de secuencia con el potenciador específico de células T de CD3-delta, un gen relacionado regulado de forma conjunta con CD3-epsilon durante la diferenciación intratímica. El potenciador de CD3-epsilon era inusual en cuanto a que constituía una isla de CpG y estaba hipometilado con independencia del tipo de tejido. Se identificaron dos líneas de células T transformadas con HTLV-I en las que el gen CD3-epsilon no se expresaba y en las que el potenciador estaba inactivo. En contraste con la realización preferida de la presente invención, Clevers et al. analizan una región potenciadora situada a distancia de 3' del gen de TCR/CD3-epsilon.

30 Hamerman et al. (en: Hamerman JA, Page ST, Pullen AM. Distinct methylation states of the CD8 beta gene in peripheral T cells and intraepithelial lymphocytes. J Immunol. 1997 Aug 1;159(3):1240-6) distinguen entre linfocitos T CD4 y CD8.

En el documento EP 1 213 360 se describe un procedimiento de identificación de una célula, tejido o núcleo, que comprende la recogida de información sobre el patrón de metilación de ADN aislado de la célula, tejido o núcleo y el análisis de la información resultante.

35 En el documento WO 2004/050706 se describe un subgrupo de células T y se refiere a las características de las células T reguladoras que las definen como tal. La solicitud también describe los usos de tales células T, composiciones que las comprenden y quimiocinas que las reclutan en la modulación de una respuesta inmune.

40 Por último, en el documento EP 1 826 279 se describe un procedimiento, en particular un procedimiento *in vitro*, para identificar células T reguladoras positivas para FoxP3, preferentemente células T reguladoras CD25⁺ CD4⁺ de un mamífero, que comprende analizar el estado de metilación de al menos una posición CpG en el gen foxp3 gen o un gen ortólogo o parálogo del mismo, y el uso del análisis de la metilación del ADN del gen del factor de transcripción de FoxP3 para una detección y aseguramiento de la calidad y el control de las células T reguladoras.

45 Mientras que la medición y la determinación de células CD4 y CD8 es generalmente fácil y, por lo general, se logra mediante el análisis de la expresión de dichos antígenos en la superficie celular, clínicamente, sigue siendo un reto determinar estos tipos de células, ya que para el análisis FACS de uso habitual, las muestras de células tienen que estar aisladas recientemente o se tienen que fijar inmediatamente con el fin de mantener intactas las entidades celulares. Por lo tanto, la detección de linfocitos T, aunque es deseable, supone un problema, particularmente para aplicaciones de rutina.

50 En vista de lo anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado y, en particular, sólido basado en el análisis de la metilación del ADN como una herramienta superior con el fin de identificar con más comodidad y fiabilidad linfocitos T.

55 La presente invención resuelve el objeto anterior proporcionando un procedimiento para la identificación de linfocitos T CD3⁺ CD4⁺, y/o CD3⁺ CD8⁺ intactos y/o de memoria en una muestra derivada de un mamífero que comprende células T, que comprende a) analizar el estado de metilación de al menos una posición CpG en un amplicón que comprende amplificación con al menos un par de cebadores diseñados adecuadamente en base a los oligómeros de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO:2 a 5, y b) identificar los linfocitos T CD3⁺ CD4⁺, y/o CD3⁺ CD8⁺ intactos y/o de memoria en base a dicho estado de metilación, en el que una desmetilación de al menos una posición de CpG en dicho amplicón a, al menos, el 90% en dicha muestra es indicativa de una célula linfocito T CD3⁺ CD4⁺, y/o CD3⁺ CD8⁺ intacto o de memoria.

La presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de los inventores de que la identificación del gen CD3 como marcador epigenético específico puede facilitar en gran medida la aplicación clínica de rutina de los análisis de los marcadores anteriores. En contraste con las mediciones de FACS y del ARNm, la medición o mediciones respectivas se pueden hacer con independencia de la purificación, el almacenamiento y, en cierta medida, también de la calidad del tejido.

En otra realización preferida del procedimiento de acuerdo con la presente invención, dicha al menos una posición CpG en dicha muestra está desmetilada en más del 91 % y, preferentemente, en más del 92 % y, lo más preferente, en más del 95 %.

Este concepto se basa en la desmetilación específica de las regiones CD3 en los linfocitos T CD3 positivos. Mediante el uso de un simple y preciso procedimiento de PCR cuantitativa, los inventores muestran que la desmetilación de CD3 representa un marcador sustituto para el recuento de linfocitos T en sangre o tejidos. Por tanto, los presentes inventores han identificado regiones concretas dentro del gen de CD3, que están implicadas funcionalmente en, o en asociación obligatoria con, la existencia de linfocitos T CD3 positivos. En una realización preferida, una región muy buena es o bien el promotor o el TLSDR con, por ejemplo la secuencia de nucleótidos de acuerdo con la SEQ ID No. 1 y otras, que contiene muchos motivos CpG, que muestran un estado de metilación diferencial cuando las células que expresan CD3, en células CD4⁺ o CD8⁺ en comparación con todas las demás células que no expresan CD3, si, por ejemplo, se utiliza el procedimiento de secuenciación de bisulfito.

Los inventores pudieron demostrar que en las células CD3⁺, los motivos CpG están casi completamente desmetilados (es decir, a más del 90 % y, lo más preferente, más de 95 %), mientras que los mismos motivos están completamente metilados en todas las células CD3. La metilación diferencial de los motivos CpG dentro de la región mencionada anteriormente se correlaciona con la expresión de CD3. Por lo tanto, la determinación del estado de metilación del locus de CD3 podría convertirse en una herramienta valiosa para identificar los linfocitos T, tal como se requiere/o al menos de algún valor para la medición de los linfocitos T en enfermedades autoinmunes, rechazo a trasplantes, cáncer, alergias, o solo el estado inmunitario relacionado con los linfocitos T en cualquier contexto previsible, cuando se desee. Los ensayos permiten la medición de los linfocitos T sin purificación o cualquier procedimiento de tinción. Incluso informa en tumores sólidos u otros tejidos sólidos el número de células desmetiladas en dicha región, de modo que muestra la cantidad total de linfocitos T CD3 positivos que infiltran un tumor.

Los inventores han demostrado que el potencial para la expresión constitutiva de CD3 en linfocitos T coincide con la epigenética, es decir, la regulación basada en la metilación del ADN. La metilación del ADN es una modificación epigenética biológica y químicamente estable, lo que da lugar a cambios en la expresión génica a largo plazo. Los inventores encontraron que la desmetilación en el locus de CD3 humano estaba restringida a los linfocitos T cuando se analiza contra todos los tipos principales de células en sangre periférica y una selección de células no sanguíneas. Estos datos indicaron que las modificaciones epigenéticas en el locus de CD3 sirven como valioso marcador para la identificación de las células con el fenotipo de los linfocitos T, independientemente de la expresión de las subcadenas delta o gamma específicas.

En otro aspecto preferido del procedimiento de acuerdo con la presente invención, el estado de metilación de al menos una posición de CpG en los genes SLA2, CHRNA3, C16orf24, LCK, FASLG, CD7, SIT1, IL32, CXCR6, UBASH3A, GRAP2, ITGB7 y TXK y se analiza en analogía con lo que se describe en el presente documento para CD3. Por tanto, estos genes también permiten la identificación inequívoca de todos los linfocitos T CD3 positivos. Por lo tanto, en una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la presente invención, dicha al menos una posición de CpG está presente en la región 5' cadena arriba del inicio de la transcripción, la región del promotor, el intrón, y/o el límite exón/intrón dentro del gen o los genes SLA2, CHRNA3, C16orf24, LCK, FASLG, CD7, SIT1, IL32, CXCR6, UBASH3A, GRAP2, ITGB7 y TXK.

Con el fin de identificar adicionalmente de forma inequívoca todas las células CD8, la presente invención, en otro aspecto preferido de la misma, proporciona el análisis equivalente de los genes GNGT2, CRTAM, IL2RB y ZBTB32 entre los linfocitos T CD3 positivos, ya que estos marcadores son capaces de segregarse entre células CD8 y CD4 positivas. Este análisis se realiza, preferentemente, de forma simultánea o posteriormente al análisis del fenotipo CD3 de los linfocitos T.

De manera equivalente, FLJ00060, FLJ38379, PPP6C, CD226, ZBTB7B y TNFAIP8 son capaces de identificar positivamente las células que expresan CD4 en sangre entera y separar entre células CD4 y CD8 positivas CD3 positivas.

Otro aspecto preferido del procedimiento de acuerdo con la presente invención se refiere al uso del análisis de la metilación del ADN de los genes CD3 $\gamma/\delta/\epsilon$, o SLA2, CHRNA3, C16orf24, LCK, FASLG, CD7, SIT1, IL32, CXCR6, UBASH3A, GRAP2, ITGB7 y TXK o GNGT2, CRTAM, IL2RB y ZBTB32 o FLJ00060, FLJ38379, PPP6C, CD226, ZBTB7B y TNFAIP8 para la detección y garantía de calidad y el control de los linfocitos T.

Dicho análisis del estado de metilación comprende la amplificación con al menos un cebador de pares de cebadores adecuados que se pueden diseñar de manera adecuada sobre la base de oligómeros de acuerdo con las SEQ ID

No. 2 a 5.

5 Preferentemente, la amplificación implica una enzima polimerasa, una PCR o reacción de amplificación química, u otros procedimientos de amplificación como es conocido por el experto en la técnica como se describe a continuación, por ejemplo, en el contexto de MSP, HeavyMethyl, Scorpion, MS-SNuPE, MethylLight, secuenciación con bisulfito, ensayos de restricción específicos de metilo. Con la amplificación, se produce el amplicón de la TLSDR o cualquier otra región del gen CD3 o cualquier parólogo u ortólogo como se describe en el presente documento que es una "herramienta" particularmente preferente para la realización del procedimiento o procedimientos de acuerdo con la presente invención.

10 El experto en la técnica será, además, capaz de seleccionar subpoblaciones específicas de las posiciones de CpG para minimizar la cantidad de sitios a analizar. Las posiciones se cuentan numéricamente desde el extremo 5' del amplicón como se genera y analiza. Se prefieren las combinaciones de 4, 5, 6, o 7 posiciones, que están produciendo suficiente información con el fin de ser informativas en el contexto de la presente invención.

15 Con el fin de analizar el estado de metilación de las posiciones de CpG, se puede usar cualquier procedimiento conocido para analizar la metilación del ADN. En una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la presente invención, el análisis del estado de metilación comprende un procedimiento seleccionado de digestiones enzimáticas específicas de metilación, secuenciación con bisulfito, análisis seleccionado de la metilación del promotor, la metilación de la isla de CpG, MSP, HeavyMethyl, MethylLight, Ms-SNuPE u otros procedimientos basándose en una detección de ADN amplificado. Estos procedimientos son bien conocidos por el experto en la técnica y se pueden encontrar en la literatura respectiva.

20 En una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la presente invención, dicho procedimiento es adecuado para la aplicación rutinaria, por ejemplo en un chip de ADN. Basado en la información anterior y la literatura respectiva, el experto en la técnica será capaz de ajustar el procedimiento como anteriormente a tales parámetros.

25 En otra realización preferida del procedimiento de acuerdo con la presente invención, la identificación comprende una distinción de dicho linfocitos T a partir de todos los tipos principales de células sanguíneas periféricas o células no sanguíneas, preferentemente, pero no limitado a, CD14, CD15, CD19, y CD56.

30 En aún otra realización preferida del procedimiento de acuerdo con la presente invención, la muestra se selecciona de un fluido corporal de mamífero, incluyendo muestras de sangre, o un tejido, órgano o tipo de célula muestra de sangre, una muestra de linfocitos de sangre o una fracción de los mismos. Preferentemente, dicho mamífero es un ratón, rata, mono o ser humano. Las muestras se pueden agrupar adecuadamente, si es necesario.

35 Otro aspecto preferido del procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende, además, la etapa de concluir sobre el estado inmunológico de dicho mamífero en base a dichos linfocitos T como se han identificado. La población general de linfocitos se puede cuantificar y usarse como un punto de referencia para cuantificar relativamente subpoblaciones más detalladas, tales como las células T reguladoras CD3CD4CD25 positivas o puede usarse para detectar finalmente esta población para determinar el estado general de la actividad inmune.

En aún otra realización preferida de los procedimientos de acuerdo con la presente invención, el mamífero sufre, o es probable que sufra, enfermedades autoinmunes, rechazos de trasplantes, cáncer, y/o alergia.

40 Se divulga un oligómero de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID No. 2 a 5 o un amplicón, tal como se amplifica mediante un par de cebadores en base a la SEQ ID No. 1 y diseñado como se ha descrito anteriormente, en particular, el amplicón n. ° 1405 (SEQ ID No. 6), el amplicón n. ° 1406 (SEQ ID No. 7), y el amplicón n. ° 1408 (SEQ ID No. 8).

45 Otro aspecto más preferido de la presente invención se refiere después al uso de un kit que comprende materiales para realizar el procedimiento para la identificación de linfocitos T intactos y/o de memoria CD3⁺ CD4⁺ y/o CD3⁺ CD8⁺ en una muestra de acuerdo con un procedimiento de acuerdo con la presente invención como se describe en el presente documento, comprendiendo dicho kit de materiales para llevar a cabo un análisis de la metilación de las posiciones de CpG en un amplicón que comprende la amplificación con al menos un par de cebadores adecuadamente diseñados en base a los oligómeros de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 5.

50 En resumen, utilizando el marcador CD3, los inventores identificaron muy específicamente (pero no diferenciaron) linfocitos T tanto CD3/CD4 positivos, así como CD3/CD8 positivos. Utilizando el marcador CD8-beta, por ejemplo linfocitos CD8 positivos podrían distinguirse después de los linfocitos CD4. Esto, cuando se utiliza una combinación del presente marcador o marcadores y el marcador CD8 beta, las células CD4 y CD8 pueden distinguirse específicamente. Esto no era posible antes de la invención, ya que todos los CD4 parecían idénticos a los que no son linfocitos T.

55 La invención se describirá ahora adicionalmente en base a los siguientes ejemplos y con referencia a las figuras adjuntas y al protocolo de la secuencia, y sin limitarse a los mismos. En las figuras y secuencias,

La Figura 1 muestra la región del gen metilada diferencialmente, tal como se encuentra para γ y δ de CD3 y se indica con líneas rojas como "coincidencias Blast".

La Figura 2 muestra el análisis del amplicón n.º 1405 (SEQ ID No. 6), la hebra del bisulfito 2, la dirección de la secuenciación: directo. Las posiciones relevantes se indican en negrita.

5 La Figura 3 muestra el análisis del amplicón n.º 1406, la hebra del bisulfito 2, la dirección de la secuenciación: inversa. Las posiciones relevantes se indican en negrita.

La Figura 4 muestra el análisis del amplicón n.º 1406 (SEQ ID No. 7), la hebra del bisulfito: 2, dirección de la secuenciación: directo. Las posiciones relevantes se indican en negrita.

10 La Figura 5 muestra el análisis del amplicón n.º 1408 (SEQ ID No. 8), la hebra del bisulfito: 2, dirección de la secuenciación: directo. Las posiciones relevantes se indican en negrita.

La Figura 6 muestra las regiones reguladoras del receptor de células T γ , δ , incluyendo las regiones Nr. 1405 1406 y 1408 en el cromosoma 11 (NCBI36:11:117714000:117730500:1). Las secuencias de los exones están subrayados para CD3 δ , y presentan doble subrayado para las CG de CD3 γ y están en negrita.

15 La SEQ ID No. 1 muestra la secuencia de la región que se considera que tiene un patrón de metilación específico en las células CD3.

Las SEQ ID No. 2 a 5 y 9 muestran las secuencias de los oligonucleótidos utilizados en el ensayo Illumina Chip-Fragment para CD3 γ y CD3 δ y CD3 ϵ .

Las SEQ ID No. 6 a 8 muestran las secuencias de referencia del amplicón n.º 1405 (SEQ ID No. 6), el amplicón n.º 1406 (SEQ ID No. 7), y el amplicón n.º 1408 (SEQ ID No. 8).

20 Las SEQ ID No. 10 to 38 muestran las secuencias alrededor de las posiciones de CpG como se ha analizado en otros marcadores de linfocitos T preferidos de la presente invención de acuerdo con el ejemplo 2.

Las SEQ ID No. 39 a 65 muestran las secuencias como se representan en las alineaciones de las figuras 2 a 5. Si no se indica lo contrario, las secuencias están ordenadas en la sucesión de su aparición en las figuras 2 a 5.

Ejemplos

25 Ejemplo 1 – Análisis de CD3

Los inventores han purificado diversas subpoblaciones sanguíneas, incluyendo los linfocitos T intactos y de memoria CD3/CD4, CD3/CD8, células asesinas naturales CD56, células B CD19 intactas y de memoria, monocitos CD14 y granulocitos CD15. El ADN de las células purificadas se trató con bisulfito y se analizó en varios motivos de dinucleótidos de CpG. A continuación, los inventores compararon el estado de metilación (hallando C como para

30 citosina que estaba metilada en la secuencia original frente a T para citosina que no estaba metilada en la secuencia original).

Los datos mostraron diversos motivos de CpG y las zonas CpG en el CD3 γ , δ y ϵ que estaban desmetiladas en todos los tipos celulares CD3CD4 y CD3CD8 mientras que estaban metiladas en todos los demás tipos de células sanguíneas. Las regiones génicas metiladas diferencialmente como se encuentra para CD3 γ , δ y ϵ se muestran a

35 continuación en la Figura 1 y se indican en negrita como "coincidencias blast".

Los datos, como se observa con la tecnología de Illumina Golden Gate, muestran que todas las células T CD4 y CD8 positivas de memoria (0,06 y 0,06, respectivamente) e intactas (0,03 y 0,06, respectivamente) están sujetas a

40 tasas de metilación mucho más bajas en lugar que otros tipos celulares analizados, incluyendo las células sanguíneas CD15 (0,92), CD14 (0,90), CD19 de memoria e intactas (0,81 y 0,67, respectivamente), CD56 (0,86) positivas, así como las células derivadas (0,78) de tejidos no sanguíneos. Los resultados experimentales se representan adicionalmente en la siguiente tabla.

Tabla 1: Resultados del análisis de metilación

Gene	Cr,	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
CD3D	11	n=12; mujeres 0,8	n=5; varones 0,6	Grupo; mujeres 0,6	Grupo; (5 varones) 0,9	Grupo; (5 varones) 0,9	Grupo; (5 varones) 0,9	Grupo; (5 varones) 0,0	Grupo; (5 varones) 0,1	Grupo; (5 varones) 0,1	Grupo; (5 varones) 0,1	Grupo; (5 varones) 0,7	Grupo; (5 varones) 0,8
CD3G	11	0,9	0,7	0,7	0,9	0,9	0,9	0,1	0,1	0,2	0,2	0,7	0,8
		0,7	0,6	0,7	0,9	0,9	0,8	0,1	0,1	0,1	0,1	0,8	0,9
		0,4	0,6	0,5	0,7	0,8	0,7	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	0,6

S1 = tejido ovárico, S2 = sangre entera, S3 células mononucleares de sangre periférica, S4 = granulocitos, S5 = monocitos, S6 = células NK, S7 = células T colaboradoras intactas, S8 = células T colaboradoras de memoria, S9 = células T citotóxicas intactas, S10 células T citotóxicas de memoria = S11 = células B intactas, S12 = células B de memoria., Cr. = cromosoma

Los datos que muestran la alta especificidad se obtuvieron utilizando una tecnología Illumina Golden Gate, con las siguientes regiones de CpG genómicas analizadas

CD3 γ

cg15880738 (SEQ ID No. 2)

(+1)AGCTGCTGCACAGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGCTAAGGGCTGCTCCACCG

5 cg07545925 (SEQ ID No. 3)

(+1)CGGAAAAACAAAAGGCATCTGCACCTGCAGCCCTGCTGAGGCCCTGCTG

CD3 δ

cg24841244 (SEQ ID No. 4)

(-1) ACCCAGGCTGATAGTTCGGTGACCTGGCTTTATCTACTGGATGAGTTCCG

cg07728874 (SEQ ID No. 5)

10 (-1) TGAACATAGCACGTTTCTCTCTGGCCTGGTACTGGCTACCCTTCTCTCG

CD3 ϵ

cg24612198 (Seq ID No. 9)

AGTCATCTGTTTTGCTTTTTTTCCAGAAGTAGTAAGTCTGCTGGCCTCCG

15 Dado que la tecnología Illumina solo permiten el análisis de un solo CpG (o más bien 2 CpG por locus génico), los inventores verificaron las propiedades de metilación utilizando secuenciación con bisulfito. Para ello, los inventores trataron las muestras con bisulfito usando el kit Qiagen EpiTect y secuenciaron las muestras usando un secuenciador ABI 3100 prism. Para la interpretación de los datos se utilizó el software de KB base suministrado por ABI.

20 Si bien no proporcionaron resultados completamente cuantitativos calculando el percentil de metilados (es decir, la señal de CG en la secuencia de la cadena positiva) frente a no metilados (es decir, TG en la secuencia de la hebra positiva), los datos fueron inequívocos para los tipos de células purificadas. Todos los linfocitos T estaban desmetilados mayoritariamente en todas las posiciones de CG analizadas, mientras que todos los otros tipos de células analizadas estaban metiladas en posiciones idénticas.

Ejemplo 2 -Análisis de marcadores adicionales en analogía con CD3

25 Con el fin de identificar otros marcadores adecuados distinguiendo y controlando los linfocitos T, se han identificado y analizado otros marcadores a través de análisis de la metilación. Se encontró que la metilación en las posiciones de CpG en los genes para SLA2, CHRNA3, C16orf24, LCK, FASLG, CD7, SIT1, IL32, CXCR6, UBASH3A, GRAP2, ITGB7 y TXK también se pueden utilizar en el contexto de la presente invención, ya que estos marcadores también son capaces de identificar los linfocitos T CD3 positivos.

30 Además, se han identificado otros marcadores que identifican la subpoblación de las células CD8 y CD4 positivas en el grupo de linfocitos T CD3 positivos. Se ha descubierto que los genes para GNGT2, CRTAM, IL2RB y ZBTB32 se segregan entre células CD8 y CD4 positivas. De manera equivalente, FLJ00060, FLJ38379, PPP6C, CD226, ZBTB7B y TNFAIP8 son capaces de identificar positivamente las células que expresan CD4 en sangre entera y separar entre células CD4 y CD8 positivas CD3 positivas.

35 En la siguiente tabla 2 se resumen los datos de Illumina tal como se obtiene para los marcadores anteriores en las posiciones de CpG seleccionadas. Se puede observar que se pueden utilizar otros diversos marcadores con el fin de identificar selectivamente CD4+ (para la identificación de la subpoblación de linfocitos CD3+), es decir, FLJ00060; FLJ38379; PPP6C; CD226; ZBTB7B y/o TNFAIP8, con el fin de identificar de forma selectiva CD8+ (para la identificación de la subpoblación de linfocitos CD3+), a saber GNGT2; CRTAM; IL2RB y/o ZBTB32, y con el fin de
40 identificar de forma selectiva los linfocitos CD3+, es decir, CD3D; CD3G, y/o CD3E, y/o SLA2, CHRNA3, C16orf24; LCK; FASLG; FASLG; CD7; SIT1; IL32; CXCR6; UBASH3A; GRAP2; ITGB7 y/o TXK, como se muestra con sitios de CpG seleccionados como ejemplos preferentes. Sobre la base de la tabla, el experto en la técnica será capaz de extender la enseñanza con respecto a CD3 como en el presente documento a estos marcadores y sus sitios de
45 CpG.

Tabla 2: Los datos de Illumina como marcadores seleccionados obtenidos en las posiciones de CpG. Cr. = cromosoma

Marcador de CD8+ CpG-ID	Nombre del gen	Cr.	SEQ ID No. / n.º de acceso	Tejido ovar. (medio, n= 12)	Sangre entera (grupo)	PBMC (Promega)	Granulocitos BCST1 8 (CD15 +)	Monocitos BCST1 9 (CD14+)	NK BCST2 (CD56 +)	T intactas BCST21 (CD4+C D27 +CD45R A+)	T de memoria BCST22 (CD4+ CD27+ CD45RA -)	CTL intactos BCST23 (CD8+C D27+ CD45RA +)	CTL de memoria BCST24 (CD8+C D27+ CD45RA -)	B intactas BCST5 (CD19 +)	B de memoria BCST2 6 (CD19 +)	Valor medio tipo de célula diana	Valor medio resto	Delta Meth (resto diana)
cg03602500	FLJ00060	19	NM_033206.1	0,802	0,728	0,779	0,858	0,851	0,873	0,235	0,279	0,521	0,687	0,656	0,747	0,257	0,75	-0,493
cg16173109	FLJ38379	2	11/ XR_001026.1	0,614	0,675	0,719	0,833	0,844	0,784	0,1141	0,113	0,341	0,383	0,418	0,385	0,113	0,599	-0,486
cg00620024	PPP6C	9	12/ NM_002721.3	0,641	0,619	0,692	0,801	0,851	0,836	0,107	0,169	0,269	0,420	0,404	0,502	0,138	0,603	-0,465
cg13164537	CD226	18	13/ NM_006566.1	0,458	0,470	0,508	0,582	0,557	0,601	0,029	0,071	0,351	0,543	0,366	0,501	0,05	0,494	-0,443
cg01782486	ZBTB7B	1	14/ NM_015872.1	0,789	0,725	0,720	0,823	0,809	0,886	0,190	0,428	0,875	0,864	0,586	0,414	0,309	0,749	-0,44
eg07086380	TNFAIP8	5	15/ NM_014350.1	0,728	0,579	0,635	0,857	0,733	0,793	0,110	0,106	0,288	0,148	0,309	0,208	0,108	0,528	-0,419
cg17839611	GNGT2	17	16/ NM_031498.1	0,779	0,629	0,688	0,828	0,867	0,207	0,340	0,562	0,09	0,119	0,854	0,722	0,104	0,648	-0,543
cg22512531	CRTA1	11	17/ NM_019604.2	0,651	0,634	0,709	0,835	0,735	0,5	0,363	0,630	0,079	0,082	0,194	0,336	0,08	0,559	-0,478
cg26757673	IL2RB	22	18/ NM_000878.2	0,799	0,662	0,752	0,878	0,9	0,092	0,573	0,086	0,157	0,061	0,411	0,403	0,109	0,555	-0,446
cg08539991	ZBTB32	19	19/ NM_014383.1	0,823	0,736	0,791	0,912	0,926	0,674	0,563	0,153	0,303	0,085	0,648	0,140	0,194	0,637	-0,442

(continuación)

Marcador de CD8+ CpG-ID	Nombre del gen	Cr.	SEQ No. / n.º de acceso de 20/	ID No. / n.º de acceso de 20/	Tejido ovar. (medio, n=12)	Sangre entera (grupo)	PBMC (Promega)	Granulocitos BCS11 8 (CD15 +)	Monocitos BCS11 9 (CD14+)	NK BCS12 (CD56 +)	T intactas BCS121 (CD4+C D27 +CD45R A+)	T de memoria BCS122 (CD4+ CD27+ CD45RA -)	CTL intactos BCS123 (CD8+C D27+ CD45RA +)	CTL de memoria BCS124 (CD8+C D27+ CD45RA -)	B intactas BCS125 (CD19 +)	B de memoria BCS126 (CD19 +)	Valor medio de lipo célula diana	Valor medio resto	Delta Meth (resto diana)
cg24841 244	CD3D	11	NM_0007 32.3	NM_0007 32.3	0,783	0,582	0,644	0,917	0,904	0,857	0,025	0,057	0,057	0,058	0,673	0,810	0,049	0,771	-0,721
cg07728 874	CD3D		21/ NM_0007	21/ NM_0007	0,854	0,683	0,727	0,911	0,901	0,881	0,128	0,149	0,175	0,155	0,744	0,807	0,152	0,814	-0,661
cg15880 738	CD3G	11	22/ NM_0000 32.3	22/ NM_0000 32.3	0,714	0,616	0,682	0,874	0,876	0,836	0,061	0,091	0,093	0,103	0,811	0,898	0,087	0,788	-0,701
cg07545 925	CD3G		23/ NM_0000 73.1	23/ NM_0000 73.1	0,370	0,552	0,545	0,737	0,771	0,739	0,133	0,149	0,132	0,131	0,303	0,601	0,132	0,49	-0,358
cg24612 198	CD3E	11	24/ NM_0007 33.2	24/ NM_0007 33.2	0,679	0,485	0,563	0,794	0,793	0,698	0,064	0,036	0,093	0,051	0,206	0,279	0,061	0,562	-0,501
cg04759 756	SLA2	20	25/ NM_0322 14.2	25/ NM_0322 14.2	0,857	0,673	0,754	0,892	0,925	0,711	0,363	0,228	0,129	0,211	0,756	0,849	0,233	0,802	-0,569
cg22670 733	CHRN A3	15	26/ NM_0007 43.2	26/ NM_0007 43.2	0,792	0,733	0,721	0,911	0,888	0,8	0,122	0,180	0,092	0,315	0,456	0,668	0,177	0,746	-0,568
cg09830 866	C16orf 24	16	27/ NM_0239 33.1	27/ NM_0239 33.1	0,493	0,629	0,647	0,842	0,79	0,076	0,041	0,056	0,033	0,058	0,72	0,510	0,047	0,588	-0,541
cg17078 393	LCK	1	28/ NM_0053 56.2	28/ NM_0053 56.2	0,807	0,575	0,666	0,920	0,884	0,26	0,05	0,037	0,036	0,041	0,144	0,27	0,041	0,566	-0,524
cg10161 121	FASLG	1	29/ NM_0006 39.1	29/ NM_0006 39.1	0,704	0,587	0,697	0,905	0,892	0,068	0,051	0,06	0,088	0,06	0,353	0,441	0,065	0,581	-0,516
cg00071 250	FASLG	1	30/ NM_0006 39.1	30/ NM_0006 39.1	0,659	0,498	0,602	0,871	0,838	0,075	0,061	0,069	0,139	0,051	0,391	0,4144 6208	0,08	0,543	-0,463
cg02473 123	CD7	17	31/ NM_0061 37.6	31/ NM_0061 37.6	0,811	0,681	0,767	0,942	0,898	0,339	0,102	0,328	0,168	0,372	0,767	0,81	0,243	0,752	-0,509
cg15518 883	SIT1	9	32/ NM_0144 50.2	32/ NM_0144 50.2	0,817	0,601	0,696	0,911	0,885	0,9033	0,11	0,142	0,154	0,358	0,392	0,373	0,191	0,697	-0,506

(continuación)

Marcador de CD8+ CpG-ID	Nombre del gen	Cr.	SEQ ID No. / n.º de acceso de acceso 20/	Tejido ovar. (medio, n= 12)	Sangre entera (grupo)	PBMC (Promega)	Granulocitos BCST11 & (CD15 +)	Monocitos BCST11 9 (CD14+)	NK BCST2 (CD56 +)	T intactas BCST21 (CD4+C D27 +CD45R A+)	T de memoria BCST22 (CD4+ CD27+ CD45RA -)	CTL intactos BCST23 (CD8+C D27+ CD45RA +)	CTL de memoria BCST24 (CD8+C D27+ CD45RA -)	B intactas BCST25 (CD19 +)	B de memoria BCST26 (CD19 +)	Valor medio resto célula diana	Valor medio resto	Delta Meth (resto diana)
cg18350 391	IL32	16	33/ NIM_0010 12631.1	0,332	0,724	0,794	0,937	0,901	0,658	0,296	0,169	0,15	0,192	0,881	0,406	0,202	0,704	-0,502
cg25226 014	CXCR 6	3	34/ NIM_0065 64.1	0,702	0,481	0,548	0,789	0,89	0,35	0,028	0,046	0,046	0,193	0,258	0,514	0,078	0,567	-0,488
cg13578 652	UBAS H3A	21	35/ NIM_0189 61.2	0,564	0,444	0,475	0,537	0,703	0,169	0,027	0,04	0,035	0,05	0,602	0,673	0,038	0,521	-0,483
cg25712 380	GRAP2	22	36/ NIM_0048 10.2	0,633	0,602	0,639	0,824	0,83	0,506	0,097	0,093	0,089	0,1	0,179	0,310	0,095	0,565	-0,470
cg19812 619	ITGB7	12	37/ NIM_0008 89.1	0,819	0,651	0,785	0,874	0,897	0,645	0,3374	0,275	0,199	0,177	0,608	0,4337	0,247	0,714	-0,467
cg02600 394	TXK	4	38/ NIM_0033 28.1	0,775	0,576	0,682	0,867	0,909	0,082	0,036	0,075	0,051	0,354	0,376	0,484	0,129	0,594	-0,465

ES 2 606 350 T3

LISTADO DE SECUENCIAS

	<110> Epiontis GmbH	
5	<120> Marcadores epigenéticos para la identificación de subcélulas sanguíneas de tipo 1	
	<130> E31285PCT	
10	<150> EP08021838.1-2403	
	<151> 16-12-2008	
	<160> 65	
15	<170> PatentIn versión 3.5	
	<210> 1	
	<211> 16501	
	<212> ADN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 1	
	agatgacatc tattgaaaat atccctgtct cagccagggtg cagtggctca tgcctctaataat	60
	cccagcactt ttggaggctg agtgagtgga tcatttgagg tcaagagttc gagaccagcc	120
	tggccaacat gatgaaacct tgtctctact aaaaatacaa aaattagctg aacttgggtga	180
	cacatgcttg caatcccagc tactcaggag gctgaggcag gagaatcact tgactccagg	240
	agacagaggt tgcagtaagc caagatcatg ccacagcact ccagcctgag caacagagca	300
	agactccatc tcaaaaaaaaa aaaaaatccc tgtctcaaac tcttgctttc caggtagatg	360
	gagcgggata atgtgcttta attggtgaag ggtttctgat ccccatthtat catgcagaag	420
	gcaggagcaa gccagagaca ggtcctggcg aaaggaagct aaaatgggtgc ctttgataca	480
	ggggaaagg atacgaaagg ggcttaggtg agacctcctt acagctagtg gcacctggtc	540
	agcagggccg tagagttgag gccatcccct tagcagcagt gggactttgt tacacacacc	600
	ctctgagtct tggtagagaa ctagtcccag ggccccttgt tgtctctgcc actcccattc	660
	atgacatcat ggaaacttct gtgcggtggt gctcctgaac acagcagcct gccctggct	720
	ggatgaggca gccaaaacct taaaagggtt gtgataggga ctggagtcaa caagtagctg	780
	tgggaacgtg gtggcgcaga cccttcacct agggagccct gtgggctaga aacaccagac	840
	agccaggatg tggcgagaga ctgcccaaca cactgtctgt gtgaggcaga ggaaggaagg	900
	agatgaagga agaaacaggt aggtaggagg gcgagatccc aagcaagtca ggacaactcc	960
	cacgccttgc ccaggagcct taagaagccc aggcacctgc tgagtgaaag aggatatt	1020
	tattggctga gcaagaagg aaggtacagt tggtaatggc tgcttctaga agccaccagt	1080
	ctcaggttca cttgttccga gccagtttc ctccaagggtg gctgtactga gcatcatctc	1140
	gatctcggag gggctaagag aggagaagag aaaacgggtca ggaggcaggg ttagaactct	1200
	tcaaggaagg gccccagcag gccctgacga tgagagctcc tgcctgacct ctccagtcac	1260

ES 2 606 350 T3

acccagcaat gaactcccca gtaggacct tcccacgtgc aaacagcatt cagtgtgagc 1320
 ctctctatcc ccacttacct tccttcatt cctgcctcct tcccctcaac gctcacctga 1380
 tagacctggc cattcctcaa cagagcttgt gtgtcggcag ctagaagaac cagagagaga 1440
 catcaatggc ctagcagatg ggactgtgag atccaccctc ccacaccctc agaagtctgc 1500
 atgagtgata tgaacacaca agttctttca acagtcaaag ttctaggagt ctttaggaga 1560
 ttgcaagagt aactccagc tgagactaaa cctaccacca gcccattcc ttagctgggtg 1620
 cataagctca ctggtacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaaa cacactctca 1680
 tgctctgctc ttccactaac ccccagacag cttccagtc tcatgtccag caaagcagaa 1740
 gactcccaa gcaaggagca gagtggcaat gacatcagtg acaatgatgc cagccacggt 1800
 ggctggatcc agctccacac agctctggca cactgtgggg gaagggagga gagaggagag 1860
 gttgagagcc ttaagatca ggaaccatc ctctgcctcc tagggcaacc cttagatctc 1920
 ttatgccaaa acccaaactt caataagacc ctgggagaaa ggctgtgtga tgggcttgcc 1980
 acaccttct ccacctgca tctaaggaa tcctgggaa gagccaagaa gtaatctcag 2040
 cttttgggac cttgaacaag gtggtgggccc aaacctctca cccaaccaag gctgcagtaa 2100
 catgacctt actgctctgt cttgctgagt taagctctct cttccacttt gaaggtcccc 2160
 aaatctggct tgtaccatta caatagtga ctcactttgt ttagagaaca gatgggttca 2220
 ccatatccct ctctagccag aaagttctca catccagaag ccctatccat tccaacccaa 2280
 agggttcagg aagcaogtac ttcgataatg aacttgcaag gtagattctt tgtccttgta 2340
 tatatctgtc ccattacacc tatatatctc tcgtgggtcc aggatgcggt tcccaggtc 2400
 cagtcttgta atgtctgaga gcagtgttcc caccgttccc tctacctatg tgatgctggt 2460
 attgcaattc acaaacactc tgcctcaag ttctctata ggtatcttga aggggctcac 2520
 taaaggggaa aaaatatcac agttggagac agctcttga tctgcaccaa gccctttgtt 2580
 ctgoggaagc tcataactaa cagagacct tttcctggtc caggacagtt tatggcttcc 2640
 atcaagagag acagaagtca caagaaaaag cttcagaaa gttccccacc aactgcaggg 2700
 gtcaaggggg acatgaggat gccattcaag cagaggacag gtcttggggc cttggtgcaa 2760
 aagaggacct ctcagagcag gattgacca agcaccttcc tggaaatgaa tccagaccac 2820
 tgatgaggag tagggggagc acggaccact gaagcacctg gaagatgtgg aaagacagaa 2880
 gaacattcct cgattggaaa tgtctgcatt tttcttcaa ggaacatct aattccactt 2940
 cccagccatc tacaacactc ccacttcagc ttcttacct catccttctt cattgccctt 3000
 gctccattga caaccaagaa agcggggctc tcaaacactga agccttccc agggccaggg 3060
 atggctgtgg gtggagacca gctggtttac cagcccctga attatcagcc aagtgggtcca 3120

ES 2 606 350 T3

gaacgggacc agggcaaate ccatgtacag ttttccaccc ttggttagaa ggaggagaac 3180
 aggaaaaaaaa ttttattgaa tccatcccta gagctcctca caagtcaagt cttgtgggag 3240
 acttttaggg ctggagggtga gtgcagcaac attocagatg cagtgaattc ctctgacagc 3300
 ctgagcacat ctccacaggc cacagaggca ctacagtcta tgcctccaaa cacagggaaa 3360
 agtggaggct acattcattc atcctgggct tcacactaag tcccaaattt ggatacaaga 3420
 gcatcttcta gaaaaccctg aaacagctgt tgctcacact tctgaagcag gttggaagta 3480
 tatgcatgta tcctcagggg gacacatgca catcaaatgc ttcacgtcct acagtgcggt 3540
 cctcttcagg gatctgtctc cagtggaaat cctgagtgcc ctagtgcagc caactattag 3600
 gtgaccattg gaccagttt gcttagtggt gaaggggttc ctgggacatg ggactttcca 3660
 ttttaaaact gaaattggca aactgagatg agttaaaate ctaccatgta acaaccctc 3720
 aaatcttccc tccgtcctgc tcaacctaaa gttaacttct cttaaagcat tcacataagt 3780
 gctaggacat gcctccaggg atgacataat catggccaaa caacaagag tcctgattcc 3840
 agaggccatc aggcctaaaa ggagtagtgc aggaagctgt gctcccatgg ccagtccag 3900
 attcaggtac atacgtactg agctattttc tgcagatctc tggcctaagg cctctgaga 3960
 gacattctag gccacatgc acccatggct ggagtcagtc aaagccaaga gcctgtttcc 4020
 cagactctat gctacatcct gccctgccc tcctgacacc cctgggggtgc ctggtgaact 4080
 gaagctagca ccgagaagca cttttttttt tttttgagat aaggtctcac aggttgccca 4140
 ggttgaggag cagtggcatg atcacagctc actgaagcct tgaatcccg ggtcaagtg 4200
 accctcctgc ctacagcctc caaatagctg ggactacagt tgtgcccac catgcctggc 4260
 taattctttt gttttttgta aagatagagt ctcatcatgt tgctcagact ggtctcaaac 4320
 tcctggcctc aaaggatcct ccacttcgg cctcccaaag ctctgggatt actggtgtga 4380
 gccaccgtgc ctggcaagaa acactttcaa gtgggcctca ctcccatcag taatgtccct 4440
 ctgaggtccc tccccccacc caactggagt agccttacct tgcgagagaa ggttagccag 4500
 taccaggcca gagagaaacg tgctatgttc catctcccag cggaaactcat ccagtagata 4560
 aagccaggtc accgaactat cagcctgggt gagagctgcc ctcccctagc tgactcacag 4620
 gtaccggaaa gaggagagtg ggggaggaac tagaagatgt ctgcttctct gctttctgcc 4680
 gttgatggtg ggaaatttct agagtggggg tgggctaggg gtaggtagg aaggaagcgg 4740
 tgtaaattgc tctatctctg agcagggagc tggcagagaa tatggaaaag gtggcctgaa 4800
 ctttagcgtc cctattgaca atgcaaccac atttacacac aacctaaaca ctgccacatc 4860
 tcgaagcccc ttgagagaag ccgtcggccc catagcgcga gccgtagcag ctgattttct 4920
 catggaggct gatctttctc aggacccttc actaggcagc cagggacacc agatctagca 4980
 gcttcttctc agtgggaggt tgggctttag agaccccagc cagagatttg aatcctgggt 5040

ES 2 606 350 T3

ccaatactgc ctacctgtgg ggctggggcc agccataaaa ttttccagag tcttattcca 5100
 ttagtaccat tattaggatt caaacaagat atttgcattg tgcctcacgc atcatatgtg 5160
 ctattaagg ggtagttatt aataataata taattgactg acaggcaata ttgagcctcc 5220
 cggtagagaca aatggacctt tttcccctgt ggctacagag gatctgaaac tcttcacgct 5280
 gctgcagtta gactgtcact tacctgggga cagagtcatt cctgtcttgc tcaactgctgt 5340
 atcttgtgcc tggcacataa cgggagctct gcacattttt gttggctcac tgactgactg 5400
 gctgagggag ataggggect gagatcctgg acattcagtc cgggctctgg cccctgaaaa 5460
 tgtgctggcc tgcctcggga attgttccac ctattgcctt ccaggcgcct ctttcatgat 5520
 ctcaaaagaa tagtgaacc aggtgccgtg tctcacgcct gtaatccca cactttggga 5580
 ggctgaggca ggtggatcac aaggtcagga gttcgagacc agcctgacca acaaggtgaa 5640
 acccctctc tactaaaaat acaaaaatta gccgggcttg ctggcacgca cctgtaatct 5700
 cagctactca ggaggctgag gcaggagaat cgttgaacc ccggaggtgg aggttgcaat 5760
 gagctgagat agcgcactg cactocagcc tgggcaacaa agtgagactc tgtctcaaaa 5820
 aagaaaaaga aaaaaaagt gaaaaaatt cctgaatgaa ggctggact gaggtggctt 5880
 tccatttga ggtccagccc caagcatctg agagtccctc ctaaattcat tacctacagc 5940
 aacaacaact agcaacaagt aacaactggc taogatccta acaactaatg acagggacat 6000
 ttatctccct catgaagaaa cggctcccagg accatctccc acccagcacc cattgctggtt 6060
 ccctgtgcaa gatgagtctc tgagtgggaa tccagcactc tctccctctt ctccccacc 6120
 acctcaccc tccctaacgg aaaaacaaaa ggcattctgca cctgcagccc tgctgaggcc 6180
 cctgctgctc aactttgcag cagaggggtg aggtctggg tcttgcctt ctctcaaagg 6240
 ccccagccc aacagtgatg ggtggagcca gtctagctgc tgcacaggct ggctggctgg 6300
 ctggctgcta agggctgctc cacgcttttg ccggaggaca gagactgaca tggaacaggg 6360
 gaagggcctg gctgtcctca tccctggctat cattcttctt caaggtaagg gcctactagg 6420
 ggtctggaag cctggggaag ggctcaaggg aagagcccat cactagttag acaggaatat 6480
 tggtatccct aaccttcagc ctacctctgc tgtcacctta gattcaaaag aagggcaaaa 6540
 tggaggctct taactgttct ctgctagaga gaaacagtgt cccatggagg agaaggaatc 6600
 cttgtctctg aaaaatgcaa acagagtact taaatggctg aagagaggac cctgttaccg 6660
 ccatcttaga tttgaatgca gcccaaaagg gcataggcca agaaactaaa aggaaaaagt 6720
 atatgttccc tacttcagag ctgggggcta gcagtcgacc taggaaatgt ccattcactc 6780
 agttgggcag ttggccaatt ggtcaacaaa gatgggtgag accctaatat gtgatatgcc 6840
 atgaggaat aaaaatgaat aaaacactta tgcctctacag aactcatagt ctattggag 6900

ES 2 606 350 T3

agattagttt tcatggtgcc agactgagtg tacagtatag tatgggtgcc tgcataaata 6960
 ctccattgga ctatccaata ggaagtggat gaactggggt gatgcctgga gtctggacat 7020
 cctgggaaag ttaaaacat ggaatttgct gaagtacac aagtactatg tgaggaagag 7080
 ggagctgaag atggaacagt gagggcacca attttaagg gcaagttagag aaaaaaaaaac 7140
 attccaggaa agagataaaa ggagaatcaa agagctgaaa taatcaaatg tatgcactac 7200
 cttggaacc aagagagtag agagcttcta gaagaagaga attaccaaga gtataaaatg 7260
 ttaagagag cccactaata taagaatata ttaaaaagtt taagtctgcg ggatgtggca 7320
 gaatatgcat catgggtgat ttagcacagt ttcagcaggg tattgtgagt ggaagccaag 7380
 tgaaaattgg tagaagggtga aggtcaggtg atgaggtcag caagtgtaga ctattcttta 7440
 aagacatttg gatgaggagg gagaaaagac tgggtggtag gtagaggagg aagtagagtc 7500
 taagaataaa tgtttttgag ggtgagagaa acttgagcac atttctaggc taaaggagaa 7560
 gatgatgagt agagcaaggt cctggagttg atggtggaag gacagagtca agagtggggt 7620
 caagagcaca gagaggaagg caacgttacc ctctaagacc aggagaaagg aagtgcaaac 7680
 ggcactggcc acaaataggt ttataaaggg aaaggaagct aaaggagaaa ggacaataac 7740
 aacttccgtg ttctaaaaaa tccaggtggg aggcaatgcc acctgctgaa actgagctgg 7800
 gtgatgaccg gttgggagac ttgaagagga cagtgagagt ttagaataga attatttctg 7860
 agagaaatgc aaggaaaagt caggtaaaga caacacaggt tgaggagcaa ctctcaagcc 7920
 tgggtgaggt ggctgcatat catggaaaga gcatttgagt tcagcagtag aaaacctgag 7980
 ctctggatcc agcttgaca ccaatgagct atgtgtactt gaacaactcc tccactgtct 8040
 gggagttctc atgccagcca atccagaaat gtggcagggg cgggcatggt ggctcatgcc 8100
 tgtaatcca gcactttggg aggtcgaggc aggtggatca cctgaggcca ggagttcgag 8160
 accatcctgg tcaacatggt gaaactctat ctctactaaa aatattttaa aaattagtg 8220
 ggtgtggtgg tgggtgcctg taatcccagc tactcaggag gctgaggcag gagaattgct 8280
 tgaaccagg agatggaggt tgcagtgagc caacacggtg ccactgcact ccagcctggg 8340
 cgacagagtg agactccgtc tcaaaaaaca aaacaaaaaa aaaagaaatg tggctatatg 8400
 aactcttaag tctaaaaagg aaacctcact cagatatgca acattaaaag atgtcaatca 8460
 gccaggcaca gtggctcatg gctataatcc caacactttg ggaggctagg gagggaggat 8520
 catttgagcc caggagttca agaccaacct gggcaaaata gggataacct gtgtctacia 8580
 aaactacgaa aattagccag gcatgttggc atgcacttat gccagctact tgggaggctg 8640
 aagtgggagg attgcttgag cccaggagct tgaggctgca gtgagccatg atcacaccac 8700
 tgcacttcag cctgagtgac agagcaagaa aaaaaaaaaa agatgtctca aaaaaaaaaa 8760
 aaaaaactat gtcaatgatc agtgcaatct ccttcctga atccaattta gaatgagggg 8820

ES 2 606 350 T3

tctctgtctt ctctcggctt tctgaccagg tggtcaggag aaaaactagt tagaaacctc 8880
 ttttaactggt tgtcttgccct tttctcccat ttgctcattt attcatttgc acattcattc 8940
 aacaaaataaa gttcctacca tgttocagac actgcactgg ataotgttca aaaataatcc 9000
 cgcctcgcct gaggttctaa gacagttcac ttcttgtatt tccattatac tttgactcat 9060
 gaccgcctct ccctatcaca cacactccac ctctagccac actacctctc ttgtcctttt 9120
 ccaaagctgc atcttattca gctattcttt ctactcagaa tgactttctc tatctggtat 9180
 attcttgctt actcttcaag gccagacaa atgtcgttcc ctctattaag ctttccctga 9240
 tctcaccct tggacaaaat taatagcttc tacccttttt tcatatgcag tcatataagc 9300
 actaaaagat aatgtataca ttctattaaa ttaattgcat atatgtttta atttttcac 9360
 ttcattcata aactttggaa gcagcagttg attcttcata tcagcactct tttctttcat 9420
 aatatcta attttttaggt cataatagtc ctctgtaa atgtttgatta aatctaattg 9480
 aattgaattc aagtgcaga tctctgta atgtctacca tgcaactcta ctaccctaag 9540
 gttttgttg tctgtttgtt tgtttttatt tttttgagac agctttaaca cctaggctgg 9600
 agtgcagtgg tgcaatcttg gctcactgca acctccacct cccaggctca accattcctc 9660
 ccacctcctg agtagctggg actacaggtg cataccacca tgccccgcta atttttttgt 9720
 attgtctgta gagacagggt ttcgccatgt tgccaggct ggtgtctaac tctggtctc 9780
 aggcaatctg cccacctcag catcccaaag tgctgggatt acaggtgtga gccactgctg 9840
 ccagtcaact ctgagttatg agacagattt gaggactaat tgaaaagcta acttccctgg 9900
 gacatccagg gtttttataa taaaaggatc accaaggctg aatattttat aaggaactca 9960
 gcctaaagggt tttggatagt gcacaccac tcttgccag ggcattagct gctcaagaag 10020
 cagagtgttc tggactggat aggcaatata ctacttaca tatactaaa tacaattctg 10080
 atgctaacc cccaattag tgtcagacc tacaggttaa gagcatggtt cccaaccaga 10140
 ttgccctcac tttaaatgcc agctacaagt tcagggtacc ccagaccact cacatttctg 10200
 acaaaactgcc tgcaatetta aggattocca tgacctcct cattgataat ttgctagaat 10260
 aactcacaga atttaagaaa gtgctgtact tctatttca gttttattaa aaaataaaat 10320
 aaaatcagaa ccagctaat gaaaaggga aggtctagga gggccccgaa cacagagcct 10380
 cctgcccctc tccccgtga attagaacac atgccccca gcaactctcc acaactctgc 10440
 agcacattga tgggttcacc aaccaggaag ctccaccaag tttttattga ggtatcttta 10500
 cataggcatg attgattgaa tcattggccg ctgactgat ctcaatctct aggatccctt 10560
 cctggggctg ataccactag tttcaaagct gcaatcctct taccatatgg ttggtcttga 10620
 ccagcaccat cctgagtcat tgccatgcat aaactcaggt atggtctaag gatccaccac 10680

ES 2 606 350 T3

agataacaaa gccactcctg tcaactcatga aattccaacg gttagaacaa ccctcccagg 10740
 ataccaggac aaagatgaga caaattgttt attatcacct tgaattcaat tgagtgattt 10800
 agtctacaat cgggaaaact aagtatagat actaccattt tcatggattt ggatctttct 10860
 tcatcttggc ctcaaataac catggaaata cttcagggca tctgaacaac tccatgcccc 10920
 gctaatactc tatctctctt ctgtctttac aggtactttg gccagtcaa tcaaaggtag 10980
 gagaaatggc ttctttctat actcagactc agaatattga cggaaatttg gcttcctaca 11040
 acagtagtcc tacaggagcg aacagtttag aatgaatgaa atgacgggga tagagaggtg 11100
 atgtctctat tgtcaaccaa atcagtgacc tgacataacc tgttccgggc agcttgctg 11160
 tagctaagca ttttaactggt ctcttacagg agaagcagga ccctagtagc tagggacaca 11220
 tctcaaactg tgacccatga accagtaggt attggcgta cctgggatcc tgacgttagt 11280
 ctctgtcaat ccttctcttt agttcatcta ttctacccaa agtgatctca tcatctggt 11340
 tgctgttagc agtttcttac ctgtatagta tcttccaaat aacatgcccc aaaatcccaa 11400
 agttttacc ctaactaatta cagcaatgtc tcttttattc ttcacccctt gacgcagata 11460
 ttggcgtcac cggagagcat gttagtaatg cagaatctcc cctcccaga actactaaat 11520
 agcacctgaa attttaacaa gatccccatg tgattcatgt gcacatcaa gtttgagaaa 11580
 cactacteta atgatctcct ggtatgcaga agcagggaga atttcagagg caagatcctt 11640
 aatagaacca cggcttttct catttcagga aaccacttgg ttaaggtgta tgactatcaa 11700
 gaagatggtt cggctactct gacttgtgat gcagaagcca aaaatatcac atggtttaaa 11760
 gatgggaaga tgatcggctt cctaactgaa gataaaaaaa aatggaatct ggggaagtaat 11820
 gccaggacc ctcgagggat gtatcagtgat aaaggatcac agaacaagtc aaaaccactc 11880
 caagtgtatt acagaagtat gtaatccctt ttggtctggt tgttgtaaa ttaatcagta 11940
 tttgctgttc tgggtgagctt tttatctggg gtgaaagtgg aaatagatcc tcaacagtaa 12000
 tattatgcc tgttctctta atttcagctt gcctctttta aaatactgta agatacttcc 12060
 ctcaccctat tgaaaaacta cagccagtcc tgtaaaattt tgtttacctt tgggtgggct 12120
 ccattggattc aagcaattca gcaactgagtt gaatgaaggg gttggggaga cagaggtgat 12180
 cataaggtga gcagcagtga gaactggagc gcagtggagc atgaagagta tctagtcttc 12240
 cttctgttcc agatacttcc tggtagttag actacatggg cttccccagg aatcctgggg 12300
 gacttaagag catcaagatg cattgagttt tggcgcaagg atcttccctt gccctgccac 12360
 ccacagagga aaagcctgct gccctccaca gggcattat tgcagacagg caggagaaaa 12420
 cgaaccagga aaaacaactt togcaacctg aaggtttgc tctcctttc cctacagtgt 12480
 gtcagaactg cattgaacta aatgcagcca ccatactctg ctttctcttt gctgaaatcg 12540
 tcagcatttt cgtccttctt gttggggtct acttcattgc tggacaggat ggagtctgcc 12600

ES 2 606 350 T3

agtcgagagg taaaagaatg ctcttagatg agagatggga ccacctgaga cccctcagctt 12660
 toctcctacc attatgtacc caatggaaga gactgagttg gtgcttcttg ctagtgtgca 12720
 tagttgggtg aggctgtatt tctctgagac aggagaaagg atacttgggtg ttatcacagc 12780
 atgttcacct gtctcaagat acagctccct ctgtgaaaaa aaaaaaaaaac aaaaacaggc 12840
 gcagtggctc acgcctgtaa tcacaacact ttgggaggcc gaggcgggca gatcacgagg 12900
 tcaggagatc gagaccatcc tggctagcac ggtgaaacct cgtctttact aaaaatacaa 12960
 aaaattagcc gggcgtgggtg gcggggtgcct gtagtcccag ctactctgga ggctgaggca 13020
 ggagaatggc atgaaccogg gaggcgggagc ttgctgtgagc cgagatcgtg ccaactgcact 13080
 ccagcctggg cgacagagca agactccgtc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aactatttta 13140
 agtaaaccct tacatacaga aaagtgaatc acaagcatac agctcaaaaa aaaaattcac 13200
 agagcaaata cacccatgca gccagcacat aatttaagaa agacaatatt accaatgcca 13260
 ttgaagcccc tcttgtggtc acttccagcc actaccatec ctcaagagtg agcattgtcc 13320
 tgacttctaa caacaaggat taactttgct tgtttttgtc ctttatgtaa atggactcat 13380
 atactaagta ttcttgtgag tagettcttt cactcaacaa catgtttatg tgctttatcc 13440
 atactcttgt gtatatataa aactcttatt gttatttagt attccatttt gtgaatataa 13500
 cccaatttat tatgcattct accttgtgtg gattctgttt cttttttgtg cagcttcaga 13560
 caagcagact ctgttgccca atgaccagct ctaccaggta aggggatgaa gaataaaaga 13620
 gacattgctg taattagtgg gggtaaatct ttgggattga ggggcatgtt atttggaaga 13680
 tcctatacag gtaagaaact gctaacagca taccagatga tgagatcagt ttgggtagaa 13740
 taaatgaact aaagagaagg attgacagag actgagggtca ggatctagtg agcacaagtt 13800
 gaagaacaca ctgagagggga cacacgaaga aactctcgac aggctgggca ctactatag 13860
 acaggccatg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga agccaaaaca ggtgaatcac 13920
 ctgaggtcag gaattcgaga caagcctggc caacatgatg aaactctgtc tctactaaaa 13980
 atacaaaaaa aattaaccag gcgtggaggc gcgcgcctgt agtoccagct actcaggagg 14040
 ctgaggcagg aggaccactt gaaccagga ggtcagaggtt gcagtgagct gcgattgtgc 14100
 cactgcactc cagcctgggc aacagagaaa gactccgtct caaaaaaaaa aaagagagag 14160
 agagaaaaag aaaaaagaca gagcctccat ctccctgtcc tctttccatc ctcaggacca 14220
 tgaagtacc actccaaatt ctacatata aaaaacattc aataaacatg catcaaatta 14280
 attaatagag gatggaaaaa atgacttatg actgtgctgt cctttccagc cctcaagga 14340
 tcgagaagat gaccagtaca gccaccttca aggaaaccag ttgaggagga attgaactca 14400
 ggactcagag taggtgggtt cttcaatgcc aattctaata aaggaccctt gcatcaactg 14460

ES 2 606 350 T3

ccctcgcaat tgcttctaag tctagctccc ttcctaagc ggctataagc atcagactct 14520
 ggggatcagg gattgggacg tggtttgggg tactcttttc taaaaattct ggggccatac 14580
 tgattgtctt ggcctaggta aatatgaatt ttatgtatct gtaaactctg tcagagcagg 14640
 gcctcaagcc atagagatgc tgaatattaa tcttaaccta catttgaatt tctcattatc 14700
 tacactatta acattttggg ctaattaatt atttgtgatg aggggctagc ctgtgcattg 14760
 taggagttat ggaagcatcc ctggcctctc tccaccagat gctggtagat tgtccagtgt 14820
 gacaatcaaa aatgtgtcca gacattacca aatgtgtcca aacatcacct ccagggcaaa 14880
 atcaccctta gttaagaacc actaaccocat attaaccttc caatcaataa atcaatcagt 14940
 cagaagttat gatttaatta atctatctga agtttctatc aggaagacag ggttgaaagc 15000
 attatttggt ttttttgaac aaattgcaat tttctttttt tcagtcacag tgttctctc 15060
 ctattcagtt ccagaaatca aagcaatgca ttttgaaaag ctctagcag agagactttc 15120
 agccctaaat ctagactcaa ggttccaga gatgacaaat ggagaagaaa ggccatcaga 15180
 gcaaatttgg gggtttctca aataaataa aaataaaaac aaatactgtg tttcagaagc 15240
 gccacctatt ggggaaaatt gtaaaagaaa aatgaaaaga tcaaataacc ccctggattt 15300
 gaatataatt ttttgtgttg taatttttat ttcgtttttg tataggttat aattcacatg 15360
 gctcaaatac tcagtgaag ctctccctcc accgccatcc cctgctacc agtgaccctg 15420
 ttgcctctt cagagacaaa ttagtttctc tttttttttt tttttttttt ttttttgaga 15480
 cagtctggct ctgtcaccca ggotgaaatg cagtggcacc atctcggctc actgcaacct 15540
 ctgcctctg ggttcaagcg attctctgc ctccagctcc cgggcagctg ggattacagg 15600
 cacacactac cacacctggc taatttttgt attttttagta gagacagggt tttgctctgt 15660
 tggccaagct ggtctcgaac tctgacctc aagtgatccg ccgcctcag cctcccaaag 15720
 tgctgggatt acaggtgtga gccaccatgc ctggtcttaa aaccagtttc ttatatatct 15780
 ctctggaggt attctaggca tatatgagca cattctcaag tacatattat cctcccttcc 15840
 cctatctttt agacaaatga tatcaaacta tacatcttgt gagattattg catacatta 15900
 tatgaagata ccattatata ctttttaatg caaccatatt gtacaaatag actatgattt 15960
 atttaacctg ttatctatca gtggatattt aagtggtag ttggttccaa tcttttgcctc 16020
 ttacaacaat tctgcaatga ctaacattgt ataaatatca tttttaaaa taattgcatt 16080
 gaagcataat gtacatgcca taaaatccac ccatcttaag tgatttcacc tgttctcaga 16140
 aatttttagt aaatttaact aattgtacag coattaccat aatccagctt taggacattt 16200
 tctttttttt cttttctttt cttttttttc tttttttttt ttttttgaag tggaatcttg 16260
 ctctgtggcc caggtctggag tgcagtggcg cgatctcagc tcaactgoaac ctccacctcc 16320
 tgggttcaag cgattctctt gccttggcct ccgagtagc tgagactaca ggcacatgcc 16380

ES 2 606 350 T3

accacgcccc gctcattttt tgtgtattta gtatttgtgt atctagtatt tgtgtactta 16440

gtagagacag ggtttcacca tgttggccag gctggtctcc aattcctgac ctcaggcgat 16500

c 16501

5 <210> 2
<211> 50
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 2
agctgctgca caggctggct ggctggctgg ctgctaaggg ctgctccacg 50

15 <210> 3
<211> 50
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 3
cggaaaaaca aaaggcatct gcacctgcag ccttgctgag gccctgctg 50

20 <210> 4
<211> 50
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

25 <400> 4
accaggctg atagttcggg gacctggctt tatctactgg atgagttccg 50

30 <210> 5
<211> 50
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 5
tggacatag cacgtttctc tctggcctgg tactggctac ccttctctg 50

35 <210> 6
<211> 435
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 6

ttattccacc tattaccttc caaacgcctc tttcataatc tcaaaaaaat aataaaacca 60

aataccgta ctcacgccta taatccaac actttaaaaa actaaaacaa ataaatcaca 120

aaatcaaaaa ttcgaaacca acctaacca caaaataaaa ccccgctctt actaaaaata 180

caaaaattaa ccgaacttac taacacgcac ctataatctc aactactcaa aaaactaaaa 240

caaaaaatc gcttaaacc cgaaaataaa aattacaata aactaaaata acgccactac 300

actccaacct aaacaacaaa ataaaactct atctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaata 360

aaaaaaatc ctaaataaaa acctaaacta aaataacttt ccatttaaaa atccaacccc 420

aaacatctaa aaatc 435

45 <210> 7
<211> 438
<212> ADN

ES 2 606 350 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 7

```

ataaacctca ctcccatcaa taatatccct ctcaaatccc ttccccacc cacctaaaat      60
aaccttacct tacgaaaaaa aaataaccaa taccaaacca aaaaaaacg tactatatctc      120
catctcccaa cgaaactcat ccaataaata aaaccaaatac accgaactat caacctaaat      180
aaaaactacc ctcccctaac taactcacia ataccgaaaa aaaaaaata aaaaaaaac      240
taaaaaatat ctacttctct actttctacc gttaataata aaaaattttc aaaataaaaa      300
taaactaaaa ataaaataaa aaaaaaacga tataaattac tctatctcta aacaaaaaac      360
taacaaaaaa tataaaaaaa ataacctaaa cttaaacgtc cctattaaca atacaaccac      420
atttacacac aacctaaa                                     438

```

5

<210> 8

<211> 472

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 8

```

aatccctcct aaattcatta cctacaacia caacaactaa caacaaataa caactaacta      60
cgatcctaac aactaataac aaaaacattt atctccctca taaaaaacg atcccaaaac      120
catctcccac ccaacatcca ttacgattcc ctatacaaaa taaatctcta aataaaaatc      180
caacactctc tccctcttct tccccaccac cttcacctc cttaacgaaa aaacaaaaaa      240
catctacacc tacaacccta ctaaaacccc tactactcac acttacaaca aaaaataaaa      300
actctaaatt cttaccttct ctcaaaaacc ccaaccccaa caataataaa taaaaccaat      360
ctaactacta cacaaactaa ctaactaact aactactaaa aactactcca cgcttttacc      420
gaaaaacaaa aactaacata aaacaaaaaa aaaacctaac tatcctcatc ct              472

```

15

<210> 9

<211> 50

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 9

agtcactgt ttgctttt ttccagaagt agtaagtctg ctggcctccg 50

25

<210> 10

<211> 50

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 10

cgcccagcct cgctgtctt atcttggcag cagattccga atgtcggctg 50

35

<210> 11

<211> 50

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 606 350 T3

cggcagagca cacagctgca gaagtaaaaa ggattgaaac atttgatcc 50
 <210> 20
 <211> 50
 5 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 20
 10 acccaggctg atagttcggg gacctggctt tatctactgg atgagttccg 50
 <210> 21
 <211> 50
 <212> ADN
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 21
 20 tggacatag cacgtttctc tctggcctgg tactggctac ccttctctcg 50
 <210> 22
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 22
 agctgctgca caggctggct ggctggctgg ctgctaaggg ctgctccacg 50
 <210> 23
 <211> 50
 <212> ADN
 30 <213> *Homo sapiens*
 <400> 23
 35 cggaaaaaca aaaggcatct gcacctgcag cctgctgag gccctgctg 50
 <210> 24
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 24
 agtcatctgt ttgctttt ttccagaagt agtaagtctg ctggcctccg 50
 <210> 25
 <211> 50
 <212> ADN
 45 <213> *Homo sapiens*
 <400> 25
 50 cgctgcagtc agactcaaaa gtcaggaacg tgagggtac catctctcaa 50
 <210> 26
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 55 <400> 26
 cgaaggcccc cagctgtggg agcccacgct atttattggt gatcaaagaa 50
 <210> 27
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 60 <400> 27
 65 cgcaggcact tacgatctg ccgtgccag agcccagatc caccgtttt 50

ES 2 606 350 T3

<210> 28
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 5
 <400> 28
 gggctcccgg gctgggcagg taaggagcgc tggattggg ggcgcaggcg 50
 <210> 29
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 10
 <400> 29
 15 tccgcccac aatttctga taacagcctt caaggcctca gttgctgtcg 50
 <210> 30
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 20
 <400> 30
 cgggaccctg ttgctgactg ctcaagagga ggcaagctgg atctctctta 50
 25
 <210> 31
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 30
 <400> 31
 taaatgatgt cttggggctg tggcccgagc tgcctcaggt agatcccacg 50
 <210> 32
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 35
 <400> 32
 40 ggggactgtg ggtcctctta ggggctgtga cgctgctatt tctcatctcg 50
 <210> 33
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 45
 <400> 33
 cgactcagc aaggcctctt gcctgagag aggctccgcc cactaccccc 50
 <210> 34
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 50
 <400> 34
 55 ctcatgaagc aaggctgcc tctactctg tgatgtggtt catgtttccg 50
 <210> 35
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 60
 <400> 35
 gacctttagc ctcaactcc cgtggtggaa acagttagga ttggtggacg 50
 65
 <210> 36
 <211> 50

ES 2 606 350 T3

<212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 36
 5 gagagacaat acccttcaa aatacacttc aacataaagt tttctttcg 50

<210> 37
 <211> 50
 <212> ADN
 10 <213> *Homo sapiens*

<400> 37
 cggatatacct gccctacttc ggtatagtc tggcacatg gcaggcactc 50

<210> 38
 <211> 50
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15

<900> 38
 20 atggtagccc cttctgcggg gagcacacaa cagtcttcag ttcttctcg 50

<210> 39
 <211> 402
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25

<400> 39

agcctcttta taatctcaa aaaataataa aaccaaatac cgtatctcac gcctataatc	60
ccaacacttt aaaaaactaa aacaaataaa tcacaaaatc aaaaattcga aaccaaccta	120
accaacaaaa taaaaccccg tctctactaa aaatacaaaa attaaccgaa cttactaaca	180
cgcacctata atctcaacta ctcaaaaaac taaaacaaaa aaatcgctta aaccccgaaa	240
ataaaaatta caataaacta aaataacgcc actacactcc aacctaaca acaaaataaa	300
actctatctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa atttctaaaa aaaaacccaa	360
aaaaaaaaaa cttttccttt aaaaaacccc ccccaaaaat tt	402

30

<210> 40
 <211> 394
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

35

<400> 40

agcctcttta taatctcaa aaaataataa aaccaaatac cgtatctcac gcctataatc	60
ccaacacttt aaaaaactaa aacaaataaa tcacaaaatc aaaaattcga aaccaaccta	120
accaacaaaa taaaaccccg tctctactaa aaatacaaaa attaaccgaa cttactaaca	180
cgcacctata atctcaacta ctcaaaaaac taaaacaaaa aaatcgctta aaccccgaaa	240
ataaaaatta caataaacta aaataacgcc actacactcc aacctaaca acaaaataaa	300
actctatctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa atttcaaaa aaaaacccaa	360
aaaaaaaaaa cttttccttt aaaaaacccc cccc	394

40

ES 2 606 350 T3

<210> 41
 <211> 435
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 41

ttattccacc tattaccttc caaacgcctc tttcataatc tcaaaaaaat aataaaacca 60
 aataccgtat ctcaagccta taatcccaac actttaaaaa actaaaacaa ataatcaca 120
 aatcaaaaa ttcgaaacca acctaacca caaaataaaa ccccgctctt actaaaaata 180
 caaaaattaa ccgaacttac taacacgcac ctataatctc aactactcaa aaaactaaaa 240
 caaaaaaatc gcttaaacc cgaataaaa aattacaata aactaaaata acgccactac 300

actccaacct aaacaacaaa ataaaactct atctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaata 360
 aaaaaaatc ctaaataaaa acctaaacta aaataacttt ccatttaaaa atccaacccc 420
 aaacatctaa aaatc 435

10 <210> 42
 <211> 399
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 42

cgctctotta taatctcaaa aaaataataa aaccaaatc cgtatctcac gcctataatc 60
 ccaacacttt aaaaaactaa aacaaataaa tcacaaaatc aaaaattcga aaccaacctt 120
 accaacaataa taaaaccccg tctctactaa aaatacaaaa attaaccgaa cttactaaca 180
 cgcacctata atctcaacta ctcaaaaaac taaaacaaaa aaatogctta aaccccga 240
 ataaaaatta caataaacta aaataacgcc actacactcc aacctaaca acaaaataaa 300
 actctatctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa atttcaaaa aaaaacccaa 360
 aaaaaaaaaa ctttcccttt aaaaacccc ccccaaaaa 399

20 <210> 43
 <211> 394
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 43

ES 2 606 350 T3

tacctcttta taaatctcaa aaaaataata aaaccaaata ccatatctca cacctataat 60
 cccaacactt taaaaaacta aaacaaataa atcacaaaat caaaaattca aaaccaacct 120
 aaccaacaaa ataaaacccc atctctacta aaaatacaaa aattaaccaa acttactaac 180
 acacacctat aatctcaact actcaaaaaa ctaaaacaaa aaaatcactt aaaccccaaa 240
 aataaaaatt acaataaact aaaataacac cactacactc caacctaaac aacaaaataa 300
 aactctatct caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aatttcocaaa aaaaaaccca 360
 aaaaaaaaaa actttccctt taaaaacccc cccc 394

5 <210> 44
 <211> 396
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 44

gacctottta taatctcaaa aaaataataa aaccaaaatc catatctcac acctataatc 60
 ccaacacttt aaaaaactaa aacaaataaa tcacaaaatc aaaaattcaa aaccaaccta 120
 accaacaataa taaaacccca tctctactaa aaatacaaaa attaaccaaa cttactaaca 180
 cacacctata atctcaacta ctcaaaaaac taaaacaaaa aaatcactta aaccccaaaa 240
 ataaaaatta caataaacta aaataacacc actacactcc aacctaaaca acaaaaataa 300
 actctatctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa attcccaaaa aaaaacccaa 360
 aaaaaaaaaa ctttccctt aaaaaccccc ccccaa 396

10
 15 <210> 45
 <211> 387
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 45

cgctcttta tatctaaaaa aatataaacc aataccgtat ctacaccta taatcccaac 60
 acttaaaaaa ctaaaacaaa taaatcacia aatcaaaaat tcagaaacca acctaaccaa 120
 caaaaataaaa ccccgctctt actaaaaata caaaaattaa ccaaaactac taacacacac 180
 ctataatctc aactactcaa aaaactaaaa caaaaaaatc acttaaaccc caaaaataa 240
 aattacaata aactaaaata acaccactac actccaacct aaacaacaaa ataaaactct 300
 atctcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaatttc caaaaaaaaa ccccaaaaaa 360
 aaaaactttc ctttaaaaa acccccc 387

20
 25 <210> 46
 <211> 391
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 606 350 T3

<400> 46

atgattgtta atagggacgt taaagtttag gttatTTTTT ttatatTTTT tgtttagTTTT 60
 ttgttttagag atagagtaat ttatatcggt ttttttttat tttatTTTTa gtttattTTTT 120
 attttgaaaa ttttttatta ttaacggtag aaagtagaga agtagatatt ttttagTTTT 180
 ttttttattt tttttttttc ggTTTTTggg atttatttag ggggggggtgt tttttttttg 240
 ggttgatagt tcggggattt ggTTTTtattt atgggaggat ttccgtgggg aaaggaaaaa 300
 aaaacctttt tttttgggtt gggtttgggt tttttttttt ccgaagggaa aggtTTTTta 360
 aggggggggg ggaaagggtt ttaaaaggaa a 391

5 <210> 47
 <211> 328
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 47

ctatttgatg ggagaagtga ggtgTTaata agtttaggtt atTTTTTTta tattttttgt 60
 tagttttttg ttagagata gagtaattta tattgttttt tttttatttt attttttagtt 120
 tttttttatt ttgaaaattt tttattatta atggtagaaa gtagagaagt agatattttt 180
 tagttttttt tttatttttt ttttttgggt ttttgggatt tttttggggg ggggtgTTTT 240

 ttttttgggt tgatatttgg gggattgggt ttttttaatg ggaggatttt tgtggggaaa 300
 ggaaataaaa tttttttttt ttgggttg 328

15 <210> 48
 <211> 388
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 48

ctatttgatg ggagaagtga ggtgTTaata aagtttaggt tttttttttt atattttttg 60
 ttagtttttt gtttagagat agagtaattt atattgTTTT ttttttattt ttttttagt 120
 ttatttttat tttgaaaatt ttttattatt aatggtagaa agtagagaag tagatatttt 180
 ttagtttttt ttttattttt tttttttggg attttggaat taattaaggg gggggaattt 240
 tttttttagg ttgaaatttg ggggattggg ttttattttt gggaggattt ttgtggggaa 300
 aggaaaaaaa tttttttttt tttgggttg gtttgggttt tttttttttg gaagggaagg 360
 gtttttttgg gggggggggg aagggtt 388

25 <210> 49
 <211> 401
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 606 350 T3

<400> 49

cattgatggg aagtagagga ttgataaagt ttaggttatt tttttatat ttttgttag	60
tttttgttt agagatagag taatttatat tgtttttttt ttattttatt tttagtttat	120
ttttattttg aaaatttttt attattaatg gtagaaagta gagaagtaga tattttttag	180
tttttttttt attttttttt tttgggtttt tggaaattaat ttgggggggg gaattttttt	240
tttaggtgga aatttggggg attgggtttt atttatggga gaatttttgt ggggaaagga	300
aataaatttt ttttttttg ggttgggttt gggttttttt tttttgggag ggaagggttt	360
ttttgggggg gggggggagg ggtttaaagg aattttttgg g	401

5 <210> 50
 <211> 387
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 50

attggtatgt gttaagtatg ggatgtgtaa agtttaggtt atttttttta tattttttgt	60
tagttttttg tttagagata gagtaattta tattgttttt tttttatttt atttttagtt	120
tatttttatt ttgaaaattt tttattatta atggtagaaa gtagagaagt agatattttt	180
tagttttttt tttatttttt tttttgggt ttttggaaatt aattaagggg ggggaatttt	240
tttttaaggt ggaaagttgg gggattgggt tttatttatg ggaggatttt tgtggggaaa	300
ggaaaaaat tttttttttt ttgggttggg tttgggtttt ttttttttgg aagggaaggg	360
tttttttggg ggggggggga aggggtt	387

15 <210> 51
 <211> 420
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 51

attgtaata gggacgttaa agtttaggtt atttttttta tattttttgt tagttttttg	60
tttagagata gagtaattta ttcggttttt tttttatttt attttttagtt tatttttatt	120
ttgaaaattt tttattatta acggtagaaa gtagagaagt agatattttt tagttttttt	180
tttatttttt tttttcogga atttgtgagt tagtaggggg agggtagttt ttatttaggt	240
tgatagttcg gtgatttggg ttaatttatt gaatgagttt cgttggggag atgaaatata	300
gtacggtttt tttttgggtt gggatgggt attttttttt cggaaaggg aaagggtatt	360
ttaggtgggg tgggggaaag ggatttttga gagggattat attgatgggg agtgaagggt	420

<210> 52
 <211> 416

ES 2 606 350 T3

<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 52

tatccctctc aaatcccttc ccccaccac ctaaaataac cttaccttac gaaaaaaaaa 60
 taaccaatac caaaccaaaa aaaaacgtac tatattccat ctccaacga aactcatcca 120
 ataaataaaa ccaaatcacc gaactatcaa cctaaataaa aactaccctc ccctaactaa 180
 ctcaaaaata ccgaaaaaaaa aaaaataaaa aaaaaccta aaaatttttc cttctttcct 240
 ttctcccggt aaaaaaaaaa aattttcaaa aaaaaataa cctaaaaaaaa aaaaaaaaaa 300
 aaaccgtttt aatttccttt ttttttaacc aaaaattaa caaaaaattt aaaaaaata 360
 cccaaaattt taccgcccct ttaacaatc cacccacttt tcccacacc taaaaa 416

10

<210> 53
<211> 416
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 53

tatccctctc aaatcccttc ccccaccac ctaaaataac cttaccttac gaaaaaaaaa 60
 taaccaatac caaaccaaaa aaaaacgtac tatattccat ctccaacga aactcatcca 120
 ataaataaaa ccaaatcacc gaactatcaa cctaaataaa aactaccctc ccctaactaa 180
 ctcaaaaata ccgaaaaaaaa aaaaataaaa aaaaaactaa aaaatttttc cttctttcct 240
 ttctcccggt aaaaaaaaaa aattttcaaa aaaaaataa cctaaaaata aaaaaaaaaa 300
 aaaccgtttt aatttccttt ttttttaacc aaaaactaa caaaaaattt aaaaaaaaaa 360
 ccctaacttt taccgcccct ttaacaatc caccccttt tccccacc ctaaaa 416

15

20

<210> 54
<211> 418
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 54

gtatccctct caaatccctt cccccacca cctaaaataa ccttacctta cgaaaaaaaa 60
 ataaccaata ccaaaccaaa aaaaacgta ctatattcca tctccaacg aaactcatcc 120
 aataaataaa accaaatcac cgaactatca acctaaataa aaactaccct ccctaacta 180
 actcacaat accgaaaaaaaa aaaaaataaa aaaaaacta aaaattttt ttttttttt 240
 tttttccggt taataaaaaa aatttttaa aataaaaata acctaaaaat aaaataaaaa 300
 aaaaccgttt taatttcctt ttttttaac caaaaacta ccaaaaaatt taaaaaaat 360
 acctaaactt ttaccgccc tttaaaaaa ccaccctt tccccccac ccaaaaaa 418

25

ES 2 606 350 T3

<210> 55
 <211> 419
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 55

```

gccatcttac ccacaaccct taaccccacc cacctaaaat aaccttacct tacaaaaaaaa 60
aaataaccaa taccaaacca aaaaaaaaaa tactatatc catctcccaa caaaactcat 120
ccaataaata aaaccaaata accaaactat caacctaaat aaaaactacc ctcccctaac 180
taactcacia atcccacaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaccc taaaaatttt tttttcttt 240
cttttcccc tttaaaaaaaa aaatttttta aaaaaaaaaa aaacctaaaa aaaaaaaaaa 300
aaaaaaccaat ttaattttct ttttttttta accaaaaact tacaaaaaat tttaaaaaaaa 360
aaccccaaac ttaaccccc cttttaaaaa aacccccct ttttcccccc ccccaaaaa 419
    
```

10 <210> 56
 <211> 418
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 56

```

gccatcttac ccacaaccct aaccccaccc acctaaaata accttacctt acaaaaaaaaa 60
aataaccaat accaaaccaa aaaaaaacat actatattcc atctcccaac aaaactcatc 120
caataaataa aaccaaata ccaaactatc aacctaaata aaaactaccc tcccctaact 180
aactcaciaa tcccacaaaa aaaaaaataa aaaaaaacct aaaaattttc tttttctctc 240
ttttccccct taaaaaaaaa aaatttttaa aaaaaaaaaa aacctaaaaa aaaaaaaaaa 300
aaaaaccatt ttaattttct ttttttttaa caaaaaactt acaaaaaatt ttaaaaaaaaa 360
aacccaaact tttaccccc ttttaaaaaa aacccccct tttccccccc ccccaaaaa 418
    
```

20 <210> 57
 <211> 419
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 57

ES 2 606 350 T3

tatatectac tcaacatccc tatccccac ccacctaaaa taaccttacc ttacaaaaaa 60
 aaaataacca ataccaaacc aaaaaaaaaac atactatatt ccatctccca acaaaactca 120
 tccaataaat aaaaccaa at caccaaacta tcaacctaaa taaaaactac cctccccetaa 180
 ctaactcaca aatccccaaaa aaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaac ctaaaaattt tttctttttt 240
 tctttttccc cttaaaaaaa aaaaattttt aaaaaaaaaaaa aaaacctaaa aaaaaaaaaaaa 300
 aaaaaaacct ttttaatttc tcctttcttt aaccaaaaaac ttaccaaaaa ttttaaaaaa 360
 aatccccaaa ttttaacccc ccttttaaaa aaaccacccc tttttccccc cccccaaaa 419

5 <210> 58
 <211> 416
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 58

catccctctc taatcccttc ccccaccac ctaaaataac cttaccttac aaaaaaaaaa 60
 taaccaatac caaaccaaaa aaaaacatac tatattccat ctccaacaa aactcatcca 120
 ataaataaaa ccaaatcacc aaactatcaa cctaaataaa aactaccctc cctaactaa 180
 ctacaaaatc ccaaaaaaaaa aaaaataaaa aaaaacctaa aaaatttttc tttttttctt 240
 tttcccctta aaaaaaaaaaaa atttttaaaa aaaaatttaa cttaaaataa aaaaaaaaaaaa 300
 aaaccatttt aatttttttt ttttttaaca aaaaacttac caaaaatttt aaaaaaaaaaac 360
 cccaaacttt taccctcctt ttaaaaaacc ccccctttt tcccccccc caaaaa 416

10
 15 <210> 59
 <211> 438
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 59

ctataacaac aacaactaac acaataaac aactaactac aatcctaaca actaataaca 60
 aaaacattta tctccctcat aaaaaaaca tcccaaaccc atctcccacc caacatccat 120
 tacaattccc tatacaaaat aatctcttaa ataaaaatcc aacctctct cctctttctt 180
 ccccaccacc ttcaccctcc ttaacaaaaa acaaaaaaac atctacacct acaaccctac 240
 taaaaccctt actactcaca cttacaacaa aaataaaaa ctctaaattc ttaccttctc 300
 tcaaaaacc caaccacaac aataataaat aaaccaatc taactactac acaactaac 360
 taactaacta actacaaaaa actactcctt acttttacca aaaaacacaa actaacataa 420
 acaaaaaaaaa aaacctat 438

20 <210> 60
 <211> 442
 <212> ADN

ES 2 606 350 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 60

ctataacaac aacaactaac aacaataaac aactaactac aatcctaaca actaataaca 60
aaaacattta tctccctcat aaaaaaaciaa tcccaaaacc atctcccacc caacatccat 120
tacaattccc tatacaaaat aaatctctaa ataaaaatcc aacactctct ccctcttctt 180
ccccaccacc ttcaccctcc ttaacaaaaa aacaaaaaac atctacacct acaaccctac 240
taaaaccctt actactcaca cttacaacaa aaaataaaaa ctctaaattc ttaccttctc 300
tcaaaaaccc caacccaac aataataaat aaaaccaatc taactactac acaaactaac 360
taactaacta actacaaaaa actactcctt acttttacca aaaaacaciaa actaacataa 420
aacaaaaaaa aaacctatct tt 442

5

<210> 61

<211> 445

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

10

<400> 61

ctataacaac aacaactaac aacaataaac aactaactac aatcctaaca actaataaca 60
aaaacattta tctccctcat aaaaaaaciaa tcccaaaacc atctcccacc caacatccat 120
tacaattccc tatacaaaat aaatctctaa ataaaaatcc aacactctct ccctcttctt 180
ccccaccacc ttcaccctcc ttaacaaaaa aacaaaaaac atctacacct acaaccctac 240
taaaaccctt actactcaca cttacaacaa aaaataaaaa ctctaaattc ttaccttctc 300
tcaaaaaccc caacccaac aataataaat aaaaccaatc taactactac acaaactaac 360
taactaacta actacaaaaa actactcctt acttttacca aaaaacaciaa actaacataa 420
aacaaaaaaa aaacctatct ttct 445

15

<210> 62

<211> 437

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 62

ES 2 606 350 T3

gtataacaac aacaactaac aacaaataac aactaactac aatcctaaca actaataaca 60
 aaacattta tctccctcat aaaaaaaciaa tcccaciaacc atctcccacc caacatccat 120

 tacaattccc tatacaaaat aaatctctaa ataaaaatcc aacactctct ccctcttctt 180
 cccaccacc ttcacctcc ttaacaaaaa acaaaaaaac atctacacct acaaccctac 240
 taaaaccct actactcaca cttacaaciaa aaaataaaaa ctctaaattc ttacctctc 300
 tcaaaaacc caacccaac aataataaat aaaaccaatc taactactac acaactaac 360
 taactaacta actacaaaaa actactcctt acttttacca aaaaacaciaa actaacataa 420
 acaaaaaaaa aaccta 437

5 <210> 63
 <211> 450
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 63

tataacaaca acaactaaca acaataaca actaactacg atcctaaciaa ctaataaciaa 60
 aaacatttat ctccctcata aaaaaacgat cccaaaacca tctcccacc aacatccatt 120
 acgattccct atacaaaata aatctctaaa taaaaatcca aactctctc cctcttctc 180
 cccaccacct tcaacctct taacgaaaaa acaaaaaaca totaaccta caacctact 240
 aaaacccta ctactcacac ttacaaciaa aaataaaac tctaaattct taccttctc 300
 caaaaacccc aacccaaca ataataata aaaccaatct aactactaca caaactaact 360
 aactaactaa ctactaaaaa ctactgcacg cttttaccga aaaacaciaa ctaacataa 420
 acaaaaaaaa aacctatctt tcccacact 450

10
 15 <210> 64
 <211> 446
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 64

ES 2 606 350 T3

tataacaaca acaactaaca acaaataaca actaactacg atcctaacaa ctaataacaa 60
 aaacatttat ctccctcata aaaaaacgat cccaaaacca tctcccaccc aacatccatt 120
 acgattccct atacaaaata aatctctaaa taaaaatcca acactctctc cctcttcttc 180
 cccaccacct tcaccctcct taacgaaaaa acaaaaaaca tctacaccta caaccctact 240
 aaaacccta ctactcacac ttacaacaaa aaataaaaac tctaaattct taccttctct 300
 caaaaacccc aacccaaca ataataaata aaaccaatct aactactaca caaactaact 360
 aactaactaa ctactaaaaa ctactgcacg ctttgaccga aaaacaaaaa ctaacataaa 420
 acaaaaaaaaa aacctatctt tccctt 446

<210> 65
 <211> 448
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 65

gataacaaca acaactaaca acaaataaca actaactacg atcctaacaa ctaataacaa 60
 aaacatttat ctccctcata aaaaaacgat cccaaaacca tctcccaccc aacatccatt 120
 acgattccct atacaaaata aatctctaaa taaaaatcca acactctctc cctcttcttc 180
 cccaccacct tcaccctcct taacgaaaaa acaaaaaaca tctacaccta caaccctact 240
 aaaacccta ctactcacac ttacaacaaa aaataaaaac tctaaattct taccttctct 300
 caaaaacccc aacccaaca ataataaata aaaccaatct aactactaca caaactaact 360
 aactaactac taacaactac ttactgcttg ctccgaccaa caaacactaa cttaaaacaa 420
 aaaaaaaaaa aacctatctt tctcccaa 448

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de identificación de linfocitos T intactos y/o de memoria CD3⁺ CD4⁺, y/o CD3⁺ CD8⁺ en una muestra derivada de un mamífero que comprende células T, que comprende
- 5 a) analizar el estado de metilación de al menos una posición de CpG en un amplicón que comprende la amplificación con al menos un par de cebadores diseñados adecuadamente en base a los oligómeros de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 5, y
 b) identificar los linfocitos T CD3⁺ CD4⁺, y/o CD3⁺ CD8⁺ intactos y/o de memoria en base a dicho estado de metilación, en el que una desmetilación de al menos una posición de CpG en dicho amplicón a, al menos, el 90% en dicha muestra es indicativa de una célula linfocito T CD3⁺ CD4⁺, y/o CD3⁺ CD8⁺ intacto o de memoria.
- 10 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha al menos una posición CpG en dicha muestra está desmetilada en más del 91 % y, preferentemente, en más del 92 % y, lo más preferente, en más del 95 %.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el análisis del estado de metilación comprende un procedimiento seleccionado de digestiones enzimáticas específicas de metilación, secuenciación con bisulfito, análisis seleccionado de la metilación del promotor, la metilación de la isla de CpG, MSP, HeavyMethyl, MethylLight, Ms-SNuPE u otros procedimientos apoyándose en una detección de ADN amplificado.
- 15 4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un análisis de la metilación de al menos una posición de CpG en los genes para CD4⁺ y/o CD8, en particular CD8 beta, o en los genes para GNGT2, CRTAM, IL2RB, y ZBTB32, o FLJ00060, FLJ38379, PPP6C, CD226, ZBTB7B, y TNFAIP8, o en los genes SLA2, CHRNA3, C16orf24, LCK, FASLG, CD7, SIT1, IL32, CXCR6, UBASH3A, GRAP2, ITGB7 y TXK.
- 20 5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho procedimiento es adecuado para aplicación rutinaria, por ejemplo en un chip de ADN.
6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha identificación comprende una distinción de dicho linfocitos T de todos los tipos principales de células sanguíneas periféricas o células no sanguíneas.
- 25 7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la muestra se selecciona de un fluido corporal de mamífero, incluyendo muestras humanas de sangre, o una muestra de sangre de tejido, órgano o tipo de célula, una muestra de linfocitos sanguíneos o una fracción de los mismos.
8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además la etapa de concluir sobre el estado inmunológico de dicho mamífero en base a dichos linfocitos T como se ha identificado.
- 30 9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el mamífero padece, o es probable que padezca, enfermedades autoinmunes, rechazos de trasplantes, cáncer, y/o alergia.
10. El uso de un kit que comprende materiales para realizar el procedimiento de identificación de linfocitos T intactos y/o de memoria CD3⁺ CD4⁺, y/o CD3⁺ CD8⁺ en una muestra de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicho kit
- 35 a) un reactivo de bisulfito, y
 b) materiales para la realización de un análisis de metilación de las posiciones de CpG en un amplicón que comprende amplificación con al menos un par de cebadores adecuadamente diseñados en base a los oligómeros de acuerdo con cualquiera de las SEQ NO: 2 a 5
- para la identificación de linfocitos T intactos y/o de memoria CD3⁺ CD4⁺, y/o CD3⁺ CD8⁺ en un mamífero.
- 40

Figura 2 (Ref. Sec es la SEQ ID NO. 6)

Monocitos	-----AGCCTCTTT-ATAA-TCTCAAAAAA	24
Células NK	-----AGCCTCTTT-ATAA-TCTCAAAAAA	24
Ref. Seq AMPI405	TTATTCCACCTATTACCTTCCAAACGCCTCTTTCATAA-TCTCAAAAAA	49
Granulocitos	-----CGCCTCTTT-ATAA-TCTCAAAAAA	24
Células T mem.	-----TACCTCTTT-ATAAATCTCAAAAAA	25
CTL mem.	-----GACCTCTTT-ATAA-TCTCAAAAAA	24
CTL intactas	-----CGCCTCTTT-ATA--TCTAAAAAA--	22
	***** ** *	
Monocitos	TAATAAAACCAAATACCGTATCTCAGCCTATAATCCCAACACTTTAAAA	74
Células NK	TAATAAAACCAAATACCGTATCTCAGCCTATAATCCCAACACTTTAAAA	74
Ref. Seq AMPI405	TAATAAAACCAAATACCGTATCTCAGCCTATAATCCCAACACTTTAAAA	99
Granulocitos	TAATAAAACCAAATACCGTATCTCAGCCTATAATCCCAACACTTTAAAA	74
Células T mem.	TAATAAAACCAAATACCATATCTCACACCTATAATCCCAACACTTTAAAA	75
CTL mem.	TAATAAAACCAAATACCATATCTCACACCTATAATCCCAACACTTTAAAA	74
CTL intactas	---TATAAAACCAAATACCGTATCTCACACCTATAATCCCAACACTT-AAAA	68
	** * * * ***** ***** ***** ***** *****	
Monocitos	AACATAAAACCAAATAAATCACAAAATCAAAAATTCG-AAACCAACCTAACC	123
Células NK	AACATAAAACCAAATAAATCACAAAATCAAAAATTCG-AAACCAACCTAACC	123
Ref. Seq AMPI405	AACATAAAACCAAATAAATCACAAAATCAAAAATTCG-AAACCAACCTAACC	148
Granulocitos	AACATAAAACCAAATAAATCACAAAATCAAAAATTCG-AAACCAACCTAACC	123
Células T mem.	AACATAAAACCAAATAAATCACAAAATCAAAAATTCG-AAACCAACCTAACC	124
CTL mem.	AACATAAAACCAAATAAATCACAAAATCAAAAATTCG-AAACCAACCTAACC	123
CTL intactas	AACATAAAACCAAATAAATCACAAAATCAAAAATTCGAAACCAACCTAACC	118
	***** ***** ***** ***** *****	
Monocitos	AACAAAATAAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAATTAACCGAACTT	173
Células NK	AACAAAATAAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAATTAACCGAACTT	173
Ref. Seq AMPI405	AACAAAATAAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAATTAACCGAACTT	198
Granulocitos	AACAAAATAAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAATTAACCGAACTT	173
Células T mem.	AACAAAATAAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAATTAACCAAACTT	174
CTL mem.	AACAAAATAAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAATTAACCAAACTT	173
CTL intactas	AACAAAATAAAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAATTAACCAAACTT	168
	***** ***** ***** ***** *****	
Monocitos	ACTAACACGCACCTATAATCTCAACTACTCAAAAACTAAAACAAAAAA	223
Células NK	ACTAACACGCACCTATAATCTCAACTACTCAAAAACTAAAACAAAAAA	223
Ref. Seq AMPI405	ACTAACACGCACCTATAATCTCAACTACTCAAAAACTAAAACAAAAAA	248
Granulocitos	ACTAACACGCACCTATAATCTCAACTACTCAAAAACTAAAACAAAAAA	223
Células T mem.	ACTAACACACACCTATAATCTCAACTACTCAAAAACTAAAACAAAAAA	224
CTL mem.	ACTAACACACACCTATAATCTCAACTACTCAAAAACTAAAACAAAAAA	223
CTL intactas	ACTAACACACACCTATAATCTCAACTACTCAAAAACTAAAACAAAAAA	218
	***** ***** ***** ***** *****	
Monocitos	TCGCTTAAACCCCGAAAATAAAAATTAACAATAAACTAAAATAACGCCACT	273
Células NK	TCGCTTAAACCCCGAAAATAAAAATTAACAATAAACTAAAATAACGCCACT	273
Ref. Seq AMPI405	TCGCTTAAACCCCGAAAATAAAAATTAACAATAAACTAAAATAACGCCACT	298
Granulocitos	TCGCTTAAACCCCGAAAATAAAAATTAACAATAAACTAAAATAACGCCACT	273
Células T mem.	TCACTTAAACCCCAAAAATAAAAATTAACAATAAACTAAAATAACACCCT	274
CTL mem.	TCACTTAAACCCCAAAAATAAAAATTAACAATAAACTAAAATAACACCCT	273
CTL intactas	TCACTTAAACCCCAAAAATAAAAATTAACAATAAACTAAAATAACACCCT	268
	** ***** ***** ***** *****	
Monocitos	ACACTCCAACCTAAACAACAAAATAAAAATCTATCTCAAAAAA	323
Células NK	ACACTCCAACCTAAACAACAAAATAAAAATCTATCTCAAAAAA	323
Ref. Seq AMPI405	ACACTCCAACCTAAACAACAAAATAAAAATCTATCTCAAAAAA	348
Granulocitos	ACACTCCAACCTAAACAACAAAATAAAAATCTATCTCAAAAAA	323
Células T mem.	ACACTCCAACCTAAACAACAAAATAAAAATCTATCTCAAAAAA	324
CTL mem.	ACACTCCAACCTAAACAACAAAATAAAAATCTATCTCAAAAAA	323

Figura 3 (Ref. Seq. es la SEQ ID N.7, inversa)

Granulocitos	-----CTGATTGTTA---TAGGGACGTTA--A	22
Células NK	-----ATGATTGTTAA--TAGGGACGTTA--A	23
Células T mem.	-----CTATTTGATGGGAGAAGTGAGGT-GTTAATA	30
CTL intactas	-----CTATTTGATGGGAGAAGTGAGGTTGTTAATA	31
CTL mem.	-----CATTGATGGGAAGTAGAGGATTGATA--A	27
Células T intactas	-----ATTGGTATGTGTTAAGTATGGGATGTGTA--A	30
Monocitos	-----CTG-ATTGTTAA--TAGGGACGTTA--A	23
Ampl1406 Ref-Seq	TTTAGGTTGTGTGTAATGTGGTTGTATTGTTAA--TAGGGACGTTA--A	46
	* * ** *	
Granulocitos	AGTTTAGGTTATTTTTTTTATATTTTTTGTAGTTTTTTGTTTAGAGATA	72
Células NK	AGTTTAGGTTATTTTTTTTATATTTTTTGTAGTTTTTTGTTTAGAGATA	73
Células T mem.	AGTTTAGGTTATTTTTTTTATATTTTTTGTAGTTTTTTGTTTAGAGATA	80
CTL intactas	AGTTTAGGTTATTTTTTTTATATTTTTTGTAGTTTTTTGTTTAGAGATA	81
CTL mem.	AGTTTAGGTTATTTTTTTTATATTTTTTGTAGTTTTTTGTTTAGAGATA	77
Células T intactas	AGTTTAGGTTATTTTTTTTATATTTTTTGTAGTTTTTTGTTTAGAGATA	80
Monocitos	AGTTTAGGTTATTTTTTTTATATTTTTTGTAGTTTTTTGTTTAGAGATA	73
Ampl1406 Ref-Seq	AGTTTAGGTTATTTTTTTTATATTTTTTGTAGTTTTTTGTTTAGAGATA	96

Granulocitos	GAGTAATTTATATCGTTTTTTTTTATTTTTATTTTTAGTTTATTTTTATT	122
Células NK	GAGTAATTTATATCGTTTTTTTTTATTTTTATTTTTAGTTTATTTTTATT	123
Células T mem.	GAGTAATTTATATCGTTTTTTTTTATTTTTATTTTTAGTTTATTTTTATT	130
CTL intactas	GAGTAATTTATATCGTTTTTTTTTATTTTTATTTTTAGTTTATTTTTATT	131
CTL mem.	GAGTAATTTATATCGTTTTTTTTTATTTTTATTTTTAGTTTATTTTTATT	127
Células T intactas	GAGTAATTTATATCGTTTTTTTTTATTTTTATTTTTAGTTTATTTTTATT	130
Monocitos	GAGTAATTTATATCGTTTTTTTTTATTTTTATTTTTAGTTTATTTTTATT	123
Ampl1406 Ref-Seq	GAGTAATTTATATCGTTTTTTTTTATTTTTATTTTTAGTTTATTTTTATT	146

Granulocitos	TTGAAAATTTTTTATTATTAACGGTAGAAAGTAGAGAAGTAGATATTTTT	172
Células NK	TTGAAAATTTTTTATTATTAACGGTAGAAAGTAGAGAAGTAGATATTTTT	173
Células T mem.	TTGAAAATTTTTTATTATTAACGGTAGAAAGTAGAGAAGTAGATATTTTT	180
CTL intactas	TTGAAAATTTTTTATTATTAACGGTAGAAAGTAGAGAAGTAGATATTTTT	181
CTL mem.	TTGAAAATTTTTTATTATTAACGGTAGAAAGTAGAGAAGTAGATATTTTT	177
Células T intactas	TTGAAAATTTTTTATTATTAACGGTAGAAAGTAGAGAAGTAGATATTTTT	180
Monocitos	TTGAAAATTTTTTATTATTAACGGTAGAAAGTAGAGAAGTAGATATTTTT	173
Ampl1406 Ref-Seq	TTGAAAATTTTTTATTATTAACGGTAGAAAGTAGAGAAGTAGATATTTTT	196

Granulocitos	TAGTTTTTTTTTTATTTTTTTTTTTCCGGTTTTGGGATTAATTAAGGGG	222
Células NK	TAGTTTTTTTTTTATTTTTTTTTTTCCGGTTTTGGGATTTATTTAGGGG	223
Células T mem.	TAGTTTTTTTTTTATTTTTTTTTTTCCGGTTTTGGGATTTATTTAGGGG	230
CTL intactas	TAGTTTTTTTTTTATTTTTTTTTTTCCGGTTTTGGGATTTATTTAGGGG	231
CTL mem.	TAGTTTTTTTTTTATTTTTTTTTTTCCGGTTTTGGGATTTATTTAGGGG	227
Células T intactas	TAGTTTTTTTTTTATTTTTTTTTTTCCGGTTTTGGGATTTATTTAGGGG	230
Monocitos	TAGTTTTTTTTTTATTTTTTTTTTTCCGGTTTTGGGATTTATTTAGGGG	223
Ampl1406 Ref-Seq	TAGTTTTTTTTTTATTTTTTTTTTTCCGGTTTTGGGATTTATTTAGGGG	246
	***** ** *** * * * * *	
Granulocitos	GGGGTATTTTTTTTTTAGGTTGAAATTCCGGGGATTGGGTTTTATTTATG	272
Células NK	GGGGTGTTTTTTTTTTGGGTTGATAGTTCGGGGATTGGTTTTATTTATG	273
Células T mem.	GGGGTGTTTTTTTTTTGGGTTGATATTTGGGGATTGGGTTTTTTAATG	280
CTL intactas	GGGGAATTTTTTTTTTAGGTTGAAATTCCGGGGATTGGGTTTTATTTT	281
CTL mem.	GGGGAATTTTTTTTTTAGGTTGAAATTCCGGGGATTGGGTTTTATTTATG	277
Células T intactas	GGGGAATTTTTTTTTAAGGTGGAAGTTGGGGATTGGGTTTTATTTATG	280
Monocitos	AGGGTAGTTTTTTATTTAGGTTGATAGTTCGGTGATTTGGTTTAAATTTATT	273
Ampl1406 Ref-Seq	AGGGTAGTTTTTTATTTAGGTTGATAGTTCGGTGATTTGGTTTTATTTATT	296
	*** ***** ** *** * * * * *	

ES 2 606 350 T3

Granulocitos	GGAGAATTTCTTGGGG-AAAGGAAAAAAAAAAC--TTTTTTTTTGGGTT	319
Células NK	GGAGGATTTCCGTGGGG-AAAGGAAAAAAAAAAC--TTTTTTTTTGGGTT	320
Células T mem.	GGAGGATTTTTGTGGGG-AAAGGAAATAAAATTT--TTTTTTTTTGGGTT	327
CTL intactas	GGAGGATTTTTGTGGGG-AAAGGAAAAAAAAATTT--TTTTTTTTTGGGTT	328
CTL mem.	GGAGAATTTTTGTGGGG-AAAGGAAATAAAATTT--TTTTTTTTTGGGTT	324
Células T intactas	GGAGGATTTTTGTGGGG-AAAGGAAAAAAAAATTT--TTTTTTTTTGGGTT	327
Monocitos	GAATGAGTTTCGTTGGGGAGATGAAATATAGTACGGTTTTTTTTTGGTTT	323
Ampl1406 Ref-Seq	GGATGAGTTTCGTTGGG-AGATGGAATATAGTACG-TTTTTTTTTGGTTT	344
	* * * ** * *** * * * ** * * ***** **	
Granulocitos	GGGTTTGGGTTATTTTTTTTCCGAAGGG---AAAGGTTTTTTAAGGGGGG	366
Células NK	GGGTTTGGGTTATTTTTTTTCCGAAGGG---AAAGGTTTTTTAAGGGGGG	367
Células T mem.	G-----	328
CTL intactas	GGGTTTGGGTTATTTTTTTTGGGAAGGG---AAGGGTTTTTTGGGGGGG	375
CTL mem.	GGGTTTGGGTTTTTTTTTTTTTGGGAGGG---AAGGGTTTTTTGGGGGGG	371
Células T intactas	GGGTTTGGGTTTTTTTTTTTTTGGGAAGGG---AAGGGTTTTTTGGGGGGG	374
Monocitos	GGGTATGGGTATTTTTTTTTTCGGAAAGGGTAAGGGTATTTTAGGTGGGG	373
Ampl1406 Ref-Seq	GGTATGGGTATTTTTTTTTTCGTAAGGT---AAGGTTATTTTAGGTGGGT	391
	*	
Granulocitos	--GGGGAAAGGGTTTTG-----	382
Células NK	--GGGGAAAGGGTTTTAAAGGAAA-----	391
Células T mem.	-----	
CTL intactas	--GGGGAAAGGGTT-----	388
CTL mem.	--GGGGGAGGGGTTAAAGGAATTTTTTGGG-----	401
Células T intactas	--GGGGAAAGGGTT-----	387
Monocitos	TGGGGAAAGGGATTTTGGAGAGGGATTATATTGATGGGGAGTGAAGGTT	423
Ampl1406 Ref-Seq	--GGGGAAAGGGATTT--GAGAGGGATATTATTGATGGG-AGTGAGGTTT	436

Figura 4 (Ref. Seq. es la SEQ ID N.7)

Monocitos	-----TATCCCTCTCA--AATCCCTTCCCCCA	25
Células NK	-----TATCCCTCTCA--AATCCCTTCCCCCA	25
AMP1406 Ref-Seq	ATAAACCTCACTCCCATCAATAATATCCCTCTCA--AATCCCTTCCCCCA	48
Granulocitos	-----GTATCCCTCTCA--AATCCCTTCCCCCA	26
Células T mem.	-----GCCATCTTACCCA-CAACCCTTAACCCCA	28
CTL intactas	-----GCCATCTTACCCA-CAACCCT-AACCCCA	27
CTL mem	-----TATATCCTACTCAACATCCCTATCCCCCA	29
Células T intactas	-----CATCCCTCTCT--AATCCCTTCCCCCA	25
	*** * * * * *	
Monocitos	CCCACCTAAAATAACCTTACCTTACGAAAAAAAAAATAACCAATACCAAAC	75
Células NK	CCCACCTAAAATAACCTTACCTTACGAAAAAAAAAATAACCAATACCAAAC	75
AMP1406 Ref-Seq	CCCACCTAAAATAACCTTACCTTACGAAAAAAAAAATAACCAATACCAAAC	98
Granulocitos	CCCACCTAAAATAACCTTACCTTACGAAAAAAAAAATAACCAATACCAAAC	76
Células T mem.	CCCACCTAAAATAACCTTACCTTACAAAAAAAAAATAACCAATACCAAAC	78
CTL intactas	CCCACCTAAAATAACCTTACCTTACAAAAAAAAAATAACCAATACCAAAC	77
CTL mem	CCCACCTAAAATAACCTTACCTTACAAAAAAAAAATAACCAATACCAAAC	79
Células T intactas	CCCACCTAAAATAACCTTACCTTACAAAAAAAAAATAACCAATACCAAAC	75

Monocitos	CAAAAAAAAAACGTACTATATTCATCTCCCAACGAAACTCATCCAATAAA	125
Células NK	CAAAAAAAAAACGTACTATATTCATCTCCCAACGAAACTCATCCAATAAA	125
AMP1406 Ref-Seq	CAAAAAAAAAACGTACTATATTCATCTCCCAACGAAACTCATCCAATAAA	148
Granulocitos	CAAAAAAAAAACGTACTATATTCATCTCCCAACGAAACTCATCCAATAAA	126
Células T mem.	CAAAAAAAAAACATACTATATTCATCTCCCAACAAAACACTCATCCAATAAA	128
CTL intactas	CAAAAAAAAAACATACTATATTCATCTCCCAACAAAACACTCATCCAATAAA	127
CTL mem	CAAAAAAAAAACATACTATATTCATCTCCCAACAAAACACTCATCCAATAAA	129
Células T intactas	CAAAAAAAAAACATACTATATTCATCTCCCAACAAAACACTCATCCAATAAA	125

Monocitos	TAAAACCAAATCACCGAACTATCAACCTAAATAAAAACTACCCTCCCCTA	175
Células NK	TAAAACCAAATCACCGAACTATCAACCTAAATAAAAACTACCCTCCCCTA	175
AMP1406 Ref-Seq	TAAAACCAAATCACCGAACTATCAACCTAAATAAAAACTACCCTCCCCTA	198
Granulocitos	TAAAACCAAATCACCGAACTATCAACCTAAATAAAAACTACCCTCCCCTA	176
Células T mem.	TAAAACCAAATCACCGAACTATCAACCTAAATAAAAACTACCCTCCCCTA	178
CTL intactas	TAAAACCAAATCACCGAACTATCAACCTAAATAAAAACTACCCTCCCCTA	177
CTL mem	TAAAACCAAATCACCGAACTATCAACCTAAATAAAAACTACCCTCCCCTA	179
Células T intactas	TAAAACCAAATCACCGAACTATCAACCTAAATAAAAACTACCCTCCCCTA	175

Monocitos	ACTAACTCACAAATACCGAAAAAAAAAAAAATAAAAAAACCTAAAAAAT	225
Células NK	ACTAACTCACAAATACCGAAAAAAAAAAAAATAAAAAAACCTAAAAAAT	225
AMP1406 Ref-Seq	ACTAACTCACAAATACCGAAAAAAAAAAAAATAAAAAAACCTAAAAAAT	248
Granulocitos	ACTAACTCACAAATACCGAAAAAAAAAAAAATAAAAAAACCTAAAAAAT	226
Células T mem.	ACTAACTCACAAATCCCAAAAAAAAAAAAAATAAAAAAACCTAAAAAAT	228
CTL intactas	ACTAACTCACAAATCCCAAAAAAAAAAAAAATAAAAAAACCTAAAAAAT	227
CTL mem	ACTAACTCACAAATCCCAAAAAAAAAAAAAATAAAAAAACCTAAAAAAT	229
Células T intactas	ACTAACTCACAAATCCCAAAAAAAAAAAAAATAAAAAAACCTAAAAAAT	225

Monocitos	TTTTCCTTCTTTCTTTCTCCCGTAAAAAAAAAAAAATTTTCAAAAAAA	275
Células NK	TTTTCCTTCTTTCTTTCTCCCGTAAAAAAAAAAAAATTTTCAAAAAAA	275
AMP1406 Ref-Seq	ATCTACTTCTCTACTTTCTACCGTAAATAAAAAATTTTCAAAAATAAA	298
Granulocitos	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCCCGTAAATAAAAAATTTTCAAAAATAAA	276
Células T mem.	TTTTTTTTTCTTTCTTTTCCCCCTTAAAAAAAAAAAAATTTTCAAAAAAA	278
CTL intactas	TTCTCTTTCTCTTTTCCCCCTTAAAAAAAAAAAAATTTTCAAAAAAA	277
CTL mem	TTTTCTTTTTTCTTTTCCCCCTTAAAAAAAAAAAAATTTTCAAAAAAA	279
Células T intactas	TTTTCTTTTTTCTTTTCCCCCTTAAAAAAAAAAAAATTTTCAAAAAAA	275
	* * * * * *	

ES 2 606 350 T3

Monocitos	AATAACCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAACCGTTTAAATTCCTTTTTTTT	325
Células NK	AATAACCTAAAAATAAAAAAAAAAAAAACCGTTTAAATTCCTTTTTTTT	325
AMP1406 Ref-Seq	AATAAACTAAAAATAAAAAAAGATATAAAATTAATTCCTATCTC	348
Granulocitos	AATAACCTAAAAATAAAAAAACCGTTTAAATTCCTTTTTTTT	326
Células T mem.	AAAAACCTAAAAAAAAAAAAAAAAAACCATTTAATTCCTTTTTTTT	328
CTL intactas	AAAAACCTAAAAAAAAAAAAAAAAAACCATTTAATTCCTTTTTTTT	327
CTL mem	AAAAACCTAAAAAAAAAAAAAAAAAACCTTTTAAATTCCTTTCTT	329
Células T intactas	ATTAACCTAAAAATAAAAAAACCATTTAATTTTTTTTTTTTTT	325
	* ** ***** ** * * * * *	
Monocitos	TAACCAAAAAATTAACAAAAATTTAAAAAAATACCCAAAATTTTACCG	375
Células NK	TAACCAAAAACTTAACAAAAATTTAAAAAAACCCTAACCTTTTACCG	375
AMP1406 Ref-Seq	TAAACAAAAACTTAACAAAAATATAAAAAAATAACCTAAACTTTAACG	398
Granulocitos	TAACCAAAAACTTACCAAAAAATTTAAAAAAATACCCTAACCTTTACCG	376
Células T mem.	TAACCAAAAACTTACAAAAATTTAAAAAAATACCCAAACTTTAACG	377
CTL intactas	TAACCAAAAACTTACAAAAATTTAAAAAAATACCCAAACTTTTACG	376
CTL mem	TAACCAAAAACTTACCAAAAAATTTAAAAAAATACCCAAACTTTAACG	378
Células T intactas	TAACCAAAAACTTACCAAAAAATTTAAAAAAATACCCAAACTTTTACG	374
	*** ***** ** ***** * ***** ** ** *** *	
Monocitos	CCCCTTTAAACAATCCACCCACTTTTCCCCACACCTAAAAA-	416
Células NK	CCCCTTTAAACAATCCACCCCTTTTCCCCACCCCTAAAAA-	416
AMP1406 Ref-Seq	TCCCTATTAACAATACAACCACATTTACACACAACCTAAA--	438
Granulocitos	CCCCTTTAAAAAAACCCACCCCTTTTCCCCACCCCAAAAA	418
Células T mem.	CCCCTTTAAAAAAACCCACCCCTTTTCCCCACCCCAAAAA	419
CTL intactas	CCCCTTTAAAAAAACCCACCCCTTTTCCCCACCCCAAAAA	418
CTL mem	CCCCTTTAAAAAAACCCACCCCTTTTCCCCACCCCAAAAA-	419
Células T intactas	CCCCTTTAAAAAAACCCACCCCTTTTCCCCACCCCAAAAA	416
	**** * ** * * * * * * * * * * * * * * * * * * *	

Figura 5 (Ref. Seq. es la SEQ ID N. 8)

Células Th intactas	-----CTATAACAACAACAACCTAACAACAAATAA	29
Células Th mem.	-----CTATAACAACAACAACCTAACAACAAATAA	29
CTL mem.	-----CTATAACAACAACAACCTAACAACAAATAA	29
CTL intactas	-----GTATAACAACAACAACCTAACAACAAATAA	29
AMP1408 Ref-Seq	AATCCCTCCTAAATTCATTACCTACAACAACAACAACCTAACAACAAATAA	50
Granulocitos	-----TATAACAACAACAACCTAACAACAAATAA	28
Monocitos	-----TATAACAACAACAACCTAACAACAAATAA	28
Células NK	-----GATAACAACAACAACCTAACAACAAATAA	28
	* * * * * *	
Células Th intactas	CAACTAACTCAATCCTAACAACCTAATAACAAAAACATTTATCTCCCTCA	79
Células Th mem.	CAACTAACTCAATCCTAACAACCTAATAACAAAAACATTTATCTCCCTCA	79
CTL mem.	CAACTAACTCAATCCTAACAACCTAATAACAAAAACATTTATCTCCCTCA	79
CTL intactas	CAACTAACTCAATCCTAACAACCTAATAACAAAAACATTTATCTCCCTCA	79
AMP1408 Ref-Seq	CAACTAACTACGATCCTAACAACCTAATAACAAAAACATTTATCTCCCTCA	100
Granulocitos	CAACTAACTACGATCCTAACAACCTAATAACAAAAACATTTATCTCCCTCA	78
Monocitos	CAACTAACTACGATCCTAACAACCTAATAACAAAAACATTTATCTCCCTCA	78
Células NK	CAACTAACTACGATCCTAACAACCTAATAACAAAAACATTTATCTCCCTCA	78
	* * * * * *	
Células Th intactas	TAAAAAAACAATCCCAAACCATCTCCCACCCAACATCCATTACAATTC	129
Células Th mem.	TAAAAAAACAATCCCAAACCATCTCCCACCCAACATCCATTACAATTC	129
CTL mem.	TAAAAAAACAATCCCAAACCATCTCCCACCCAACATCCATTACAATTC	129
CTL intactas	TAAAAAAACAATCCCAAACCATCTCCCACCCAACATCCATTACAATTC	129
AMP1408 Ref-Seq	TAAAAAAACGATCCCAAACCATCTCCCACCCAACATCCATTACGATTC	150
Granulocitos	TAAAAAAACGATCCCAAACCATCTCCCACCCAACATCCATTACGATTC	128
Monocitos	TAAAAAAACGATCCCAAACCATCTCCCACCCAACATCCATTACGATTC	128
Células NK	TAAAAAAACGATCCCAAACCATCTCCCACCCAACATCCATTACGATTC	128
	* * * * * *	
Células Th intactas	CTATACAAAATAAATCTCTAAATAAAAAATCCAACACTCTCTCCCTCTTCT	179
Células Th mem.	CTATACAAAATAAATCTCTAAATAAAAAATCCAACACTCTCTCCCTCTTCT	179
CTL mem.	CTATACAAAATAAATCTCTAAATAAAAAATCCAACACTCTCTCCCTCTTCT	179
CTL intactas	CTATACAAAATAAATCTCTAAATAAAAAATCCAACACTCTCTCCCTCTTCT	179
AMP1408 Ref-Seq	CTATACAAAATAAATCTCTAAATAAAAAATCCAACACTCTCTCCCTCTTCT	200
Granulocitos	CTATACAAAATAAATCTCTAAATAAAAAATCCAACACTCTCTCCCTCTTCT	178
Monocitos	CTATACAAAATAAATCTCTAAATAAAAAATCCAACACTCTCTCCCTCTTCT	178
Células NK	CTATACAAAATAAATCTCTAAATAAAAAATCCAACACTCTCTCCCTCTTCT	178
	* * * * * *	
Células Th intactas	TCCCCACCACCTTCACCCTCCTTAACAAAAAAACAAAAACATCTACACC	229
Células Th mem.	TCCCCACCACCTTCACCCTCCTTAACAAAAAAACAAAAACATCTACACC	229
CTL mem.	TCCCCACCACCTTCACCCTCCTTAACAAAAAAACAAAAACATCTACACC	229
CTL intactas	TCCCCACCACCTTCACCCTCCTTAACAAAAAAACAAAAACATCTACACC	229
AMP1408 Ref-Seq	TCCCCACCACCTTCACCCTCCTTAACGAAAAAAACAAAAACATCTACACC	250
Granulocitos	TCCCCACCACCTTCACCCTCCTTAACGAAAAAAACAAAAACATCTACACC	228
Monocitos	TCCCCACCACCTTCACCCTCCTTAACGAAAAAAACAAAAACATCTACACC	228
Células NK	TCCCCACCACCTTCACCCTCCTTAACGAAAAAAACAAAAACATCTACACC	228
	* * * * * *	
Células Th intactas	TACAACCCCTACTAAAACCCCTACTACTCACACTTACAACAAAAATAAAA	279
Células Th mem.	TACAACCCCTACTAAAACCCCTACTACTCACACTTACAACAAAAATAAAA	279
CTL mem.	TACAACCCCTACTAAAACCCCTACTACTCACACTTACAACAAAAATAAAA	279
CTL intactas	TACAACCCCTACTAAAACCCCTACTACTCACACTTACAACAAAAATAAAA	279
AMP1408 Ref-Seq	TACAACCCCTACTAAAACCCCTACTACTCACACTTACAACAAAAATAAAA	300
Granulocitos	TACAACCCCTACTAAAACCCCTACTACTCACACTTACAACAAAAATAAAA	278
Monocitos	TACAACCCCTACTAAAACCCCTACTACTCACACTTACAACAAAAATAAAA	278
Células NK	TACAACCCCTACTAAAACCCCTACTACTCACACTTACAACAAAAATAAAA	278
	* * * * * *	

Figura 6 (SEQ ID No. 1)

AGATGACATCTATTGAAAATATCCCTGTCTCAGCCAGGTGCAGTGGCTCATGCCTCTAATCCAGCACTTTTGGGA
GGCTGAGTGAGTGGATCATTGAGGTCAAGAGTTCGAGACCAGCTGGCCAACATGATGAAACCTGTCTCTACT
AAAAATACAAAAATAGCTGAACTTGGTGACACATGCTTGCAATCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAA
TCACTTGACTCCAGGAGACAGAGGTTGCAGTAAGCCAAGATCATGCCACAGCACTCCAGCCTGAGCAACAGAGCA
AGACTCCATCTCAAAAAAATCCCTGTCTCAAACCTCTGCTTTCCAGGTAGATGGAGCGGGATAATGTG
CTTTAATGGTGAAGGGTTTCTGATCCCATTTATCATGCAGAAGGCAGGAGCAAGCCAGAGCAAGTCCCTGGCG
AAAGGAAGCTAAAATGGTGCCTTTGATACAGGGGAAAGGGATACGAAAGGGGCTTAGGTGAGACCTCCTTACAGC
TAGTGGCACCTGGTCAGCAGGGCCGTAGAGTTGAGGCCATCCCTTAGCAGCAGTGGGACTTTGTACACACACC
CTCTGAGTCTTGGTGAGAACTAGTCCCAGGGCCCTTGTGTCTCTGCCACTCCCATTCATGACATCATGGAAA
CTTCTGTGGCGCTGGGCTCCTGAACACAGCAGCCTGCCCTCGGCTGGATGAGGCAGCCAAAACCTAAAAGGGTT
GTGATAGGGACTGGAGTCAACAAGTAGCTGTGGGAAAGTGGTGGCGCAGACCCTTACCCAGGGAGCCCTGTGGG
CTAGAAAACCCAGACAGCCAGGATGTGGCGAGAGACTGCCAACACACTGTGTGTGAGGCAGGGAAGGAAGG
AGATGAAGGAAGAAACAGGTAGGTAGGAGGGCGAGATCCCAAGCAAGTCAAGACAACCTCCACGCTTGGCCAGG
AGCCTTAAGAAGCCAGGCACCTGCTGAGTGAAGAGGATATATTTATGGCTGAGCAAGAAGGGAAGGTACAGT
TGGTAATGGCTGCTCTAGAAAGCCAGCTCTCAGGTTCACTTGTTCGAGCCAGTTTCTCCAGGTTGGCTGT
ACTGAGCATCATCTCGATCTCGAGGGGCTAAGAGAGGAGAAGAGAAAACGGTCAAGGAGGCAGGGTTAGAATCT
TCAAGGAAGGGCCCGCAGCAGGCCCTGACGATGAGAGCTCCTGCCTGACCTCTCCAGTACACCCAGCAATGAACT
CCCCAGTAGGACCTTCCCACGTGCAAAACAGCATTCAAGTGTGAGCCTCTCTATCCCCACTTACCTCCCTTCAAT
CCTGCCTCCTTCCCTCAACGCTCACCTGATAGACCTGGTCACTCCTCAACAGAGCTTGTGTGTGGCAGCTAGA
AGAACCAGAGAGAGACATCAATGGCCTAGCAGATGGGACTGTGAGATCCACCCTCCCACACCTCAGAAGTCTGC
ATGAGTGATATGAACACACAAGTCTTTCAACAGTCAAAGTCTTAGGAGTCTTTAGGAGATTGCAAGAGTAACCT
CCAGCTGAGACTAAACCTACCACAGCCCATTCCTTAGCTGGTGCATAAGCTCACTGGTACACACACACACACA
CACACACACACACACAACACACTCTCATGCTCTGCTCTTCCACTAACCCCCAGACAGCCTTCCAGTCTCATG
TCCAGCAAAGCAGAAAGACTCCCAAAGCAAGGAGCAGAGTGGCAATGACATCAGTGACAATGATGCCAGCCAGGTT
GGCTGGATCCAGCTCCACACAGCTCTGGCACACTGTGGGGAAAGGGAGGAGAGAGGTTGAGAGCCTTTAA
GATCAGGGAACCATCCTCTGCCTCTAGGGCAACCTTAGATCTCTTATGCCAAAACCAAACCTCAATAAGACC
CTGGGAGAAAGGCTGGTGTGGGCTTGGCACACCTTACTCCACCCTGCATCCTAAGGAATCCCTGGGAAGGCC
AAGAAGTAATCTCAGCTTTTGGGACCTTGAACAAGGTGGTGGGCCAAACCTCTCACCCAAACCAAGGCTGCAGTAA
CATGACCCTACTGCTCTGTCTTGTGAGTAAAGTCTCTCTCCACTTGAAGGTCCCAAATCTGGCTGTAC
CATTACAATAGTGACCTCACTTTGTTTAGAGAACAGATGGGTTACCATATCCCTCTCTAGCCAGAAAGTCTCA
CATCCAGAAGCCCTATCCATTCCAACCCAAAGGGTTCAGGAAGCACGTACTTCGATAATGAACCTGACAGTAGA
TTCTTTGTCCTTGTATATATCTGTCCCATTACACCTATATATTCCTCGTGGGTCCAGGATGCGTTTCCCAGGTC
CAGTCTTGAATGCTGAGAGCAGTGTCCACCGTTCCTTACCCTAGTGTGATGCTGGTATTGCAATTCACAAA
CACTCTGTCTCAAGTTCCCTATAGGTATCTTGAAGGGGCTCACTAAAGGGGAAAAAATATCAGATTGGAGAC
AGCTTTTATGATGACCAAGCCCTTTGTTCTGCGAAGCTCATACTAACAGAGACCATTTTCTGGTCCAGGA
CAGTTTATGGCTTCCATCAAGAGAGACAGAAGTCAAGAAAAGCCCTCAGAAAAGTTCCCCACCAACTGCAGGG
GTCAAGGGGACATGAGGATGCCATTCAAGCAGAGGACAGGTCCTGGGGCCTTGGTGCAAAAGAGGACCCCTCAG
AGCAGATTGACCAAGCACCTTCTGGAAATGAATCCAGACCACTGATGAGGAGTAGGGGGAGCAGCGGACCACT
GAAGCACCTGGAAGATGTGGAAAGACAGAAGAACATTCCTCGATTGGAATGTCTGCATTTTTTCTTCAAGGAAA
CATCTAATTCCACTTCCCAGCCATCTACAACACTCCCACTCAGCTTCTTATCCTCATCCTTCTCATTGCCCT
GCTCCATTGACAACCAAGAAAGCGGGGCTCTCAACACTGAAGCCTTTCCAGGGCCAGGGATGGCTGTGGGTGGA
GACCAGCTGGTTTACCAGCCCTGAATTATCAGCCAAGTGGTCCAGAACGGGACCAGGGCAAAATCCCATGTACAG
TTTTCCACCCTTGGTTAGAAGGAGGAGAACAGGAAAAAATTTATTGAATCCATCCCTAGAGCTCCTCACAAAGT
CAAGTCTTGTGGGAGACTTTTAGGGCTGGAGGTGAGTGCAGCAACATCCAGATGCAGTGAAGTCCCTCTGACAGC
CTGAGCACATCTCCACAGGCCACAGAGGCACTACAGTCTATGCCTCCAAACACAGGGAAAAGTGGAGGCTACATT
CATTCACTCTGGGCTTACACTAAGTCCCAAATTTGGATACAGAGCATCTTCTAGAAAACCTGAAACAGCTGT
TGCTCACACTTCTGAAGCAGGTTGGAAGTATATGCATGTATCCTCAGGGAGACACATGCACATCAATGCTTCAC
GTCTTACAGTCCGCTCCTCTTCAAGGATCTGTCTCAGTGGAAATCCTGAGTGCCCTAGTGCACCAACTATTAG
GTGACCATTGGACCCAGTTGCTTAGTGTGAAGGGGTTCTCGGACATGGGACTTTCCATTTAAAACCTGAAAT
TGGCAAACCTGAGATGAGTTAAAATCCTACCATGTAACAACCCCTCAAATCTTCCCTCCGTCCTCAACCTAAA
GTTAACTTCTCTTAAAGCATTACATAAGTGTAGGACATGCCTCCAGGGATGACATAATCATGGCCAAACAAAC
AAGAGTCTGATCCAGAGGCCATCAGGCCATAAAGGAGTAGTGCAGGAAGCTGTGCTCCCATGGCCAGTCCCAG
ATTCAGGTACATACGTAAGTATTTTCTGCAGATCTCTGGCCTAAGGCCTTCTGAGAGACATTCTAGGCCCA
CATGCACCCATGGCTGGAGTCAAGCAAGCCAGGCTGTTCAGACTCTATGCTACATCCTGCCCCGCCC
TCCTGACACCCCTGGGGTGCCTGGTGAAGTGAAGCTAGCACCGAGAAGCACTTTTTTTTTTTTGTGAGATAAGGT
CTCACAGGTTGCCTAGGTTGGAGGGCAGTGGCATGATCACAGCTCACTGAAGCCTTGAATCCCGGGCTCAAGT
ACCTCTGCCTCAGCCTCTCAAATAGCTGGGACTACAGTTGTGCACCACCATGCCTGGCTAATTTCTTTGTTTT
TTGTAAGATAGAGTCTCATCATGTGTCTCAGACTGGTCTCAAACCTCCTGGCCTCAAAGGATCCTCCCCTCGG
CCTCCAAAGCTGGGATTAAGTGTGAGCCAGCTGGCCTGGCAAGAAAACACTTTCAAGTGGGCTCACTCCC
ATCAGTAATGTCCCTCTCAGTCCCTTCCCCACCCACTGGAGTAGCCTTACCTTGGCAGAGAAGGGTAGCCAG

TACCAGGCCAGAGAGAAACCGTGTATGTTCCATCTCCCAGCGGAACTCATCCAGTAGATAAAAGCCAGGTCACCGA
ACTATCAGCCTGGGTGAGAGCTGCCCTCCCCCTAGCTGACTCACAGGTACCGGAAAGAGGAGAGTGGGGGAGGAAAC
TAGAAGATGTCTGCTTCTCTGCTTCTGCGCTTGATGGTGGGAAATTTTCAGAGTGGGGGTGGGCTAGGGGTAGG
GTAGGAAGGAAGCGGTGTAAATTGCTCTATCTCTGAGCAGGGAGCTGGCAGAGAATATGGAAAAGGTGGCCTGAA
CTTTAGCGTCCCTATTGACAATGCAACCACATTTACACACAACCTAAACACTGCCACATCTCGAAGCCCCCTGAG
AGAAGCCGTGCGCCCCATAGCGCAAGCCGTAGCAGCTAGATTTCTCATGGAGGCTGATCTTCTCAGGACCCTTC
ACTAGGCAGCCAGGGACACCAGATCTAGCAGCTCTTGTGCTGAGTGGGAGGTTGGGCTTTAGAGACCCCAGCCAGAG
ATTTGAATCCTGGGTCCAATACTGCCTACCTGTGGGGCCTGGGCCAGCCATAAAATTTTCAGAGTCTTATTTCCA
TTAGTACCATTATTAGGATTCAAACAAGATATTTGCATGGTGCCACGCATCATATGTGCTCATTAAAGGGGTAG
TTATTAATAATAATAAATGACTGACAGGCAATATTGAGCCTCCCGGTGAGACAAATGGACCTTTTTCCCTGT
GGCCTACGAGGATCTGAAACTCTTACCGTGTGCTGAGTGTGACTGTCACTTACCTGGGGACAGAGTCATGCCTGT
CTTGCTACTGCTGTATCTGTGCCTGGCACATAACGGGAGCTCTGCACATTTTTGTGGCTCACTGACTGACTG
GCTGAGGGAGATAGGGGCTGAGATCCTGGACATTCAGTCCGGGCTCTGGCCCCGAAAATGTGCTGGCCTGTCC
TCGGAAATGTTCCACCTATTGCCTTCCAGGCGCCTCTTTTCATGATCTCAAAAAGAATAGTGAAAACAGGTGCCGTG
TCTCACGCTGTAAATCCCAACACTTTGGGAGGCTGAGCAGGTGGATCACAAGGTGAGGAGTTCCGAGACCAGCCT
GACCAACAAGTGAACCCCGTCTCTACTAAAAATAAAAAATTAGCCGGCTGCTGGCAGCCACCTGTAAATCT
CAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCCGGAGGTGGAGGTTGCAGTGTGATGATGAGCGC
CACTGCCTCCAGCCTGGGCAACAAAGTGTGACTCTGTCTCAAAAAAGAAAAAGAAAAAAAGTAAAAAAAT
CCTGAATGAAGGCTGGACTGAGGTGGCTTTCCATTTGGAGGTCCAGCCCCAAGCATCTGAGAGTCCCTCTAAA
TTCATTACCTACAGCAACAACAAGTGAACAAGTAAACAAGTGGTACGATCCTAACACTAATGACAGGGACAT
TTATCTCCCTCATGAAGAAACGGTCCCAGGACCATCTCCACCCAGCATCCATTGCGGTTCCCTGTGCAAGATGA
GTCTCTGAGTGGGAATCCAGCACTCTCTCCCTCTTCTTCCCCACCCTTACCCTCCTTAAACGGAAAAACAAAA
GGCATCTGCACCTGAGCCTGCTGAGGCCCTGCTGACTCACACTTGCAGCAGAGGGTGGAGGCTCTGGGTTCTT
GCCTTCTCTCAAAGGCCCCAGCCCCAACAGTGTGAGGTGGAGCCAGTCTAGCTGCTGCACAGGCTGGCTGG
CTGGCTGCTAAGGGCTGCTCCACGCTTTTGGCGGAGGACAGAGACTGACATGGAACAGGGGAAGGGCTGGCTGT
CCTCATCCTGGCTATCATCTTCTTCAAGGTAAGGGCCTACTAGGGGTCTGGAAGCCTGGGGAAGGGCTCAAGG
AAGAGCCCATCACTAGTGAGACAGGAATATTTGGTATCCCTAACCTTCAGCCTACCTCTGCTGTACCTTAGAGTT
CAAAGAAGGGCAAAATGGAGGCTCTTAACTGTTCTCTGCTAGAGAGAAACAGTGTCCCATGGAGGAGAAGGAATC
CTTGTCTGTAAAAATGCAACAGAGTACTTAAATGGCTGAAGAGAGGACCCTGTTACCGCCATCTTAGATTTGA
ATGCAGCCCCAAAGGGCATAGGCCAAGAAACTAAAAGGAAAAAGTATATGTTCCCTACTGTAAAGAGAGGGCCTA
GCAGTCCGACCTAGGAAATGTCCATTCACTCAGTTGGGCAGTTGGCCAATTTGGTCAACAAAGATGGGTGAGACCT
AATATGTGATATGCCATGAGGAAATAAAATGAATAAAACACTTATGCTCTACAGAACTCATAGTCTCATTGGAG
AGATTAGTTTTTCATGGTGCCAGACTGAGTGTACAGTATAGTATGGGTGCCTGCATGAATACTCCATTGGACTATC
CAATAGGAAGTGGATGAACTGGGTTGATGCTGGAGTCTGGACATCCTGGGAAAGTTAAAACCATGGAATTTGCT
GAAGTCAACAAGTACTATGTGAGGAAGAGGGAGCTGAAGATGGAACAGTGGGGCACCATTTTAAAGGGCAGT
TAGAGAAAAAAAACATTCAGGAAAGAGATAAAAGGAGAATCAAAGAGCTGAAATAATCAAATGTATGCACTAC
CTTTGAAACCAAGAGGTAGAGAGCTTTAGAAAGAAAGAAATACCAAGAGTATAAAATGTTAAAGAGAGGCCAC
TAATATAAGAATATATTTAAAGTTTAAAGTCTGCGGGATGTGGCAGAATATGCATCATGGGTGATTTAGCACAGT
TTCAGCAGGGTATTGTGAGTGGAAAGCCAAGTAAAATTTGGTAGAAGGTGAAGGTCAGGTGATGAGGTCAGCAAGT
GTAGACTATTCTTTAAAGACATTTGGATGAGGAGGGAGAAAAGACTGGGTGGTAGGTAGAGGAGGAAGTAGAGTC
TAAGAATAAATGTTTTTGGGGTGAGAGAACTTGAGCACATTTCTAGGCTAAAGGAGAAGATGATGAGTAGAGC
AAGTCTCTGGAGTTGATGGTGGAAAGGACAGAGTCAAGAGTGGGTCAAGAGCACAGAGAGGAAGGCAACGTTACC
CTTAAAGACCAGGAGAAAGGAAGTGCAAACGCGCACTGGCCCAAAATAGGTTTTATAAAGGGAAAGGAAGCTAAAG
AGAAAGGACAATAACAACCTTCCGTGTTCTAAAAAATCCAGGTGGGAGGCAATGCCACCTGCTGAAACTGCTGG
GTGATGACCGGTTGGGAGACTTGAAGAGGACAGTGTGAGAGTTTGAATAGAATTTTCTGAGAGAAATGCAAGGA
AAAGTCAGGTAAGACAACACAGGTTGAGGAGCAACTCTCAAGCCTGGGTGAGGTGGCTGCATATCATGGAAGA
GCATTTGAGTTCAGCAGTAGAAAACCTGAGCTCTGGATCCAGCTTGGACACCAATGAGCTATGTGTACTTGAACA
ACTCCTCCACTGTCTGGGAGTTCTCATGCCAGCCAATCCAGAAATGTGGCAGGGACGGGCATGGTGGCTCATGCC
TGTAATCCCAGCACCTTTGGGAGGTCGAGGCAGGTGGATCACCTGAGGTGAGGAGTTCCGAGACCATCCTGGTCAAC
ATGGTGAACCTCTATCTCTACTAAAAATATTTAAAAATTAGTGGGGTGTGGTGGTGGGTGCCTGTAAATCCCAGC
TACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGCTTGAACCCAGGAGATGGAGGTTGCAGTGTGAGCCAACACGGTGCCACT
GCACTCCAGCCTGGGCGACAGAGTGTGACTCCGTCTCAAAAAACAAAACAAAAAAGAAATGTGGCTATATG
AATCTTAAAGTCTTAAAGGAAACCTCAGTCTAGATATGCAACATTTAAAGATGTCAATCAGCCAGGCACAGTGGC
TCATGGCTATAATCCCAACACTTTGGGAGGCTAGGGAGGGAGGATCATTTGAGCCAGGAGTTCAAGACCAACCT
GGGCAAAATAGGGATAACCTGTGTCTACAAAAACTACGAAAATAGCAGGCAATGTTGGCATGCATTTATGCCAG
CTACTTGGGAGGTTGAAGTGGGAGTGTCTTGTGAGCCAGGAGCTTGGAGTGCAGTGTGAGGATGATCACACCAC
TGCACTTCCAGCCTGAGTGTGACAGAGCAAGAAAAAAGAAAGATGTCTCAAAAAAAGAAAAAAGTATGTCAA
TGATCAGTGCAATCTCCTTCCCTGAATCCAATTTAGAATGAGGGGTCTCTGTCTTCTCTCGGTCTTCTGACCAGG
TGGTCAGGAGAAAACTAGTTAGAACCTCTTAACTGTTTGTCTTGCCTTTTCTCCATTTGCTCATTTATTCA
TTTGCACATTCATTCAACAATAAAGTTCTTACCATGTTCCAGACACTGCCTGGATACTGTTCAAAAATAATCC
CGCCCTGCATGAGGTTCTAAGACAGTTCACTTCTTGTATTTCCATTATACTTTGACTCATGACCGCCTCTCCCTA
TCACACACTCCACCTCTAGCCACACTACCTCTTGTCTTTTCCAAAGCTGCATCTTATTAGCTATTCTTT
CTACTCAGAATGACTTCTCTATCTGGTATATTCTTGCTTACTCTTCAAGGCCAGACAAATGTGTTTCCCTCTA

TTAAGCTTTCCTGATCCTCACCCCTGGACAAAATTAATAGCTTCTACCCTTTTTTCATATGCAGTCATATAAGC
ACTAAAAGATAATGTATACATTTCTATTAAATTAATFGCATATATGTTTTAATTTTTTCACTTCATTCATAAACTT
TGGAAGCAGCAGTTGATTTCTTCATATCAGCACTCTTTTCTTTCATAATATCTAATTATTTTAGGTCATAATAGTC
CTCGTTAAATGTTTGGATTAAATCTAATTGAATTGAATTCAGTGCCAGATCTCTGTAATATGTCTACCATGCAA
CTCTACTACCCTAAGGTTTTGTTTGTCTGTTTGTGTTTTATTTTTTGTAGACAGCTTTAACACCTAGGCTGG
AGTGCACTGGTGAATCTGGCTCACTGCAACCTCCACCTCCCAGGCTCAACCATTCCTCCCACCTCCTGAGTAG
CTGGGACTACAGGTGCATACCACCATGCCCGGCTAATTTTTTTTGTATTGTCTGTAGAGACAGGGTTTTCGCCATGT
TGTCCAGGCTGGTGTCTAACTCCTGGGCTCAGGCAATCTGCCACCTCAGCATCCCAAAGTGTGGGATTACAGG
TGTGAGCCACTGCTGCCAGTCAACTCTGAGTTATGAGACAGATTGAGGACTAATTGAAAAGCTAACTCCCTGG
GACATCCAGGTTTTTATAATAAAAGGATCACCAGGCTGAATATTTATAAGGAACCTCAGCCTAAAGGTTTTGG
ATAGTGCACACCCTCCTTGGCAGGGCATTAGCTGCTCAAGAAGCAGAGTGTCTGGACTGGATAGGCAATATC
CTTACTTACATATACTACAATACAATTCTGATGCTAACCCCCAAATAGTGTGACACCCTACAGGTTAAGAGCA
TGGTTCACCAACCAGATTGCCCTCACTTTAAATGCCAGCTACAAGTTCAGGGTACCCAGACCCTCACATTTCTG
ACAACTGCCTGCAATCTAAGGATTCCCATGACCCTCCTCATTGATAATTTGCTAGAATAACTCACAGAATTTA
AGAAAAGTGTGTACTTCCATTTTCAAGTTTTATTAATAAAATAAAATAAAATCAGAACCAGCTAAATGAAAAGGGCA
AGGCTAGGAGGGTCCCGAACACAGAGCCTCCGTGCCCTCTCCCGTGAATTAGAACACATCGCCCCAGCAGCT
CTCCACACTCTGCCAGCATTGATGGGTTCAACCAAGGCTCCACCAAGTTTTATTCAGGTTTATTCAGGTTTAA
CATAGGCATGATTGATGAATCATTGGCCGCTTGACTGATCTCAATCTCTAGGATCCCTTCTGGGGCTGATACC
ACTAGTTTCAAAGCTGCAATCCTCTTACCATATGGTGGTCTTGACCAGCACCATCCTGAGTCATFGCCATGCAT
AAACTCAGGTATGGTCTAAGGATCCACCACAGATAACAAAGCCACTCCTGTCATCATGAAATCCAACGGTTAG
AAACACCCTCCCAGGATACCAGGACAAAGATGAGACAAATGTTTTATATCACCTTGAATTCATTTGAGTGATTT
AGTCTACAATCCGGAAAACCTAAGTATAGATACTACCATTTTCAATGGATTTGGATCTTCTTTCATCTTGGCCTCAA
ATAACCATGAAAATCTCAGGGCATCTGAACAATCCATGCCAGCTAATACTATCTCTCTCTGTCTTTAC
AGTACTTTGGCCAGTCAATCAAAGGTAGGAGAAATGGCTTCTTCTATACTCAGACTCAGAATATTGACGGAA
ATTTGGCTTCTACAACAGTAGTCTACAGGAGCGAACAGTTTGAATGAATGAAATGACGGGGATAGAGAGGTG
ATGCTCTATTGTCAACCAATCAGTGACCTGACATAACCTGTTCCGGGCAGCTTGCCTGTAGCTAAGCATTTAA
CTGGTCTCTTACAGGAGAAGCAGGACCCTAGTAGCTAGGGACACATCTCAAAGTGTGACCCATGAACCAGTAGGT
ATTTGGCGTACCTGGGATCCTGACGTTAGTCTCTGTCAATCCTTCTCTTTAGTTTCATCTATTCTACCCAAAGTGA
TCTCATCATCTGGTATGCTGTTAGCAGTTTCTTACCTGTATAGTATCTTCAAATAACATGCCCCAAAATCCCAA
AGTTTTACCCTACTAATFACAGCAATGTCTCTTTATTCTTACCCTGACGCAGATATTGGCGTCAACCAGG
AGCATGTTAGTAATGCAGAAATCTCCCTCCCAAGAACTACTAATAAGCAGTGAATTTAACAAAGTCCCATG
TGATTCATGTGCACATCAAAGTTTGGAAACACTACTCTAATGATCTCCTGGTATGCAGAAGCAGGGAGAATTT
AGAGGCAAGATCCTTAATAGAACACGGCTTTTCTCATTTCAGGAAACCCTTGGTTAAGGTGTATGACTATCAA
GAAGATGGTTCCGTACTTCTGACTTGTGATGCAGAAGCCAAAATATCACATGGTTTAAAGATGGGAAGATGATC
GGCTTCTTAAGTAAAGATAAAAAAATGGAATCTGGGAAGTAATGCCAAGGACCCTCGAGGGATGTATCAGTGT
AAAGGATCACAGAACAAGTCAAAACCCTCCAGTGTATTACAGAAGTATGTAATCCCCTTTGGTCTGTTTGTG
TGAATTAATCAGTATTTGCTGTTCTGGTGAGCTTTTTTACTGGGGTGAAGTGGAAATAGATCCTCAACAGTAA
TATTATCGCTGTTCTTAATTTACGCTTGCCTCTTTTAAATACTGTAAGATACTTCCCTACCCCTATTGAAA
AACTACAGCCAGTCTGTAAAATTTTGTTTACCTTTGGGTGGGCTCCATGGATTCAAGCAATTCAGCACTGAGTT
GAATGAAGGGGTGGGGAGACAGAGGTGATCATAAGGTGAGCAGCAGTGAGAAGTGGAGCGCAGTGGAGCATGAA
GAGTATCTAGTCTTCTTCTGTTCCAGATACTTCTGGTAGTTAGACTACATGGGCTTCCCAGGAATCCTGGGG
GACTTAAGAGCATCAAGATGCATTGAGTTTTGGCGCAAGGATCTTCCCTTGGCCTGCCACCCACAGAGGAAAAGC
CTGCTGCCCTCCACAGCGCATTATTGCAGACAGGCAGGAGAAAACGAACCAGGAAAAACAACCTTTCCGAACCTG
AAGGTTGTCTCCTCTTTCCCTACAGTGTGTCAGAATGCAATGAACTAAATGCAGCCACCATATCTGGCTTTT
CTTTGTGTAATCGTACGATTTTCTGCTTGTGTTGGGCTACTTTCATTGCTGGACAGGATGGAGTTCCGC
AGTCCGAGAGGTAAGAATGCTCTTAGATGAGAGATGGGACCACCTGAGACCCTCAGCTTCTCCTACCATTAT
GTACCAATGGAAGAGACTGAGTTGGTGTCTTGTGCTAGTGTGCATAGTTGGGTGAGGCTGTATTTCTCTGAGAC
AGGAGAAAGGATACTTGGTGTTATCACAGCATGTTACCTGTCTCAAGATACAGCTCCCTCTGTAAAAA
AAAACAAAACAGGCGCAGTGGCTCACGCCTGTAATCACAACACTTTGGGAGGCCGAGGCGGCAGATCACGAGG
TCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAGCACGGTGAAACCCCGTCTTACTAAAAATACAAAAATTAGCCGGGCG
TGGTGGCGGGTGCCTGTAGTCCCAGTACTCTGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGCATGAACCCGGGAGGCGGAGC
TTGCGTGAGCCGAGATCGTGCCACTGCATCCAGCCTGGGCGACAGAGCAAGACTCCGTTCTCAAAAAA
AAAAAACTATTTAAGTAAACCCTTACATACAGAAAAGTGAATCACAAGCATAACAGCTCAAAAAA
AGAGCAAATACACCCATGCAGCCAGCACATAATTAAGAAAGACAATATACCAATGCCATTGAAGCCCCTCTTG
TGGTCACTTCCAGCCACTACCCATCCTCAAGAGTGAAGTGTCTGACTTCTAACAACAAGGATTAACCTTTGCT
TGTTTTGTCTTTATGTAATGGACTCATATACTAAGTATTCTTGTGAGTAGCTTCTTCACTCAACAACATGT
TTATGTGCTTTATCCATACTCTTGTGTATATATAAACTCTTATTGTTATTTAGTATTCATTTTGTGAATATA
CCCAATTTATTATGCATTTCTACCTTGTGTGATTTCTGTTCTTTTTTGTGCAGCTTCAGACAAGCAGACTCTGTT
CCCAATGACCAGCTTACCAGGTAAGGGGATGAAGATAAAAGAGACATTGCTGTAATTAGTGGGGTAAATCT
TTGGGATTGAGGGGCATGTTATTTGGAAGATCCTATACAGGTAAGAACTGCTAACAGCATACCAGATGATGAGA
TCAGTTTGGGTAGAATAAAATGAACTAAAGAGAAGGATTGACAGAGACTGAGGTGAGGATCTAGTGAGCACAAGTT
GAAGAACACACTGAGAGGGACACACGAAGAACTCTCGACAGGCTGGGCACTCACTATAGACAGGCCATGGCTCA
TGCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAAGCCAAAACAGGTGAATCACCTGAGGTGAGGATTCGAGACAAAGCCTGGC

CAACATGATGAACTCTGTCTCTACTAAAAATACAAAAAAATTAACCAGGCGTGGAGGCGCGCCTGTAGTCC
CAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGGACCCTTGAACCCAGGAGGTCGAGGTTGCAGTGAGCTGCGATTGTGC
CACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGAAAGACTCCGCTCAAAAAAAAAAAGAGAGAGAGAGAAAAAGAAAA
AGACAGAGCCTCCATCTCCTTGTCCTCTTCCATCCTCAGGACCATGAAGTACCCACTCCAATTTTCACATATA
AAAAACATTC AATAAACATGCATCAAATTAATTAATAGAGGATGGAAAAATGACTTATGACTGTGCTGCTTTT
CCAGCCCTCAAGGATCGAGAAGATGACCAGTACAGCCACCTTCAAGGAAACCAGTTGAGGAGGAATTGAACTCA
GGACTCAGAGTAGGTGGGTTCTTCAATGCCAATTTAATAAAGGACCCTTGCATCAACTGCCCTCGCAATTGCTT
CTAAGTCTAGCTCCCTTCCCTAAGCGGCTATAAGCATCAGACTCTGGGGATCAGGGATTGGGACGTGGTTGGGG
TACTCTTTTCTAAAAATCTGGGGCCATACTGATTGTCTTGGCCTAGGTAATATGAATTTTATGTATCTGTAAT
TCCTGTCAAGCAGGGCCTCAAGCCATAGAGATGCTGAATATTAATCTTAACCTACATTTGAATTTCTCATTATC
TACACTATTAACATTTTGGGCTAATTAATTAATTTGTGATGAGGGGCTAGCCTGTGCATTGTAGGAGTTATGGAAG
CATCCCTGGCCTCTCTCCACCAGATGCTGGTAGATTGTCCAGTGTGACAATCAAAAATGTGTCCAGACATTACCA
AATGTGTCCAAACATCACCTCCAGGGCAAAATCACCTTAGTTAAGAACCCTAACCATATTAACCTTCCAATC
AATAATCAATCAGTCAGAAGTTATGATTTAATTAATCTATCTGAAGTTTCTATCAGGAAGACAGGGTTGAAAGC
ATTATTTGTTTTTTTTGAACAAATGCAATTTTTCTTTTTTTCAGTCCAGGTGTTCTCTCTATTTCAGTTCCCAG
AATCAAGCAATGCATTTTGGAAAGCTCCTAGCAGAGAGACTTTCAGCCCTAAATCTAGACTCAAGTTCCGAGA
GATGACAAATGGAGAAGAAAGGCCATCAGAGCAAAATTTGGGGGTTTCTCAAATAAAAAATAAAAAACAAATA
CTGTGTTTTCAGAAGCGCCACCTATTTGGGGAATTTGTAAGAAAAATGAAAAGATCAAATAACCCCTGGATTT
GAATATAATTTTTTGTGTGTAATTTTTATTTTCGTTTTTGTATAGGTTATAAATTCACATGGCTCAAATATTTCAGT
GAAAGCTCTCCCTCCACCGCCATCCCTGCTACCCAGTGACCCTGTTGCCCTCTTCAGAGACAAATAGTTTCTC
TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGACAGTCTGGCTCTGTCCACCAGGCTGAAATGCAGTGGCACCATCTC
GGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGGCAGCTGGGATTACAGG
CACACACTACCACACCTGGCTAATTTTTGTATTTTTTAGTAGAGACAGGGTTTTGCTCTGTTGGCCAAGCTGGTCT
CGAACCTCTGACCTCAAGTGATCCGCCGCTCAGCCTCCCAAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCCACCATGC
CTGGTCTTAAAACCAGTTCTTATATATCTCTCTGGAGGTATTCTAGGCATATATGAGCACATTCTCAAGTACAT
ATTATCCTCCCTTCCCTATCTTTTTAGACAAATGATATCAAACCTATACATCTTGTGAGATTATTGCATACCATTA
TATGAAGATACCATTATATCCTTTTTAATGCAACCATATTGTACAAATAGACTATGATTTATTTAACCTGTTATC
TATCAGTGGATATTTAAGTTGGTAGTTGGTTCCAATCTTTTGCTCTTACAACAATCTGCAATGACTAACATTGT
ATAAATATCATTTTTAAAAATAATTGCATTGAAGCATAATGTACATGCCATAAAAATCCACCCATCTTAAGTGATT
TCACCTGTTCTCAGAAATTTTTAGTAAATTTAACTAATTTGTACAGCCATTACCATAATCCAGCTTTAGGACATTT
TCTTTTTTTTCTTTCTTTTCTTTTTTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTGAAGTGGAATCTTGCTCTGTGCCCCAGGC
TGGAGTGCAGTGGCGCATCTCAGCTCACTGCAACCTCCACCTCTGGGTTCAAGCGATTCTCTTGCCCTGGCCT
CCCGAGTAGCTGAGACTACAGGCACATGCCACCAGCCAGCTCATTTTTTGTGTATTTAGTATTTGTGTATCTA
GTATTTGTGTACTTAGTAGAGACAGGGTTTACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCCAATTCCTGACCTCAGGCGAT
C