(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 644 325**

(51) Int. CI.:

C12Q 1/68 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2014 PCT/EP2014/059089**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.11.2014 WO14184028**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2014 E 14721386 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2997158**

(54) Título: **Método para determinar el riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación tras una exposición a radiación**

(30) Prioridad:

13.05.2013 EP 13167540

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2017

(73) Titular/es:

UNIVERSITEIT MAASTRICHT (33.3%)
Minderbroedersberg 4-6
6211 LK Maastricht, NL;
ACADEMISCH ZIEKENHUIS MAASTRICHT (33.3%) y
STICHTING MAASTRICHT RADIATION ONCOLOGY "MAASTRO CLINIC" (33.3%)

(72) Inventor/es:

LAMBIN, PHILIPPE;
NALBANTOV, GEORGI ILKOV;
SMEETS, HUBERTUS JULIUS MARIA y
VOETS, AN MIEKE

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

Método para determinar el riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación tras una exposición a radiación

Campo de la invención

La invención se encuentra dentro de la técnica de tratamientos médicos, en particular el tratamiento de tumores con radiación ionizante. Proporciona medios y métodos para predecir si es probable que un sujeto desarrolle toxicidad inducida por radiación al exponerlo a la radiación. La invención permite el tratamiento optimizado de un sujeto que necesite tratamiento de radiación.

Antecedentes de la invención

La toxicidad inducida por radiación y/o inducida químicamente en tejidos no malignos puede dar como resultado efectos secundarios debilitantes (por ejemplo, toxicidad por radiación intestinal, neumonía, fibrosis, disnea, necrosis, telangiectasia, alteración funcional, cáncer secundario y mocositis). La exposición a radiación terapéutica, por ejemplo utilizada en transplante de médula ósea y más de la mitad de todos los pacientes con cáncer, desempeña un papel crítico en aproximadamente el 25% de curas del cáncer. A pesar de los avances en la capacidad para suministrar radiación localizada para el tratamiento de cáncer, la toxicidad por radiación en tejido no maligno sigue siendo el factor limitante de la dosis más importante en toxicidad por radiación clínica. Además, los pacientes que sufren toxicidad inducida por radiación o efectos secundarios a largo plazo de la radiación tienen un pronóstico pobre a largo plazo, incluso si se curan de la neoplasia para la cual recibieron tratamiento de radiación.

La expresión toxicidad inducida por radiación se usa habitualmente para incluir una cualquiera de las siguientes afecciones: anemia, neutropenia febril, hemolisis, leucocitosis, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, intervalo corregido QT prolongado del electrocardiograma, INR incrementada, acidosis, alcalosis, hipercalcemia, hiperglucemia, hipercalemia, hipermagnesemia, hipernatremia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, lesión aguda del riñón, enfermedad renal crónica, hemoglobinuria, alanina aminotransferasa incrementada, fosfatasa alcalina incrementada, aspartato aminotransferasa incrementada, bilirrubina sanguínea incrementada, troponina I cardíaca incrementada, troponina T cardíaca incrementada, linfocitos CD4 disminuidos, colesterol elevado, CPK incrementada, creatinina incrementada, fibrinógeno disminuido, GGT incrementada, haptoglobina disminuida, hemoglobina incrementada, lipasa incrementada, recuento linfocítico disminuido, recuento linfocítico incrementado, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, amilasa sérica incrementada, glóbulos blancos disminuidos, y proteinuria.

Los criterios terminológicos comunes para sucesos adversos (CTCAE) se pueden encontrar en línea en http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html.

Aunque mayores dosis de radiación están asociadas con un control local mejorado y una supervivencia global, la práctica actual de radiación se basa en reducir el riesgo de desarrollar una complicación secundaria durante o después de la terapia de radiación hasta aproximadamente 5-15%. Sin embargo, en la práctica solamente un número pequeño (15%) de pacientes son hipersensibles a la radiación. De este modo, la identificación de los pacientes que son hipersensibles a la radiación permite la mejora del plan de radioterapia, eventualmente la selección de la terapia protónica u otras modalidades de radiación, y la hacen más óptima para el resto de los pacientes.

Desde hace mucho se ha reconocido la relevancia de la predisposición genética para diferencias individuales en la toxicidad de la radioterapia (RT) o la toxicidad inducida por radiación (Barnett, G.C., et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. Nat Rev Cancer 9, 134-142 (2009)). Estudios que usan enfoques de genes candidatos han buscado asociaciones entre polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en múltiples genes y la radiotoxicidad, dando como resultado hallazgos discrepantes (Quarmby, S., et al. Association of transforming growth factor beta-1 single nucleotide polymorphisms with radiation-induced damage to normal tissues in breast cancer patients. Int J Radiat Biol 79, 137-143 (2003), Andreassen, C.N., Alsner, J., Overgaard, M. y Overgaard, J. Prediction of normal tissue radiosensitivity from polymorphisms in candidate genes. Radiother Oncol 69, 127-135 (2003), Azria, D., et al. Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. Clin Cancer Res 14, 6284-6288 (2008), Barnett, G.C., et al. Independent validation of genes and polymorphisms reported to be associated with radiation toxicity: a prospective analysis study. Lancet Oncol 13, 65-77 (2012), Voets, A.M., et al. No association between TGF-beta1 polymorphisms and radiation-induced lung toxicity in a European cohort of lung cancer patients. Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 105, 296-298 (2012)).

Quan Wen et al., (2011) Radiation Oncology Biomed Central LTD, LO, 6: 133, describen que el ADN mitocondrial (ADNmt), y una supresión, denominada como “supresión común”, de la misma, pueden ser considerados como un factor predictivo para toxicidad por radiación.

Xu-Wei Cai et al., (2010) Int. J. Radiation: Oncology Biology Physiscs, Pergamon Press USA; 77; 867-876, se refieren a marcadores de sensibilidad a la radiación en base a los análisis de proteínas en plasma.

Alsbeih Ghazi et al., (2009) Clinical Cancer research: An official Journal of the American Association for Cancer Research: 15: 7352-7360, describen variantes no sinónimas de genes mitocondriales como un indicador de la sensibilidad a la radiación a radioterapia.

Existe todavía la necesidad en la técnica de marcadores más fiables que predigan el riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación o daño por radiación, en particular en el tratamiento de enfermedades curables por radiación tales como cánceres torácicos, tal como, por ejemplo, cáncer de pulmón y cáncer de mama. Tales marcadores serían útiles para guiar al médico hacia una predicción de la dosis de radiación que se puede aplicar a cierto sujeto sin inducir daño al cuerpo.

Sumario de la invención

Se estudió aquí un conjunto de 321 pacientes con cáncer de pulmón, así como un grupo de 21 pacientes con cáncer de mama. Ambos grupos recibieron terapia de radiación. La toxicidad inducida por radiación se determinó en todos los pacientes. En el grupo de cáncer de pulmón se puntuó la aparición de disnea, o insuficiencia respiratoria, según los criterios de CTCAEv3.0, mientras que en el grupo de cáncer de mama, se puntuó la fibrosis según los criterios LENT-SOMA (Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30; 31(5):1049-91).

Se encontró que un mayor número de variaciones no sinónimas en los genes mitocondriales que codifican proteínas que aparecieron en posiciones que estaban menos de 90% conservadas se correlacionaban con un mayor riesgo de toxicidad inducida por radiación.

Se concluyó que la variación del ADN mitocondrial puede predecir con éxito si un sujeto desarrollará toxicidad inducida por radiación tras radioterapia ionizante. En particular, parece que las variaciones no sinónimas (variaciones nucleotídicas que dan como resultado un cambio de un aminoácido en una proteína codificada por un gen mitocondrial) tienen un poder predictivo para el desarrollo de toxicidad inducida por radiación tras la terapia de radiación, en particular cuando estas mutaciones ocurrieron en una posición que estaba menos de 90% conservada.

Por tanto, la invención se refiere a un método para predecir el riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación, que comprende las etapas de: obtener ADN mitocondrial de una muestra de un sujeto y determinar el número de variaciones no sinónimas presentes en al menos un gen que codifica una proteína mitocondrial, en el que dichas variaciones no sinónimas ocurren en posiciones que están menos de 90% conservadas, en el que un mayor número de variaciones no sinónimas corresponde a un mayor riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación, como se define en las reivindicaciones. Cuando los datos obtenidos en nuestra población de pacientes con cáncer de pulmón se expresaron en una curva ROC, esto dio como resultado un AUC de 0,770 para un conjunto y 0,725 para el otro conjunto. Cuando los datos obtenidos en nuestra población de pacientes con cáncer de mama se expresaron en una curva ROC, esto dio como resultado un AUC de 0,714 (figura 7).

Esto muestra que el método como se describe aquí proporciona una herramienta valiosa y fiable para la predicción de toxicidad inducida por radiación. El método según la invención tiene un poder predictivo significativamente mejor que el estándar de oro actual para pacientes sometidos a terapia de radiación (dosis pulmonar media, AUC 0,457 en nuestro conjunto de datos). La incorporación de la información del ADNmt en la planificación personalizada de la terapia de radiación puede permitir eventualmente aumentar de escala las dosis en pacientes a los que se les predice que están en riesgo bajo de toxicidad inducida por radiación, mejorando sus oportunidades de sobrevivir libres de la enfermedad.

Descripción detallada de la invención

La invención se describirá aquí en primer lugar para un grupo de 321 pacientes con cáncer de pulmón que fueron tratados con terapia de radiación en dos hospitales diferentes.

Los pacientes con cáncer de pulmón sometidos a terapia de radiación ionizante tienen una mayor posibilidad de desarrollar toxicidad inducida por radiación en sus pulmones, denominada toxicidad pulmonar inducida por radiación (RILT). El término RILT se define aquí como el desarrollo de disnea tras irradiación. En los ejemplos como se proporcionan aquí, el término RILT se usa para indicar un grado de disnea $\geq$2 (CTCAEv3.0) en los 6 meses después del tratamiento con radiación.

Como se usan aquí, las frases “toxicidad de radiación” o “toxicidad inducida por radiación” se refieren a lesión inducida por radiación a una célula o tejido que surge de la exposición a la radiación. La radiación induce principalmente daño al ADN y daño oxidativo, directo o indirecto. La inflamación, cicatrización (deposición de colágeno), etc., son debidas principalmente a mecanismos secundarios de reparación (eliminación de células dañadas, cierre de espacios, etc. Fenotípicamente, la lesión inducida por radiación incluye uno o más de los siguientes: lesión estructural por radiación a una célula o tejido, aumento de la infiltración de neutrófilos, aumento de la deposición de colágeno tipo III, y aumento de la proliferación de células del músculo liso con respecto a lo observado en una célula o tejido no expuesto a radiación. Más en particular, la expresión toxicidad inducida por radiación se usa habitualmente para incluir una cualquiera de las siguientes afecciones: anemia, neutropenia febril, hemolisis, leucocitosis, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, intervalo corregido QT prolongado del electrocardiograma, INR incrementada, acidosis, alcalosis, hipercalcemia, hiperglucemia, hipercalemia,

hipermagnesemia, hipernatremia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, lesión aguda del riñón, enfermedad renal crónica, hemoglobinuria, alanina aminotransferasa incrementada, fosfatasa alcalina incrementada, aspartato aminotransferasa incrementada, bilirrubina sanguínea incrementada, troponina I cardíaca incrementada, troponina T cardíaca incrementada, linfocitos CD4 disminuidos, colesterol elevado, CPK incrementada, creatinina incrementada, fibrinógeno disminuido, GGT incrementada, haptoglobina disminuida, hemoglobina incrementada, lipasa incrementada, recuento linfocítico disminuido, recuento linfocítico incrementado, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, amilasa sérica incrementada, glóbulos blancos disminuidos, y proteinuria.

Los criterios terminológicos comunes para sucesos adversos (CTCAE) se pueden encontrar en línea en http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html.

Aunque dosis mayores de radiación a un tumor, tal como un tumor pulmonar, están asociadas con un control local mejorado y una supervivencia global, la práctica actual de radiación se basa en reducir el riesgo de desarrollar complicaciones secundarias en los pulmones (tal como disnea) durante o después de la terapia de radiación hasta aproximadamente 5-15%. Sin embargo, en la práctica, solamente un número pequeño de pacientes son hipersensibles a la radiación. De este modo, la identificación de los pacientes que son hipersensibles a la radiación permitiría un tratamiento mejorado de los sujetos no hipersensibles, en los que se les puede administrar una mayor dosis a los pacientes que no están en riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación, tal como RILT, incrementando de ese modo sus posibilidades de una cura completa.

Se encontró que la variación del ADN mitocondrial puede predecir con éxito si los pacientes con cáncer de pulmón desarrollarán toxicidad inducida por radiación, tal como toxicidad pulmonar (RILT), tras radioterapia ionizante. Se usó la definición de RILT según el sistema de puntuación CTCAEv3.0. En esencia, RILT se define como un incremento en la puntuación de disnea (insuficiencia respiratoria). Aproximadamente 15% de todos los pacientes con cáncer de pulmón desarrollarán RILT tras la terapia de radiación.

Incluso de manera más importante, el riesgo de toxicidad inducida por radiación, tal como RILT, se puede usar para determinar la dosis total a aplicar en la terapia de un paciente dado. Puesto que el éxito de la terapia depende de la dosis proporcionada, el médico que la está usando está siempre buscando la dosis más elevada posible a administrar.

Cuanto más exacta sea una predicción de la toxicidad inducida por radiación, mayor puede ser la dosis, mejorando de ese modo la tasa de éxito del tratamiento.

Presentamos aquí un modelo predictivo basado en datos de ADN mitocondrial (ADNmt), que logra una exactitud de 77%, superando la exactitud de modelos existentes, que logran una exactitud de alrededor de 50-60%, que es apenas mejor que impredecible.

El ADN mitocondrial es el ADN situado en los orgánulos denominados mitocondrias, estructuras en las células eucariotas que convierten la energía química del alimento en una forma que las células pueden usar, trifosfato de adenosina (ATP). La mayoría del resto del ADN presente en células eucariotas se puede encontrar en el núcleo celular.

En seres humanos, el ADN mitocondrial se puede considerar como el cromosoma más pequeño que codifica solamente 37 genes y que contiene solo alrededor de 16.600 pares de bases. El ADN mitocondrial humano fue la primera parte significativa del genoma humano a secuenciar. En la mayoría de las especies, incluyendo seres humanos, el ADNmt se hereda solamente de la madre.

La secuencia del ADN de ADNmt se ha determinado a partir de un gran número de organismos e individuos (incluyendo algunos organismos que están extintos), y la comparación de esas secuencias de ADN representa un pilar de la filogenética, por cuanto permite a los biólogos elucidar las relaciones evolutivas entre especies. También permite un examen del parentesco de las poblaciones, y de este modo se ha convertido en importante en antropología y biología de campo.

Para ADN mitocondrial humano, habitualmente están presentes 100-10.000 copias distintas de ADNmt por célula. En mamíferos, cada molécula de ADNmt circular bicatenario consiste en 15.000-17.000 pares de bases. Las dos hebras de ADNmt se diferencian por su contenido nucleotídico, denominándose a la hebra rica en guanina como la hebra pesada o hebra H, y denominándose a la hebra rica en citosina como la hebra ligera o hebra L. La hebra pesada consiste en 28 genes, y la hebra ligera consiste en 9 genes, para un total de 37 genes. De los 37 genes, 13 son para proteínas (polipéptidos), y 22 son para ARN de transferencia (ARNt), y dos son para las subunidades pequeña y grande de ARN ribosómico (ARNr).

Aquí se usa la Secuencia de Referencia de Cambridge revisada (rCRS) del ADN mitocondrial humano según se publica con el número NCBI NC_012920 (base de datos RefSeq de Genbank). Es la Secuencia de Referencia de Cambridge como se proporciona por Anderson et al., Nature (1981) 290; 457-465, revisada por Andrews et al., Nature Genetics (1999) 2; 147. La rCRS se denomina aquí como la secuencia de referencia, y la secuencia nucleotídica de su hebra L se proporciona aquí como SEQ ID NO: 1.

La variación en la secuencia de ADNmt es común, y cada individuo porta entre 10 y 60 variantes. Encontramos ahora que ciertos tipos de variantes de ADNmt están asociadas con toxicidad inducida por radiación, tal como toxicidad pulmonar (RILT). También encontramos que ciertos tipos de variaciones de ADNmt eran indicativas del riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación.

Las expresiones “predecir el riesgo”, “indicativo del riesgo”, o “factor de riesgo”, o equivalente, como se usan aquí, se refieren a evaluar la probabilidad según la cual el sujeto al que se hace referencia aquí experimentará toxicidad inducida por radiación, tal como RILT. Más preferiblemente, se predice el riesgo/probabilidad de desarrollar toxicidad inducida por radiación dentro de una cierta ventana de tiempo. En una realización preferida de la presente invención, la ventana predictiva, preferiblemente, es un intervalo de al menos 3 meses, tal como al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 1 año, al menos 2 años, al menos 3 años, al menos 4 años, al menos 5 años, al menos 10 años, al menos 15 años, o cualquier intervalo de tiempo que se interrumpa. En una realización particularmente preferida de la presente invención, la ventana predictiva, preferiblemente, es un intervalo de al menos 6 meses. Preferiblemente, dicha ventana predictiva se calcula desde el punto de tiempo en el que se inició la radioterapia.

El ADN mitocondrial, extraído de linfocitos de la sangre de pacientes antes de que se sometieran a radioterapia, se secuenció usando el Affymetrix Mitochondrial ADN resequencing chip 2.0 (Mitochip) comercialmente disponible. La secuencia obtenida se comparó con la secuencia de referencia (SEQ ID NO:1), y las variantes se puntuaron y se validaron.

Se encontró que en particular las variantes no sinónimas en cualquiera de los genes que codifican proteínas en el genoma mitocondrial se correlacionaron con el desarrollo de toxicidad inducida por radiación, tal como RILT, con la radiación.

El ADNmt se puede obtener de todos los tipos de muestras usando técnicas estándar, comercialmente disponibles en la técnica. Se prefiere el uso de muestras que contienen células nucleadas, preferiblemente células de la sangre, más preferiblemente glóbulos blancos. También se prefiere el uso de una muestra obtenida antes del comienzo de la irradiación.

La secuencia del ADNmt se puede determinar mediante métodos habituales que están comercialmente disponibles en la técnica. Las secuencias de ADNmt obtenidas se pueden comparar entonces con una secuencia de referencia, tal como SEQ ID NO:1, y se pueden determinar las variaciones.

Debido a la degeneración del código genético, no cualquier variación de la secuencia nucleotídica conducirá automáticamente a una alteración o variante en la secuencia proteica. Las variaciones en la secuencia nucleotídica que conducen a alteraciones (variantes) de las proteínas codificadas se denominan aquí variaciones “no sinónimas”. Las variaciones silenciosas que no dan como resultado la alteración de la secuencia proteica primaria se denominan variantes o variaciones “sinónimas”.

Los 13 genes de ADNmt que codifican proteínas se denominan ND1, ND2, CO1, CO2, ATP8, ATP6, CO3, ND3, ND4L, ND4, ND5, ND6, y CytB. En las tablas 1-13 se proporcionan sus secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 2-14). En la tabla 14 se muestra la posición en el genoma de ADNmt de estos 13 genes.

Una persona experta en la técnica será capaz de determinar si cierta variación en el ADNmt encontrada en un sujeto particular está dentro de la secuencia codificante de un gen mitocondrial que codifican una proteína. Para ese fin, puede alinear la secuencia obtenida del sujeto con la secuencia de referencia, y determinar si la variante está en el intervalo entre la primera y la última secuencia codificante de cualquiera de los genes enumerados en la tabla 14.

Un nucleótido variante se define aquí como un nucleótido que es diferente de su nucleótido homólogo en la misma posición en una secuencia de referencia, tal como SEQ ID NO: 1. Así, un nucleótido G en la posición 3600 en la secuencia del ADNmt de un sujeto es un nucleótido variante puesto que la posición 3600 en la secuencia de referencia (SEQ ID NO:1) es una C.

Si el nucleótido variante está dentro de la secuencia codificante de cualquiera de los genes que codifican una proteína (genes proteicos), entonces se puede determinar el triplete que codifica el aminoácido correspondiente. La persona experta sabrá cómo determinar la posición del aminoácido correspondiente. En detalle: en primer lugar puede determinar la posición de la variante (N) con respecto al codón de partida restando la posición de la primera posición nucleotídica codificante (FCNP) del número de posición de N. Por ejemplo, una variación en la posición N = 3340 está dentro del gen ND1 (Tabla 14) en la posición relativa 3340-3308 = 32.

A continuación, puede determinar el número del codón triplete para esa posición dividiendo el valor absoluto del número de posición relativo entre 3, añadiendo 1 al resultado, y redondeando a la baja el valor hacia cero. Por ejemplo, las posiciones relativas 30 a 32 están dentro del número del triplete 11 del gen ND1. El triplete 11 codifica el número de aminoácido 11 del gen ND1.

Una fórmula para ese cálculo en Microsoft Excel se leería: ROUNDDOWN(((ABS(N-FNP))/3+1);0). En la técnica se encuentran disponibles, y se prefieren, programas de ordenador más adecuados para convertir variaciones nucleotídicas en variaciones de aminoácidos.

Una vez que se ha determinado el número del codón del triplete, se puede determinar si la variación nucleotídica dará como resultado una variación de aminoácido comparando el aminoácido codificado con la secuencia de referencia (SEQ ID NO: 1) y la secuencia en las tablas 1-13. En este proceso se ha de tener cuidado para usar el código genético para ADN mitocondrial, que es ligeramente diferente del código para ADN nuclear. La tabla del uso de codones para ADN mitocondrial es conocida, y se proporciona aquí en la figura 1. Si la variación nucleotídica no altera el aminoácido codificado, la variación se denomina como variación sinónima, de otro modo se considera una variación no sinónima.

Encontramos que hay una correlación positiva entre el número de variaciones no sinónimas y el riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación, tal como RILT, tras la radiación. En la Tabla 16 más abajo se muestran los datos brutos obtenidos con la población más grande de 321 pacientes con cáncer de pulmón. Los resultados obtenidos con la población más pequeña de 66 pacientes con cáncer de pulmón fueron comparables, si no idénticos. En la tabla 16 se muestra que el número de variaciones no sinónimas en estos pacientes oscila de 0 a 14. Cuando los pacientes se agruparon según su número de variaciones no sinónimas, y se dejaron grupos con menos de 3 miembros, se puede observar que el riesgo en RILT aumenta al aumentar el número de variaciones no sinónimas (tabla 17 y figura 2).

Tabla 17. El riesgo en RILT aumenta al aumentar el número de variaciones no sinónimas.

Nº de variaciones no sinónimas	% de pacientes que desarrollan RILT
2	16%
3	17%
4	22%
5	17%
6	37%
7	32%
8	37%
9	20%
10	36%
11	20%

En la curva ROC producida con nuestros datos como se describe aquí, el uso de este “marcador” en un método según la invención dio como resultado una exactitud de 60%, que es una mejora con respecto a los métodos de la técnica anterior.

Por tanto, la invención se refiere a un método para predecir el riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación (tal como RILT), que comprende las etapas de obtener ADN mitocondrial de una muestra de un sujeto y determinar el número de variaciones no sinónimas presentes en al menos un gen que codifica una proteína mitocondrial, en el que un número más elevado de variaciones no sinónimas corresponde a un mayor riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación, tal como toxicidad pulmonar.

Cuando este método se combina con los métodos que emplean otros factores de riesgo o factores de riesgo adicionales, esto se puede hacer ventajosamente en un denominado nomograma. En él, se atribuye un valor a un cierto factor de riesgo (tal como el número de variaciones no sinónimas en el ADN mitocondrial), que se convierte entonces en un factor de riesgo, en el que un valor más elevado indica un mayor riesgo.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un método para predecir el riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación, que comprende las etapas de obtener ADN mitocondrial de una muestra de un sujeto, determinar el número de variaciones no sinónimas presentes en al menos un gen que codifica una proteína mitocondrial y atribuir un valor al número de variaciones no sinónimas, en el que un valor más elevado corresponde a un mayor riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación, tal como toxicidad pulmonar, como se define en las reivindicaciones. Encontramos además que el método se podría mejorar puntuando solamente aquellas variaciones no sinónimas que ocurren en el genoma del ADNmt en las posiciones que estaban menos conservadas en la evolución. Para la determinación de la conservación evolutiva de las posiciones individuales en el genoma del ADNmt, usamos una base de datos proporcionada en línea en http://mtsnp.tmig.or.jp/mtsnp/search_mtSAP_evaluation_e.html. En ella, se puede encontrar el genoma completo del ADNmt de 61 especies de mamíferos. Usamos esos datos para determinar la conservación evolutiva de cada aminoácido codificado por la secuencia de referencia del ADNmt (SEQ ID NO:1).

Los resultados se muestran en las tablas 1-13 en la columna Porcentaje de Conservación (%cons).

Se obtuvieron así resultados particularmente buenos cuando se excluyeron del análisis las variantes no sinónimas que estaban bien conservadas en la secuencia de referencia. Se encontró que las variantes de aminoácidos en las posiciones que estaban evolutivamente menos conservadas en la secuencia de referencia fueron mejores pronosticadores para la toxicidad inducida por radiación, tal como RILT, que las variantes en las posiciones bien conservadas.

Por ejemplo, el número 11 de aminoácido en el gen ATP6 (Tabla 1) está 13,1% conservado, y por lo tanto tendría un mejor valor pronosticador que el número 1 de aminoácido, que está 98,4% conservado.

Por lo tanto, la invención se refiere a un método como se describe anteriormente en el que dichas variaciones no sinónimas se seleccionan del grupo de variantes que están conservadas menos del 100%.

Menos del 100%, en el presente contexto, significa 99% o menos, tal como 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91%, 90%, 89%, 88%, 87%, 86%, 85%, 84%, 83%, 82%, 81%, 80%, o menos conservado, tal como 79%, 78%, 77%, 76%, 75%, 74%, 73%, 72%, 71%, 70%, 69%, 68%, 67%, 66%, 65%, 64%, 63%, 62%, 61%, 60%, 59%, 58%, 57%, 56%, 55%, 54%, 53%, 52%, 51%, 50%, o menos, incluyendo cualquier número entre 49 y 10.

Se encontró que hay un número óptimo de conservación a usar en la presente invención. Si el porcentaje de conservación disminuye, el número de variaciones de aminoácidos no sinónimas que se pueden usar en el análisis también disminuye, haciendo la predicción cada vez menos fiable. Por otro lado, el valor pronosticador de la variante individual aumenta al disminuir el porcentaje de conservación. Ese mecanismo da como resultado un porcentaje óptimo de conservación que produce el valor predictivo óptimo. En nuestra población de ensayo, se encontró que ese valor óptimo estaba entre menos de 85-95%, tal como menor o igual a 90% (<=90%).

Puesto que nuestra población de ensayo es suficientemente grande, se espera que este porcentaje de conservación sea un valor de corte adecuado para llevar a cabo el método en cualquier otra población.

En una realización preferida, la invención se refiere por lo tanto a un método como se describe anteriormente, en el que dichas variaciones no sinónimas se producen en posiciones que están como máximo 90% conservadas (<=90% conservadas).

Esto se ilustra mediante los datos presentados en la Tabla 18 y figura 3.

Tabla 18: El riesgo en RILT aumenta al aumentar el número de variaciones no sinónimas en posiciones <=90% conservadas.

Nº de variaciones no sinónimas en posiciones <=90% conservadas	% de pacientes que desarrollan RILT
2	15%
3	16%
4	33%
5	32%
6	23%
7	43%
8	36%
9	22%
10	38%
11	33%

Se encontró que el método es particularmente útil en una población de pacientes que sufre cáncer de pulmón. Por lo tanto, en una realización preferida, la invención se refiere a un método como se describe anteriormente en el que al sujeto se le diagnostica cáncer de pulmón.

El valor predictivo del método como se describe anteriormente se podría incluso mejorar adicionalmente cuando el valor atribuido al número de variaciones no sinónimas se añadió a un valor obtenido a partir de parámetros clínicos. A este respecto, el parámetro clínico más útil fue la puntuación de disnea de referencia.

La expresión puntuación de disnea de referencia, en este contexto, significa la insuficiencia respiratoria antes del comienzo de la terapia de radiación, puntuada cualitativamente en una escala 0-5 según el Common Toxicity Criteria versión 3.0 (CTCAEv3.0). Por supuesto, también se pueden usar diferentes versiones de CTC, así como diferentes enfoques para puntuar la disnea, tal como una puntuación según otros esquemas (ejemplo: RTOG), o usando medidas cuantitativas para puntuar la disnea (tal como midiendo el movimiento de los pacientes a lo largo del tiempo, usando por ejemplo un dispositivo podómetro).

Por lo tanto, la invención se refiere a un método como se describe anteriormente, que comprende adicionalmente la etapa de atribuir un valor a la puntuación de disnea de referencia del sujeto, y añadir ese valor al valor obtenido a partir del número de variaciones no sinónimas para obtener un valor agregado, en el que un valor agregado más elevado corresponde a un mayor riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación, tal como toxicidad pulmonar.

Los valores atribuidos al número de variaciones no sinónimas y el valor atribuido a la puntuación de disnea de referencia del sujeto se pueden representar ventajosamente en un nomograma. Tal nomograma se muestra en la figura 5.

Un nomograma es una herramienta para estimar la probabilidad del resultado asignando puntos (escala superior) a cada valor pronosticador. La suma de estas puntuaciones corresponde a una probabilidad del suceso (dos escalas en la parte inferior).

También encontramos que un método como se describe anteriormente se podría incluso mejorar adicionalmente cuando también se tenían en cuenta variaciones en los genes que codifican los ARNt, en particular aquellas variaciones que ocurren en los bucles de los ARNt.

La Tabla 15 muestra las posiciones nucleotídicas de los bucles de los ARNt. Hay tres bucles; el bucle D, el bucle T y el bucle anti-CD. El bucle D en ARNt contiene el nucleótido modificado dihidrouridina. Esta compuesto de 7 a 11 bases, y está cerrado por un par de bases de Watson Crick. El bucle TψC (generalmente denominado el bucle T) contiene timina, una base encontrada habitualmente en ADN y pseudouracilo (ψ). El bucle D y el bucle T forman una interacción terciaria en ARNt. El bucle anticodón consiste en 7 nucleótidos que engloban los tres nucleótidos que corresponden a las tres bases del codón del ARNm.

En la tabla 19 y figura 4 se muestra la correlación entre el número de variantes en los bucles de los genes de ARNt.

Tabla 19: El riesgo en RILT aumenta al aumentar el número de variaciones en posiciones que codifican los bucles de los ARNt.

Nº de variaciones en posiciones que codifican bucles de ARNt	% de pacientes que desarrollan RILT
0	20%
1	33%
2	36%

En una realización preferida, la invención se refiere por lo tanto a un método como se describe anteriormente, en el que se cuenta el número de nucleótidos variantes en cualquiera de los tres bucles, y se atribuye un valor al número de variantes. Cuanto mayor sea el número de variantes, mayor es el valor atribuido. El valor así obtenido se puede añadir entonces al valor agregado obtenido de las variantes no sinónimas y la puntuación de disnea de referencia.

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere por lo tanto a un método como se describe anteriormente, que comprende adicionalmente la etapa de determinar el número de variaciones en posiciones de bucle de ARNt, atribuir un valor al número de variaciones en las posiciones de bucle de ARNt, y añadir ese valor al valor obtenido del número de variaciones no sinónimas o al valor agregado.

En una realización incluso más preferida, también se tiene en cuenta el estado de tratamiento del sujeto. Los pacientes tratados con quimioterapia tuvieron un mayor riesgo de toxicidad inducida por radiación, tal como RILT, tras el tratamiento de radiación. Este riesgo aumentó con la dosis de quimioterapia. Por lo tanto, el tratamiento también se puede integrar con éxito en un método según la invención. Para ese fin, se atribuye un valor al estado de tratamiento, proporcional a la dosis de quimioterapia, y ese valor se añade al valor obtenido del número de variaciones no sinónimas o al valor agregado.

Como se detalla anteriormente, el genoma mitocondrial consiste en 13 genes que codifican 13 proteínas diferentes. El método se puede llevar a cabo considerando solamente las variaciones no sinónimas en uno de estos genes, en cada posición o en algunas posiciones seleccionadas, tales como las posiciones menos conservadas. Sin embargo, la exactitud y fiabilidad del método mejoran cuando se incluye más de un gen en el análisis, tal como 2 genes o más de 2 genes, tal como 3 o 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o todos los genes que codifican proteínas.

La figura 6 muestra una curva ROC obtenida cuando se aplicó un método preferido según la invención a la población del presente estudio. En un cierto punto en la curva ROC, se predijo que 64 pacientes no tienen RILT tras el tratamiento de radiación, mientras que sí lo tienen 5 pacientes.

Por lo tanto, cuando se usa este punto para predecir si un paciente podría recibir dosis más elevadas de radiación, estos pacientes tienen un riesgo relativo de 8% de desarrollar RILT. Esto es una mejora significativa (p = 0,012, prueba de la igualdad de proporciones de Chi cuadrado) desde el 24% de pacientes que desarrollan RILT en todo el conjunto de datos del entrenamiento. Además, en otro punto en la curva ROC, se predijo que 23 pacientes desarrollarían RILT y se podrían seleccionar para el tratamiento con radioprotectores caros, tal como amifostina, o terapia protónica. Aunque en ese punto, 5 (22%) pacientes fueron erróneamente predichos como radiosensibles, esta proporción es significativamente menor (p < 0,001, prueba de la Chi cuadrado) que el 76% de pacientes que no desarrollan RILT en todo el conjunto de datos del entrenamiento. Los gastos de (sobre)tratar tal proporción pequeña de pacientes son sustancialmente más pequeños que cuando se incluyesen todos los pacientes (beneficio relativo incrementado).

El modelo como se describió anteriormente no trabaja solamente para pacientes con cáncer de pulmón o toxicidad pulmonar inducida por radiación. Cuando aplicamos el mismo modelo a pacientes diagnosticados con cáncer de mama, encontramos que el modelo predijo la aparición de toxicidad inducida por radiación con gran precisión y exactitud.

En una población de 21 pacientes con cáncer de mama, se obtuvo ADN mitocondrial de fibroblastos de cada paciente antes del comienzo de la radioterapia, y se determinó el número de variaciones no sinónimas presentes en al menos un gen que codifica una proteína mitocondrial, en el que dichas variaciones no sinónimas aparecen en posiciones que están menos de 90% conservadas. Correlacionamos estos hallazgos con los datos de toxicidad inducida por radiación procedentes de estos pacientes, en este caso medidos como fibrosis inducida por fibroblastos, puntuada cuantitativamente según los criterios LENT/SOMA (Herskind et al., Radiother. Oncol. 1998; 47: 263-269, Pavy JJ, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31 (5):1049-91.). El criterio de valoración fue un grado de fibrosis de al menos 2 (>=2).

Encontramos una excelente correlación entre la predicción del modelo y la fibrosis real observada en el grupo de pacientes (Tabla 20).

Tabla 20: Correlación entre la predicción del método según la invención y la toxicidad inducida por radiación observada en el grupo de pacientes.

	Método de la invención		
Fibrosis	Riesgo alto	Riesgo bajo	Total
>=2	8	2	10
<2	2	9	11
Total	10	11	21

A partir de los datos proporcionados en la tabla 20, se puede concluir que la exactitud del método según la invención es 17/21 u 81%. El valor predictivo positivo es 8/10 u 80%, mientras que el valor predictivo negativo es 9/11 u 82%. La especificidad del método en este grupo fue 9/11 u 82%, y la sensibilidad fue 8/10 u 80%.

La posibilidad de predecir si los pacientes serán hipersensibles a la radioterapia, o no, permitirá un suministro más óptimo y finalmente el uso de mayores dosis de radiación (y de este modo un mejor control del tumor y resultado) en pacientes que no son hipersensibles. Esta invención será útil predominantemente en centros y clínicas de radioterapia que tratan pacientes con cáncer, tales como pacientes con cáncer de pulmón y pacientes con cáncer de mama. La invención también será útil en el área de la protección frente a la radiación, tal como el cribado de sujetos para trabajar o vivir en un área con mayor radiación, tal como para el cribado de pilotos, astronautas o trabajadores en un área contaminada por radiación o en una planta nuclear.

Leyenda a las figuras

Figura 1. Tabla de codones para ADN mitocondrial.

Figura 2. Gráfica de dispersión con línea de tendencia. La figura muestra los datos presentados en la tabla 17. Se puede observar que el riesgo en RILT aumenta al aumentar el número de variaciones no sinónimas.

Figura 3. Gráfica de dispersión con línea de tendencia. La figura muestra los datos presentados en la tabla 18. Se puede observar que el riesgo en RILT aumenta al aumentar el número de variaciones no sinónimas en las posiciones que están 90% o menos conservadas.

Figura 4. Gráfica de dispersión con línea de tendencia. La figura muestra los datos presentados en la tabla 19. Se puede observar que el riesgo en RILT aumenta al aumentar el número de variaciones en los genes que codifican los ARNt en la posición que codifica los bucles de ARNt.

Figura 5. El nomograma es un modelo que visualiza un diagrama para determinar la probabilidad de RILT. La figura muestra un modelo para determinar la probabilidad de disnea >= 2. La línea horizontal más arriba indica el número de puntos a atribuir a cierto parámetro. Por ejemplo: si se encuentran 0 variaciones en el bucle de ARNt de un individuo, entonces se puntúa con 0 puntos. Cuando se encuentran 15 variaciones no sinónimas en posiciones menos de 90% conservadas, esto da cuenta de 42 puntos adicionales. Una puntuación de disnea de referencia de 1 da cuenta de 27 puntos. Los puntos totales para este individuo serían entonces 42 más 14 más 0, es 56 puntos totales. Este individuo puntuaría entonces una probabilidad de alrededor de 60% de RILT, calculado en base a la línea horizontal de puntos totales y el valor respectivo de la línea de disnea max. >=2.

Figura 6. CURVA ROC obtenida de la población de pacientes con cáncer de pulmón ensayados aquí.

Figura 7: CURVA ROC obtenida de la población de pacientes con cáncer de mama ensayados aquí.

Tabla 1: gen ATP6.

AA#	AA	%cons.
1	M	98,4
2	N	96,7
3	E	95,1
4	N	91,8
5	L	100,0
6	F	98,4
7	A	65,6
8	S	78,7
9	F	100,0
10	I	57,4
11	A	13,1
12	P	100,0
13	T	81,7
14	I	30,0
15	L	33,3
16	G	98,3
17	L	67,2
18	P	86,9
19	A	14,8
20	A	13,1
21	V	19,7
22	L	70,5
23	I	88,5
24	I	78,7
25	L	29,5
26	F	91,8
27	P	98,4
28	P	9,8
29	L	36,1
30	L	82,0
31	I	13,1
32	P	80,3
33	T	41,0
34	S	32,8
35	K	29,5
36	Y	4,9
37	L	83,6
38	I	73,8
39	N	65,6
40	N	100,0
41	R	98,4
42	L	68,9
43	I	45,9
44	T	26,2
45	T	13,1
46	Q	100,0
47	Q	80,3
48	W	93,4
49	L	86,9
50	I	55,7
51	K	21,3
52	L	86,9
53	T	47,5
54	S	47,5
55	K	100,0
56	Q	100,0
57	M	90,2
58	M	78,7
59	A	16,4
60	M	29,5
61	H	100,0
62	N	78,7
63	T	19,7
64	K	85,2
65	G	100,0
66	R	50,8
67	T	86,9
68	W	100,0
69	S	47,5
70	L	100,0
71	M	95,1
72	L	96,7
73	V	16,4
74	S	90,2
75	L	100,0
76	I	93,4
77	I	16,4
78	F	100,0
79	I	100,0
80	A	27,9
81	T	9,8
82	T	96,7
83	N	100,0
84	L	96,7

AA#	AA	%cons.
85	L	98,4
86	G	100,0
87	L	93,4
88	L	91,8
89	P	100,0
90	H	80,3
91	S	82,0
92	F	100,0
93	T	98,4
94	P	100,0
95	T	100,0
96	T	100,0
97	Q	100,0
98	L	100,0
99	S	96,7
100	M	95,1
101	N	98,4
102	L	83,6
103	A	18,0
104	M	98,4
105	A	98,4
106	I	91,8
107	P	100,0
108	L	100,0
109	W	100,0
110	A	80,3
111	G	85,2
112	A	32,8
113	V	98,4
114	I	55,7

AA#	AA	%cons.
115	M	34,4
116	G	100,0
117	F	90,2
118	R	100,0
119	S	3,3
120	K	100,0
121	I	1,6
122	K	98,4
123	N	14,8
124	A	9,8
125	L	98,4
126	A	96,7
127	H	100,0
128	F	83,6
129	L	98,4
130	P	100,0
131	Q	100,0
132	G	100,0
133	T	100,0
134	P	100,0
135	T	39,3
136	P	68,9
137	L	100,0
138	I	96,7
139	P	100,0
140	M	98,4
141	L	98,4
142	V	49,2
143	I	83,6
144	I	100,0

AA#	AA	%cons.
145	E	98,4
146	T	100,0
147	I	98,4
148	S	100,0
149	L	100,0
150	L	13,1
151	I	100,0
152	Q	98,4
153	P	100,0
154	M	59,0
155	A	98,4
156	L	98,4
157	A	100,0
158	V	95,1
159	R	100,0
160	L	100,0
161	T	100,0
162	A	100,0
163	N	100,0
164	I	100,0
165	T	100,0
166	A	100,0
167	G	100,0
168	H	100,0
169	L	98,4
170	L	100,0
171	M	52,5
172	H	100,0
173	L	100,0
174	I	96,7

AA#	AA	%cons.
175	G	98,4
176	S	24,6
177	A	91,8
178	T	88,5
179	L	98,4
180	A	68,9
181	M	6,6
182	S	23,0
183	T	13,1
184	I	96,7
185	N	23,0
186	L	23,0
187	P	27,9
188	S	8,2
189	T	13,1
190	L	41,0
191	I	85,2
192	I	9,8
193	F	91,8
194	T	36,1
195	I	82,0
196	L	96,7
197	I	42,6
198	L	98,4
199	L	100,0
200	T	96,7
201	I	73,8
202	L	100,0
203	E	100,0
204	I	16,4

AA#	AA	%cons.
205	A	96,7
206	V	98,4
207	A	100,0
208	L	78,7
209	I	100,0
210	Q	100,0
211	A	98,4
212	Y	100,0
213	V	98,4
214	F	100,0
215	T	96,7
216	L	98,4
217	L	100,0
218	V	96,7
219	S	98,4
220	L	98,4
221	Y	100,0
222	L	100,0
223	H	100,0
224	D	91,8
225	N	100,0
226	T	78,7

Tabla 2: gen ATP 8

AA#	AA	%cons.
1	M	100,0
2	P	98,4
3	Q	98,4

4	L	98,4
5	N	16,4
6	T	96,7
7	T	11,5
8	V	8,2
9	W	100,0
10	P	11,5
11	T	29,5
12	M	14,8
13	I	95,1
14	T	14,8
15	P	9,8
16	M	85,2
17	L	29,5
18	L	57,4
19	T	70,5
20	L	95,1
21	F	86,9
22	L	16,4
23	I	31,1
24	T	13,1
25	Q	95,1
26	L	86,9
27	K	96,7
28	M	19,7
29	L	21,3
30	N	27,9
31	T	6,6
32	N	16,4
33	Y	62,3
34	H	18,0
35	L	16,4
36	P	16,4
37	P	82,0
38	S	16,4

39	P	42,6
40	K	67,2
41	P	16,4
42	M	18,0
43	K	55,7
44	M	13,1
45	K	14,8
46	N	9,8
47	Y	6,6
48	N	26,2
49	K	11,5
50	P	91,8
51	W	100,0
52	E	77,0
53	P	11,5
54	K	93,4
55	W	100,0
56	T	98,4
57	K	100,0
58	I	77,0
59	C	6,6
60	S	41,0
61	L	9,8
62	H	32,8
63	S	82,0
64	L	78,6
65	P	83,9
66	P	21,4
67	Q	68,6
68	S	68,4

Tabla 3: gen CO1

AA#	AA	%cons.
1	M	100,0
2	F	95,1
3	A	8,2
4	D	13,1
5	R	100,0
6	W	100,0
7	L	96,7
8	F	93,4
9	S	100,0
10	T	100,0
11	N	100,0
12	H	100,0
13	K	100,0
14	D	100,0
15	I	100,0
16	G	100,0
17	T	100,0
18	L	100,0
19	Y	100,0
20	L	95,1
21	L	91,8
22	F	100,0
23	G	100,0
24	A	98,4
25	W	100,0
26	A	100,0
27	G	100,0
28	V	13,1

AA#	AA	%cons.
29	L	11,5
30	G	100,0
31	T	98,4
32	A	88,5
33	L	98,4
34	S	100,0
35	L	86,9
36	L	100,0
37	I	100,0
38	R	100,0
39	A	93,4
40	E	100,0
41	L	100,0
42	G	100,0
43	Q	100,0
44	P	100,0
45	G	100,0
46	N	14,8
47	L	100,0
48	L	88,5
49	G	98,4
50	N	14,8
51	D	100,0
52	H	16,4
53	I	93,4
54	Y	100,0
55	N	98,4
56	V	98,4

AA#	AA	%cons.
57	I	75,4
58	V	100,0
59	T	98,4
60	A	98,4
61	H	100,0
62	A	100,0
63	F	100,0
64	V	90,2
65	M	100,0
66	I	100,0
67	F	100,0
68	F	100,0
69	M	98,4
70	V	100,0
71	M	100,0
72	P	100,0
73	I	93,4
74	M	98,4
75	I	93,4
76	G	100,0
77	G	100,0
78	F	100,0
79	G	100,0
80	N	100,0
81	W	100,0
82	L	100,0
83	V	95,1
84	P	100,0

AA#	AA	%cons.
85	L	100,0
86	M	100,0
87	I	100,0
88	G	100,0
89	A	100,0
90	P	100,0
91	D	100,0
92	M	100,0
93	A	100,0
94	F	100,0
95	P	100,0
96	R	100,0
97	M	96,7
98	N	100,0
99	N	100,0
100	M	100,0
101	S	100,0
102	F	98,4
103	W	100,0
104	L	98,4
105	L	100,0
106	P	98,4
107	P	100,0
108	S	100,0
109	L	6,6
110	L	98,4
111	L	100,0
112	L	100,0
113	L	86,9
114	A	91,8

AA#	AA	%cons.
115	S	100,0
116	A	11,5
117	M	72,1
118	V	86,9
119	E	100,0
120	A	100,0
121	G	100,0
122	A	91,8
123	G	100,0
124	T	100,0
125	G	100,0
126	W	100,0
127	T	100,0
128	V	100,0
129	Y	100,0
130	P	100,0
131	P	100,0
132	L	100,0
133	A	98,4
134	G	100,0
135	N	100,0
136	Y	11,5
137	S	16,4
138	H	100,0
139	P	16,4
140	G	100,0
141	A	96,7
142	S	100,0
143	V	100,0
144	D	100,0

AA#	AA	%cons.
145	L	100,0
146	T	73,8
147	I	98,4
148	F	98,4
149	S	100,0
150	L	100,0
151	H	100,0
152	L	100,0
153	A	100,0
154	G	100,0
155	V	68,9
156	S	98,4
157	S	100,0
158	I	100,0
159	L	100,0
160	G	98,4
161	A	96,7
162	I	100,0
163	N	100,0
164	F	100,0
165	I	100,0
166	T	98,4
167	T	100,0
168	I	96,7
169	I	98,4
170	N	100,0
171	M	100,0
172	K	100,0
173	P	98,4
174	P	100,0

AA#	AA	%cons.
175	A	100,0
176	M	78,7
177	T	27,9
178	Q	100,0
179	Y	100,0
180	Q	98,4
181	T	96,7
182	P	100,0
183	L	100,0
184	F	100,0
185	V	100,0
186	W	100,0
187	S	100,0
188	V	86,9
189	L	86,9
190	I	90,2
191	T	100,0
192	A	100,0
193	V	95,1
194	L	100,0
195	L	98,4
196	L	98,4
197	L	100,0
198	S	91,8
199	L	100,0
200	P	100,0
201	V	100,0
202	L	100,0
203	A	100,0
204	A	100,0

AA#	AA	%cons.
205	G	100,0
206	I	100,0
207	T	100,0
208	M	100,0
209	L	100,0
210	L	100,0
211	T	100,0
212	D	100,0
213	R	100,0
214	N	100,0
215	L	100,0
216	N	100,0
217	T	100,0
218	T	100,0
219	F	100,0
220	F	98,4
221	D	98,4
222	P	100,0
223	A	95,1
224	G	100,0
225	G	100,0
226	G	98,4
227	D	100,0
228	P	100,0
229	I	96,7
230	L	100,0
231	Y	100,0
232	Q	100,0
233	H	100,0
234	L	100,0

AA#	AA	%cons.
235	F	100,0
236	W	100,0
237	F	100,0
238	F	100,0
239	G	100,0
240	H	100,0
241	P	100,0
242	E	100,0
243	V	100,0
244	Y	100,0
245	I	100,0
246	L	100,0
247	I	98,4
248	L	98,4
249	P	98,4
250	G	98,4
251	F	100,0
252	G	100,0
253	M	73,8
254	I	96,7
255	S	100,0
256	H	100,0
257	I	93,4
258	V	98,4
259	T	95,1
260	Y	91,8
261	Y	100,0
262	S	100,0
263	G	96,7
264	K	100,0

AA#	AA	%cons.
265	K	98,4
266	E	100,0
267	P	100,0
268	F	100,0
269	G	100,0
270	Y	100,0
271	M	100,0
272	G	100,0
273	M	100,0
274	V	98,4
275	W	98,4
276	A	98,4
277	M	100,0
278	M	90,2
279	S	100,0
280	I	100,0
281	G	100,0
282	F	100,0
283	L	100,0
284	G	100,0
285	F	100,0
286	I	100,0
287	V	100,0
288	W	100,0
289	A	100,0
290	H	100,0
291	H	100,0
292	M	100,0
293	F	100,0
294	T	100,0

AA#	AA	%cons.
295	V	100,0
296	G	100,0
297	M	78,7
298	D	100,0
299	V	100,0
300	D	100,0
301	T	100,0
302	R	100,0
303	A	100,0
304	Y	98,4
305	F	100,0
306	T	100,0
307	S	100,0
308	A	98,4
309	T	100,0
310	M	100,0
311	I	100,0
312	I	100,0
313	A	100,0
314	I	100,0
315	P	100,0
316	T	100,0
317	G	100,0
318	V	100,0
319	K	100,0
320	V	98,4
321	F	100,0
322	S	100,0
323	W	100,0
324	L	100,0

AA#	AA	%cons.
325	A	100,0
326	T	100,0
327	L	100,0
328	H	100,0
329	G	100,0
330	S	11,5
331	N	90,2
332	M	4,9
333	K	96,7
334	W	100,0
335	S	95,1
336	A	11,5
337	A	96,7
338	V	6,6
339	L	78,7
340	W	100,0
341	A	100,0
342	L	100,0
343	G	100,0
344	F	100,0
345	I	100,0
346	F	100,0
347	L	100,0
348	F	100,0
349	T	100,0
350	V	86,9
351	G	100,0
352	G	100,0
353	L	100,0
354	T	100,0

AA#	AA	%cons.
355	G	100,0
356	I	96,7
357	V	93,4
358	L	100,0
359	A	91,8
360	N	100,0
361	S	100,0
362	S	100,0
363	L	100,0
364	D	100,0
365	I	96,7
366	V	95,1
367	L	100,0
368	H	100,0
369	D	100,0
370	T	100,0
371	Y	100,0
372	Y	100,0
373	V	100,0
374	V	98,4
375	A	100,0
376	H	98,4
377	F	100,0
378	H	100,0
379	Y	100,0
380	V	100,0
381	L	100,0
382	S	98,4
383	M	98,4
384	G	100,0

AA#	AA	%cons.
385	A	100,0
386	V	100,0
387	F	100,0
388	A	100,0
389	I	98,4
390	M	93,4
391	G	90,2
392	G	98,4
393	F	98,4
394	I	21,3
395	H	100,0
396	W	100,0
397	F	100,0
398	P	100,0
399	L	100,0
400	F	96,7
401	S	78,7
402	G	100,0
403	Y	93,4
404	T	93,4
405	L	96,7
406	D	32,8
407	Q	32,8
408	T	83,6
409	Y	13,1
410	A	100,0
411	K	100,0
412	I	83,6
413	H	91,8
414	F	100,0

AA#	AA	%cons.
415	T	27,9
416	I	77,0
417	M	98,4
418	F	100,0
419	I	14,8
420	G	100,0
421	V	98,4
422	N	100,0
423	L	52,5
424	T	100,0
425	F	100,0
426	F	100,0
427	P	100,0
428	Q	100,0
429	H	98,4
430	F	100,0
431	L	100,0
432	G	100,0
433	L	100,0
434	S	91,8
435	G	100,0
436	M	100,0
437	P	100,0
438	R	100,0
439	R	98,4
440	Y	100,0
441	S	100,0
442	D	100,0
443	Y	100,0
444	P	100,0

AA#	AA	%cons.
445	D	100,0
446	A	100,0
447	Y	100,0
448	T	100,0
449	T	70,5
450	W	100,0
451	N	100,0
452	I	16,4
453	L	18,0
454	S	100,0
455	S	100,0
456	V	13,1
457	G	100,0
458	S	100,0
459	F	98,4
460	I	98,4
461	S	100,0
462	L	100,0
463	T	96,7
464	A	100,0
465	V	96,7
466	M	63,9
467	L	78,7
468	M	98,4
469	I	57,4
470	F	96,7
471	M	75,4
472	I	80,3
473	W	100,0
474	E	100,0

AA#	AA	%cons.
475	A	98,4
476	F	100,0
477	A	91,8
478	S	96,7
479	K	100,0
480	R	100,0
481	K	16,4
482	V	96,7
483	L	41,0
484	M	16,4
485	V	75,4
486	E	82,0
487	E	6,6
488	P	19,7
489	S	42,6
490	M	1,6
491	N	95,1
492	L	72,1
493	E	100,0
494	W	100,0
495	L	98,4
496	Y	24,6
497	G	100,0
498	C	96,7
499	P	100,0
500	P	100,0
501	P	98,4
502	Y	93,4
503	H	100,0
504	T	100,0

AA#	AA	%cons.
505	F	100,0
506	E	100,0
507	E	90,2
508	P	96,7
509	V	31,1
510	Y	80,3
511	M	13,1
512	K	54,1
513	S	13,1

Tabla 4: gen CO2

AA#	AA	%cons.
1	M	100,0
2	A	85,2
3	H	19,7
4	A	11,5
5	A	13,1
6	Q	90,2
7	V	11,5
8	G	98,4
9	L	39,3
10	Q	100,0
11	D	98,4
12	A	100,0
13	T	82,0
14	S	100,0
15	P	100,0
16	I	95,1
17	M	100,0
18	E	100,0
19	E	100,0
20	L	100,0
21	I	13,1
22	T	4,9
23	F	100,0
24	H	98,4
25	D	100,0
26	H	98,4
27	A	27,9
28	L	98,4

AA#	AA	%cons.
29	M	100,0
30	I	95,1
31	I	14,8
32	F	98,4
33	L	96,7
34	I	100,0
35	C	9,8
36	F	14,8
37	L	100,0
38	V	98,4
39	L	100,0
40	Y	100,0
41	A	14,8
42	L	14,8
43	F	11,5
44	L	70,5
45	T	14,8
46	L	100,0
47	T	95,1
48	T	96,7
49	K	90,2
50	L	100,0
51	T	95,1
52	N	14,8
53	T	96,7
54	N	21,3
55	I	14,8
56	S	9,8

AA#	AA	%cons.
57	D	93,4
58	A	98,4
59	Q	100,0
60	E	96,7
61	M	16,4
62	E	100,0
63	T	98,4
64	V	27,9
65	W	100,0
66	T	100,0
67	I	95,1
68	L	96,7
69	P	98,4
70	A	100,0
71	I	73,8
72	I	100,0
73	L	100,0
74	V	16,4
75	L	83,6
76	I	100,0
77	A	100,0
78	L	100,0
79	P	100,0
80	S	100,0
81	L	100,0
82	R	98,4
83	I	98,4
84	L	100,0

AA#	AA	%cons.
85	Y	100,0
86	M	90,2
87	T	16,4
88	D	100,0
89	E	100,0
90	V	8,2
91	N	91,8
92	D	18,0
93	P	100,0
94	S	63,9
95	L	78,7
96	T	100,0
97	I	27,9
98	K	100,0
99	S	13,1
100	I	18,0
101	G	100,0
102	H	100,0
103	Q	100,0
104	W	100,0
105	Y	98,4
106	W	100,0
107	T	13,1
108	Y	100,0
109	E	98,4
110	Y	98,4
111	T	91,8
112	D	98,4
113	Y	98,4
114	G	14,8

AA#	AA	%cons.
115	G	14,8
116	L	100,0
117	I	14,8
118	F	98,4
119	N	14,8
120	S	100,0
121	Y	100,0
122	M	98,4
123	L	14,8
124	P	96,7
125	P	14,8
126	L	14,8
127	F	14,8
128	L	100,0
129	E	14,8
130	P	93,4
131	G	100,0
132	D	27,9
133	L	86,9
134	R	98,4
135	L	100,0
136	L	100,0
137	D	9,8
138	V	98,4
139	D	100,0
140	N	98,4
141	R	96,7
142	V	80,3
143	V	93,4
144	L	98,4

AA#	AA	%cons.
145	P	98,4
146	I	9,8
147	E	93,4
148	A	16,4
149	P	47,5
150	I	73,8
151	R	100,0
152	M	86,9
153	M	14,8
154	I	86,9
155	T	18,0
156	S	100,0
157	Q	16,4
158	D	100,0
159	V	100,0
160	L	98,4
161	H	98,4
162	S	91,8
163	W	100,0
164	A	82,0
165	V	85,2
166	P	100,0
167	T	9,8
168	L	93,4
169	G	100,0
170	L	91,8
171	K	100,0
172	T	90,2
173	D	100,0
174	A	100,0

AA#	AA	%cons.
175	I	93,4
176	P	100,0
177	G	100,0
178	R	100,0
179	L	100,0
180	N	100,0
181	Q	100,0
182	T	57,4
183	T	95,1
184	F	14,8
185	T	36,1
186	A	32,8
187	T	70,5
188	R	100,0
189	P	100,0
190	G	100,0
191	V	24,6
192	Y	63,9
193	Y	100,0
194	G	100,0
195	Q	100,0
196	C	100,0
197	S	100,0
198	E	100,0
199	I	100,0
200	C	100,0
201	G	100,0
202	A	21,3
203	N	100,0
204	H	100,0

AA#	AA	%cons.
205	S	100,0
206	F	100,0
207	M	100,0
208	P	100,0
209	I	100,0
210	V	96,7
211	L	93,4
212	E	100,0
213	L	60,7
214	I	16,4
215	P	88,5
216	L	96,7
217	K	75,4
218	I	16,4
219	F	100,0
220	E	100,0
221	M	14,8
222	G	14,8
223	P	14,8
224	V	16,4
225	F	14,8
226	T	11,5
227	L	65,0

Tabla 5: gen CO3

AA#	AA	%cons.
1	M	100,0
2	T	93,4
3	H	100,0
4	Q	100,0
5	S	11,5
6	H	100,0
7	A	93,4
8	Y	100,0
9	H	100,0
10	M	98,4
11	V	98,4
12	K	14,8
13	P	100,0
14	S	100,0
15	P	100,0
16	W	100,0
17	P	100,0
18	L	100,0
19	T	100,0
20	G	100,0
21	A	100,0
22	L	93,4
23	S	100,0
24	A	100,0
25	L	95,1
26	L	98,4
27	M	54,1
28	T	98,4

AA#	AA	%cons.
29	S	100,0
30	G	100,0
31	L	95,1
32	A	23,0
33	M	98,4
34	W	100,0
35	F	100,0
36	H	100,0
37	F	77,0
38	H	14,8
39	S	91,8
40	M	21,3
41	T	34,4
42	L	96,7
43	L	90,2
44	M	16,4
45	L	72,1
46	G	96,7
47	L	88,5
48	L	49,2
49	T	82,0
50	N	90,2
51	T	23,0
52	L	95,1
53	T	96,7
54	M	93,4
55	Y	88,5
56	Q	100,0

AA#	AA	%cons.
57	W	100,0
58	W	100,0
59	R	100,0
60	D	100,0
61	V	27,9
62	T	1,6
63	R	100,0
64	E	100,0
65	S	54,1
66	T	100,0
67	Y	27,9
68	Q	100,0
69	G	100,0
70	H	100,0
71	H	100,0
72	T	100,0
73	P	70,5
74	P	16,4
75	V	98,4
76	Q	100,0
77	K	98,4
78	G	95,1
79	L	100,0
80	R	100,0
81	Y	100,0
82	G	100,0
83	M	100,0
84	I	73,8

AA#	AA	%cons.
85	L	100,0
86	F	100,0
87	I	100,0
88	T	14,8
89	S	100,0
90	E	100,0
91	V	91,8
92	F	82,0
93	F	100,0
94	F	100,0
95	A	54,1
96	G	100,0
97	F	100,0
98	F	100,0
99	W	100,0
100	A	98,4
101	F	100,0
102	Y	100,0
103	H	100,0
104	S	100,0
105	S	100,0
106	L	100,0
107	A	93,4
108	P	100,0
109	T	100,0
110	P	88,5
111	Q	13,1
112	L	98,4
113	G	100,0
114	G	90,2

AA#	AA	%cons.
115	H	18,0
116	W	100,0
117	P	100,0
118	P	98,4
119	T	82,0
120	G	98,4
121	I	96,7
122	T	31,1
123	P	96,7
124	L	98,4
125	N	95,1
126	P	98,4
127	L	83,6
128	E	93,4
129	V	100,0
130	P	100,0
131	L	100,0
132	L	100,0
133	N	100,0
134	T	100,0
135	S	88,5
136	V	83,6
137	L	100,0
138	L	100,0
139	A	100,0
140	S	100,0
141	G	98,4
142	V	100,0
143	S	88,5
144	I	98,4

AA#	AA	%cons.
145	T	100,0
146	W	100,0
147	A	96,7
148	H	100,0
149	H	98,4
150	S	100,0
151	L	98,4
152	M	98,4
153	E	95,1
154	N	13,1
155	N	82,0
156	R	98,4
157	N	16,4
158	Q	39,3
159	M	91,8
160	I	39,3
161	Q	96,7
162	A	95,1
163	L	100,0
164	L	31,1
165	I	91,8
166	T	100,0
167	I	100,0
168	L	31,1
169	L	100,0
170	G	100,0
171	L	36,1
172	Y	100,0
173	F	100,0
174	T	100,0

AA#	AA	%cons.
175	L	72,1
176	L	98,4
177	Q	100,0
178	A	88,5
179	S	82,0
180	E	100,0
181	Y	100,0
182	F	21,3
183	E	100,0
184	S	14,8
185	P	54,1
186	F	100,0
187	T	90,2
188	I	100,0
189	S	91,8
190	D	100,0
191	G	95,1
192	I	44,3
193	Y	100,0
194	G	100,0
195	S	100,0
196	T	100,0
197	F	100,0
198	F	100,0
199	V	54,1
200	A	95,1
201	T	100,0
202	G	100,0
203	F	100,0
204	H	100,0

AA#	AA	%cons.
205	G	100,0
206	L	95,1
207	H	100,0
208	V	100,0
209	I	100,0
210	I	98,4
211	G	100,0
212	S	88,5
213	T	91,8
214	F	98,4
215	L	100,0
216	T	27,9
217	I	13,1
218	C	100,0
219	F	50,8
220	I	19,7
221	R	98,4
222	Q	100,0
223	L	78,7
224	M	8,2
225	F	70,5
226	H	100,0
227	F	100,0
228	T	100,0
229	S	93,4
230	K	27,9
231	H	100,0
232	H	100,0
233	F	100,0
234	G	100,0

AA#	AA	%cons.
235	F	100,0
236	E	98,4
237	A	96,7
238	A	98,4
239	A	98,4
240	W	100,0
241	Y	100,0
242	W	100,0
243	H	98,4
244	F	98,4
245	V	100,0
246	D	100,0
247	V	100,0
248	V	95,1
249	W	100,0
250	L	100,0
251	F	98,4
252	L	100,0
253	Y	100,0
254	V	91,8
255	S	100,0
256	I	100,0
257	Y	100,0
258	W	100,0
259	W	100,0
260	G	100,0
261	S	100,0

Tabla 6: gen CytB

AA #	AA	%cons.
1	M	100,0
2	T	85,2
3	P	13,1
4	M	16,4
5	R	100,0
6	K	100,0
7	I	4,9
8	N	13,1
9	P	100,0
10	L	95,1
11	M	45,9
12	K	100,0
13	L	11,5
14	I	77,0
15	N	100,0
16	H	50,8
17	S	80,3
18	F	85,2
19	I	95,1
20	D	100,0
21	L	100,0
22	P	100,0
23	T	55,7
24	P	100,0
25	S	93,4
26	N	91,8
27	I	96,7

AA #	AA	%cons.
28	S	100,0
29	A	37,7
30	W	100,0
31	W	100,0
32	N	98,4
33	F	100,0
34	G	100,0
35	S	100,0
36	L	100,0
37	L	100,0
38	G	95,1
39	A	23,0
40	C	100,0
41	L	100,0
42	I	62,3
43	L	47,5
44	Q	100,0
45	I	98,4
46	T	9,8
47	T	100,0
48	G	100,0
49	L	100,0
50	F	100,0
51	L	100,0
52	A	100,0
53	M	100,0
54	H	100,0

AA #	AA	%cons.
55	Y	100,0
56	S	14,8
57	P	29,5
58	D	100,0
59	A	11,5
60	S	21,3
61	T	95,1
62	A	100,0
63	F	100,0
64	S	93,4
65	S	100,0
66	I	19,7
67	A	37,7
68	H	100,0
69	I	98,4
70	T	16,4
71	R	100,0
72	D	98,4
73	V	98,4
74	N	95,1
75	Y	98,4
76	G	100,0
77	W	100,0
78	I	37,7
79	I	91,8
80	R	100,0
81	Y	83,6

AA #	AA	%cons.
82	L	73,8
83	H	98,4
84	A	98,4
85	N	100,0
86	G	100,0
87	A	100,0
88	S	100,0
89	M	86,9
90	F	93,4
91	F	100,0
92	I	77,0
93	C	98,4
94	L	96,7
95	F	70,5
96	L	57,4
97	H	100,0
98	I	27,9
99	G	98,4
100	R	100,0
101	G	98,4
102	L	68,9
103	Y	100,0
104	Y	100,0
105	G	100,0
106	S	100,0
107	F	14,8
108	L	32,8
109	Y	29,5
110	S	16,4

AA #	AA	%cons.
111	E	95,1
112	T	100,0
113	W	100,0
114	N	100,0
115	I	88,5
116	G	100,0
117	I	59,0
118	I	70,5
119	L	100,0
120	L	100,0
121	L	29,5
122	A	29,5
123	T	27,9
124	M	100,0
125	A	93,4
126	T	98,4
127	A	100,0
128	F	100,0
129	M	83,6
130	G	100,0
131	Y	100,0
132	V	100,0
133	L	100,0
134	P	100,0
135	W	100,0
136	G	100,0
137	Q	100,0
138	M	100,0
139	S	100,0

AA #	AA	%cons.
140	F	100,0
141	W	100,0
142	G	98,4
143	A	100,0
144	T	100,0
145	V	100,0
146	I	100,0
147	T	100,0
148	N	100,0
149	L	100,0
150	L	98,4
151	S	100,0
152	A	100,0
153	I	95,1
154	P	100,0
155	Y	100,0
156	I	90,2
157	G	100,0
158	T	88,5
159	D	41,0
160	L	100,0
161	V	100,0
162	Q	26,2
163	W	100,0
164	I	80,3
165	W	100,0
166	G	100,0
167	G	98,4
168	Y	13,1

AA #	AA	%cons.
169	S	96,7
170	V	96,7
171	D	95,1
172	S	11,5
173	P	14,8
174	T	100,0
175	L	100,0
176	T	96,7
177	R	98,4
178	F	100,0
179	F	100,0
180	T	18,0
181	F	85,2
182	H	100,0
183	F	100,0
184	I	90,2
185	L	96,7
186	P	100,0
187	F	100,0
188	I	85,2
189	I	78,7
190	A	24,6
191	A	95,1
192	L	91,8
193	A	44,3
194	A	13,1
195	L	11,5
196	H	100,0
197	L	100,0

AA #	AA	%cons.
198	L	93,4
199	F	100,0
200	L	100,0
201	H	100,0
202	E	100,0
203	T	95,1
204	G	100,0
205	S	100,0
206	N	96,7
207	N	100,0
208	P	100,0
209	L	16,4
210	G	100,0
211	I	68,9
212	T	11,5
213	S	88,5
214	H	9,8
215	S	52,5
216	D	100,0
217	K	91,8
218	I	100,0
219	T	11,5
220	F	100,0
221	H	100,0
222	P	100,0
223	Y	100,0
224	Y	93,4
225	T	91,8
226	I	83,6

AA #	AA	%cons.
227	K	100,0
228	D	100,0
229	A	9,8
230	L	90,2
231	G	100,0
232	L	39,3
233	L	59,0
234	L	63,9
235	F	11,5
236	L	32,8
237	L	77,0
238	S	3,3
239	L	96,7
240	M	36,1
241	T	42,6
242	L	100,0
243	T	29,5
244	L	96,7
245	F	95,1
246	S	65,6
247	P	100,0
248	D	96,7
249	L	80,3
250	L	100,0
251	G	90,2
252	D	100,0
253	P	100,0
254	D	96,7
255	N	100,0

AA #	AA	%cons.
256	Y	88,5
257	T	73,8
258	L	11,5
259	A	98,4
260	N	95,1
261	P	100,0
262	L	100,0
263	N	55,7
264	T	100,0
265	P	100,0
266	P	93,4
267	H	100,0
268	I	100,0
269	K	100,0
270	P	100,0
271	E	100,0
272	W	100,0
273	Y	100,0
274	F	100,0
275	L	100,0
276	F	98,4
277	A	96,7
278	Y	100,0
279	T	8,2
280	I	100,0
281	L	100,0
282	R	100,0
283	S	100,0
284	V	16,4

AA #	AA	%cons.
285	P	100,0
286	N	100,0
287	K	100,0
288	L	100,0
289	G	100,0
290	G	100,0
291	V	100,0
292	L	91,8
293	A	100,0
294	L	100,0
295	L	26,2
296	L	60,7
297	S	100,0
298	I	100,0
299	L	95,1
300	I	83,6
301	L	100,0
302	A	60,7
303	M	4,9
304	I	60,7
305	P	100,0
306	I	9,8
307	L	96,7
308	H	98,4
309	M	11,5
310	S	88,5
311	K	91,8
312	Q	96,7
313	Q	16,4

AA #	AA	%cons.
314	S	85,2
315	M	80,3
316	M	75,4
317	F	98,4
318	R	100,0
319	P	100,0
320	L	60,7
321	S	90,2
322	Q	100,0
323	S	1,6
324	L	82,0
325	Y	16,4
326	W	100,0
327	L	45,9
328	L	100,0
329	A	14,8
330	A	83,6
331	D	73,8
332	L	100,0
333	L	73,8
334	I	23,0
335	L	100,0
336	T	100,0
337	W	100,0
338	I	100,0
339	G	100,0
340	G	93,4
341	Q	98,4
342	P	100,0

AA #	AA	%cons.
343	V	100,0
344	S	11,5
345	Y	18,0
346	P	100,0
347	F	65,6
348	T	4,9
349	I	65,6
350	I	93,4
351	G	98,4
352	Q	100,0
353	V	29,5
354	A	100,0
355	S	100,0
356	V	14,8
357	L	73,8
358	Y	100,0
359	F	100,0
360	T	32,8
361	T	20,0
362	I	86,9
363	L	83,6
364	I	39,3
365	L	86,9
366	M	85,2
367	P	100,0
368	T	9,8
369	I	6,6
370	S	52,5
371	L	50,8

AA #	AA	%cons.
372	I	63,9
373	E	100,0
374	N	96,7
375	K	39,3
376	M	31,1
377	L	85,2
378	K	91,8
379	W	0
380	A	0

Tabla 7: gen ND1

AA#	AA	%cons.
1	M	95,0
2	P	10,0
3	M	51,7
4	A	6,6
5	N	100,0
6	L	52,5
7	L	83,6
8	L	37,7
9	L	82,0
10	I	78,7
11	V	36,1
12	P	93,4
13	I	75,4
14	L	95,1
15	I	18,0
16	A	100,0
17	M	37,7
18	A	98,4
19	F	98,4
20	L	100,0
21	M	11,5
22	L	100,0
23	T	14,8
24	E	98,4
25	R	98,4
26	K	100,0
27	I	36,1
28	L	100,0

AA#	AA	%cons.
29	G	100,0
30	Y	96,7
31	M	95,1
32	Q	100,0
33	L	80,3
34	R	100,0
35	K	100,0
36	G	100,0
37	P	100,0
38	N	100,0
39	V	32,8
40	V	93,4
41	G	100,0
42	P	95,1
43	Y	83,6
44	G	100,0
45	L	88,5
46	L	98,4
47	Q	100,0
48	P	100,0
49	F	41,0
50	A	100,0
51	D	100,0
52	A	100,0
53	M	27,9
54	K	100,0
55	L	100,0
56	F	98,4

AA#	AA	%cons.
57	T	65,6
58	K	100,0
59	E	100,0
60	P	100,0
61	L	91,8
62	K	18,0
63	P	100,0
64	A	14,8
65	T	95,1
66	S	95,1
67	T	16,4
68	I	29,5
69	T	36,1
70	L	42,6
71	Y	19,7
72	I	78,7
73	T	9,8
74	A	96,7
75	P	100,0
76	T	31,1
77	L	93,4
78	A	93,4
79	L	95,1
80	T	73,8
81	I	19,7
82	A	98,4
83	L	93,4
84	L	16,4

AA#	AA	%cons.
85	L	26,2
86	W	100,0
87	T	23,0
88	P	100,0
89	L	85,2
90	P	98,4
91	M	98,4
92	P	100,0
93	N	14,8
94	P	85,2
95	L	100,0
96	V	24,6
97	N	86,9
98	L	39,3
99	N	98,4
100	L	88,5
101	G	86,9
102	L	36,1
103	L	96,7
104	F	100,0
105	I	54,1
106	L	100,0
107	A	95,1
108	T	27,9
109	S	100,0
110	S	88,5
111	L	100,0
112	A	67,2
113	V	100,0
114	Y	96,7

AA#	AA	%cons.
115	S	96,7
116	I	96,7
117	L	100,0
118	W	100,0
119	S	100,0
120	G	100,0
121	W	100,0
122	A	98,4
123	S	100,0
124	N	100,0
125	S	100,0
126	N	19,7
127	Y	100,0
128	A	93,4
129	L	98,4
130	I	85,2
131	G	100,0
132	A	96,7
133	L	96,7
134	R	100,0
135	A	100,0
136	V	100,0
137	A	100,0
138	Q	100,0
139	T	98,4
140	I	98,4
141	S	100,0
142	Y	100,0
143	E	100,0
144	V	95,1

AA#	AA	%cons.
145	T	91,8
146	L	90,2
147	A	93,4
148	I	93,4
149	I	98,4
150	L	95,1
151	L	100,0
152	S	88,5
153	T	13,1
154	L	80,3
155	L	93,4
156	M	70,5
157	S	34,4
158	G	100,0
159	S	100,0
160	F	91,8
161	N	16,4
162	L	98,4
163	S	67,2
164	T	65,6
165	L	95,1
166	I	75,4
167	T	54,1
168	T	98,4
169	Q	100,0
170	E	93,4
171	H	45,9
172	L	39,3
173	W	100,0
174	L	91,8

AA#	AA	%cons.
175	L	36,1
176	L	39,3
177	P	80,3
178	S	37,7
179	W	100,0
180	P	100,0
181	L	95,1
182	A	80,3
183	M	93,4
184	M	98,4
185	W	100,0
186	F	86,9
187	I	88,5
188	S	100,0
189	T	100,0
190	L	100,0
191	A	100,0
192	E	100,0
193	T	100,0
194	N	100,0
195	R	100,0
196	T	11,5
197	P	98,4
198	F	98,4
199	D	100,0
200	L	100,0
201	A	11,5
202	E	98,4
203	G	100,0
204	E	100,0

AA#	AA	%cons.
205	S	100,0
206	E	100,0
207	L	100,0
208	V	100,0
209	S	100,0
210	G	100,0
211	F	100,0
212	N	98,4
213	I	11,5
214	E	100,0
215	Y	100,0
216	A	96,7
217	A	91,8
218	G	100,0
219	P	98,4
220	F	98,4
221	A	100,0
222	L	80,3
223	F	100,0
224	F	98,4
225	M	50,8
226	A	98,4
227	E	100,0
228	Y	100,0
229	T	24,6
230	N	100,0
231	I	100,0
232	I	91,8
233	M	75,4
234	M	100,0

AA#	AA	%cons.
235	N	100,0
236	T	13,1
237	L	72,1
238	T	96,7
239	T	59,0
240	T	27,9
241	I	26,2
242	F	100,0
243	L	63,9
244	G	88,5
245	T	31,1
246	T	13,1
247	Y	19,7
248	D	11,5
249	A	4,9
250	L	8,2
251	S	14,8
252	P	88,5
253	E	86,9
254	L	77,0
255	Y	59,0
256	T	82,0
257	T	31,1
258	Y	4,9
259	F	85,2
260	V	11,5
261	T	24,6
262	K	95,1
263	T	80,3
264	L	85,2

AA#	AA	%cons.
265	L	68,9
266	L	96,7
267	T	93,4
268	S	24,6
269	L	36,1
270	F	100,0
271	L	100,0
272	W	100,0
273	I	80,3
274	R	100,0
275	T	9,8
276	A	9,8
277	Y	100,0
278	P	100,0
279	R	100,0
280	F	98,4
281	R	98,4
282	Y	100,0
283	D	100,0
284	Q	98,4
285	L	100,0
286	M	98,4
287	H	91,8
288	L	98,4
289	L	100,0
290	W	100,0
291	K	100,0
292	N	85,2
293	F	100,0
294	L	100,0

AA#	AA	%cons.
295	P	100,0
296	L	90,2
297	T	98,4
298	L	100,0
299	A	93,4
300	L	77,0
301	L	14,8
302	M	88,5
303	W	93,4
304	Y	27,9
305	V	44,3
306	S	77,0
307	M	29,5
308	P	95,1
309	I	77,0
310	T	23,0
311	I	11,5
312	S	49,2
313	S	50,8
314	I	80,3
315	P	100,0
316	P	100,0
317	Q	86,9
318	T	67,2

Tabla 8: gen ND2

AA#	AA	%cons.
1	M	100,0
2	N	75,4
3	P	96,7
4	L	44,3
5	A	19,7
6	Q	14,8
7	P	13,1
8	V	1,6
9	I	83,6
10	Y	31,1
11	S	26,2
12	T	85,2
13	I	29,5
14	F	26,2
15	A	11,5
16	G	98,4
17	T	93,4
18	L	29,5
19	I	78,7
20	T	52,5
21	A	13,1
22	L	29,5
23	S	98,4
24	S	86,9
25	H	93,4
26	W	95,1
27	F	24,6
28	F	13,1

AA#	AA	%cons.
29	T	16,4
30	W	100,0
31	V	23,0
32	G	100,0
33	L	54,1
34	E	100,0
35	M	85,2
36	N	86,9
37	M	68,9
38	L	85,2
39	A	93,4
40	F	19,7
41	I	95,1
42	P	100,0
43	V	14,8
44	L	67,2
45	T	31,1
46	K	67,2
47	K	55,7
48	M	9,8
49	N	59,0
50	P	91,8
51	R	98,4
52	S	62,3
53	T	67,2
54	E	100,0
55	A	88,5
56	A	67,2

AA#	AA	%cons.
57	I	24,6
58	K	100,0
59	Y	98,4
60	F	96,7
61	L	85,2
62	T	85,2
63	Q	100,0
64	A	88,5
65	T	90,2
66	A	100,0
67	S	100,0
68	M	93,4
69	I	41,0
70	L	85,2
71	L	24,6
72	M	59,0
73	A	73,8
74	I	67,2
75	L	14,8
76	F	3,3
77	N	96,7
78	N	14,8
79	M	41,0
80	L	21,3
81	S	77,0
82	G	88,5
83	Q	75,4
84	W	100,0

AA#	AA	%cons.
85	T	77,0
86	M	9,8
87	T	39,3
88	N	26,7
89	T	13,1
90	T	26,2
91	N	90,2
92	Q	24,6
93	Y	11,5
94	S	23,0
95	S	85,2
96	L	23,0
97	M	41,0
98	I	21,3
99	M	6,6
100	M	19,7
101	A	93,4
102	M	18,0
103	A	55,7
104	M	83,6
105	K	100,0
106	L	96,7
107	G	100,0
108	M	34,4
109	A	67,2
110	P	96,7
111	F	98,4
112	H	98,4
113	F	88,5
114	W	98,4

AA#	AA	%cons.
115	V	88,5
116	P	100,0
117	E	100,0
118	V	100,0
119	T	88,5
120	Q	100,0
121	G	100,0
122	T	18,0
123	P	59,0
124	L	98,4
125	T	27,9
126	S	75,4
127	G	93,4
128	L	60,7
129	L	26,2
130	L	93,4
131	L	100,0
132	T	100,0
133	W	100,0
134	Q	100,0
135	K	100,0
136	L	62,3
137	A	98,4
138	P	100,0
139	I	21,3
140	S	86,9
141	I	73,8
142	M	23,0
143	Y	83,6
144	Q	95,1

AA#	AA	%cons.
145	I	82,0
146	S	55,7
147	P	65,6
148	S	73,8
149	L	29,5
150	N	91,8
151	V	9,8
152	S	6,6
153	L	57,4
154	L	60,7
155	L	54,1
156	T	55,7
157	L	37,7
158	S	37,7
159	I	44,3
160	L	63,9
161	S	100,0
162	I	70,5
163	M	16,4
164	A	6,6
165	G	100,0
166	S	14,8
167	W	100,0
168	G	95,1
169	G	100,0
170	L	100,0
171	N	100,0
172	Q	100,0
173	T	98,4
174	Q	93,4

AA#	AA	%cons.
175	L	95,1
176	R	96,7
177	K	100,0
178	I	93,4
179	L	47,5
180	A	96,7
181	Y	96,7
182	S	98,4
183	S	100,0
184	I	100,0
185	T	16,4
186	H	98,4
187	M	95,1
188	G	100,0
189	W	100,0
190	M	100,0
191	M	21,3
192	A	67,2
193	V	27,9
194	L	63,9
195	P	27,9
196	Y	83,6
197	N	88,5
198	P	90,2
199	N	14,8
200	M	32,8
201	T	62,3
202	I	42,6
203	L	93,4
204	N	93,4

AA#	AA	%cons.
205	L	91,8
206	T	31,1
207	I	83,6
208	Y	100,0
209	I	82,0
210	I	26,2
211	L	37,7
212	T	100,0
213	T	19,7
214	T	57,4
215	A	9,8
216	F	98,4
217	L	21,3
218	L	47,5
219	L	45,9
220	N	21,3
221	L	36,1
222	N	60,7
223	S	70,5
224	S	49,2
225	T	96,7
226	T	73,8
227	T	75,4
228	L	68,9
229	L	9,8
230	L	93,4
231	S	85,2
232	R	13,1
233	T	59,0
234	W	100,0

AA#	AA	%cons.
235	N	98,4
236	K	88,5
237	L	21,3
238	T	23,0
239	W	13,1
240	L	27,9
241	T	63,9
242	P	18,0
243	L	52,5
244	I	59,0
245	P	13,1
246	S	13,1
247	T	54,1
248	L	75,4
249	L	83,6
250	S	100,0
251	L	77,0
252	G	100,0
253	G	100,0
254	L	100,0
255	P	100,0
256	P	100,0
257	L	98,4
258	T	52,5
259	G	98,4
260	F	98,4
261	L	31,1
262	P	98,4
263	K	98,4
264	W	98,4

AA#	AA	%cons.
265	A	14,8
266	I	90,2
267	I	85,2
268	E	11,5
269	E	100,0
270	F	9,8
271	T	65,6
272	K	82,0
273	N	88,5
274	N	42,6
275	S	37,7
276	L	24,6
277	I	72,1
278	I	13,1
279	P	77,0
280	T	72,1
281	I	16,4
282	M	91,8
283	A	91,8
284	T	8,2
285	I	11,5
286	T	19,7
287	L	100,0
288	L	91,8
289	N	98,4
290	L	98,4
291	Y	73,8
292	F	100,0
293	Y	100,0
294	L	13,1

AA#	AA	%cons.
295	R	100,0
296	L	86,9
297	I	50,8
298	Y	100,0
299	S	72,1
300	T	67,2
301	S	60,7
302	I	11,5
303	T	100,0
304	L	29,5
305	L	14,8
306	P	98,4
307	M	9,8
308	S	24,6
309	N	95,1
310	N	93,4
311	V	11,5
312	K	100,0
313	M	72,1
314	K	72,1
315	W	93,4
316	Q	63,9
317	F	68,9
318	E	50,0
319	H	13,1
320	T	55,9
321	K	86,9
322	P	21,7
323	T	26,2
324	P	31,1

AA#	AA	%cons.
325	F	21,3
326	L	68,9
327	P	77,0
328	T	44,3
329	L	72,1
330	I	54,1
331	A	1,7
332	L	45,9
333	T	13,1
334	T	73,8
335	L	50,8
336	L	70,5
337	L	98,4
338	P	100,0
339	I	16,4
340	S	32,8
341	P	98,4
342	F	8,2
343	M	21,3
344	L	23,3
345	M	11,9
346	I	12,1
347	L	12,3

Tabla 9: gen ND3

AA#	AA	%cons.
1	M	91,8
2	N	98,4
3	F	13,1
4	A	14,8
5	L	60,7
6	I	9,8
7	L	88,5
8	M	11,5
9	I	32,8
10	N	98,4
11	T	60,7
12	L	44,3
13	L	95,1
14	A	67,2
15	L	29,5
16	L	65,6
17	L	90,2
18	M	13,1
19	I	16,4
20	I	85,2
21	T	13,1
22	F	100,0
23	W	98,4
24	L	91,8
25	P	100,0
26	Q	96,7
27	L	78,7
28	N	82,0

AA#	AA	%cons.
29	G	1,6
30	Y	98,4
31	M	16,4
32	E	98,4
33	K	100,0
34	S	32,8
35	T	6,6
36	P	98,4
37	Y	100,0
38	E	100,0
39	C	100,0
40	G	100,0
41	F	100,0
42	D	100,0
43	P	100,0
44	M	59,0
45	S	14,8
46	P	14,8
47	A	98,4
48	R	96,7
49	V	4,9
50	P	100,0
51	F	100,0
52	S	98,4
53	M	95,1
54	K	100,0
55	F	100,0
56	F	100,0

AA#	AA	%cons.
57	L	100,0
58	V	85,2
59	A	100,0
60	I	100,0
61	T	100,0
62	F	100,0
63	L	100,0
64	L	98,4
65	F	98,4
66	D	98,4
67	L	100,0
68	E	100,0
69	I	96,7
70	A	100,0
71	L	96,7
72	L	100,0
73	L	100,0
74	P	96,7
75	L	96,7
76	P	100,0
77	W	100,0
78	A	98,4
79	L	14,8
80	Q	95,1
81	T	67,2
82	T	24,6
83	N	73,8
84	L	73,8

AA#	AA	%cons.
85	P	14,8
86	L	36,1
87	M	80,3
88	V	6,6
89	M	9,8
90	S	11,5
91	S	31,1
92	L	75,4
93	L	27,9
94	L	98,4
95	I	85,2
96	I	16,4
97	I	34,4
98	L	100,0
99	A	73,8
100	L	47,5
101	S	59,0
102	L	100,0
103	A	95,1
104	Y	100,0
105	E	100,0
106	W	100,0
107	L	24,6
108	Q	83,6
109	K	88,5
110	G	100,0
111	L	100,0
112	D	16,4
113	W	100,0
114	T	44,3

AA#	AA	%cons.
115	E	96,6

Tabla 10: gen ND4

AA #	AA	%cons.
1	M	100,0
2	L	100,0
3	K	100,0
4	L	18,0
5	I	85,2
6	V	4,9
7	P	98,4
8	T	93,4
9	I	50,8
10	M	96,7
11	L	98,4
12	L	31,1
13	P	100,0
14	L	80,3
15	T	88,5
16	W	91,8
17	L	62,3
18	S	98,4
19	K	78,7
20	K	27,9
21	H	11,5
22	M	60,7
23	I	67,2
24	W	100,0
25	I	85,2
26	N	98,4
27	T	54,1
28	T	88,5

AA #	AA	%cons.
29	T	32,8
30	H	50,8
31	S	96,7
32	L	80,3
33	I	18,0
34	I	96,7
35	S	86,9
36	I	9,8
37	I	55,7
38	P	14,8
39	L	93,4
40	L	29,5
41	F	21,3
42	F	13,1
43	N	65,6
44	Q	82,0
45	I	6,6
46	N	37,7
47	N	18,3
48	N	60,7
49	L	15,0
50	F	8,2
51	S	19,7
52	C	4,9
53	S	88,5
54	P	8,2
55	T	23,0
56	F	90,2

AA #	AA	%cons.
57	S	31,1
58	S	68,9
59	D	100,0
60	P	45,9
61	L	98,4
62	T	13,1
63	T	55,7
64	P	100,0
65	L	100,0
66	L	90,2
67	M	19,7
68	L	100,0
69	T	85,2
70	T	55,7
71	W	100,0
72	L	100,0
73	L	98,4
74	P	100,0
75	L	100,0
76	T	8,2
77	I	44,3
78	M	60,7
79	A	100,0
80	S	98,4
81	Q	100,0
82	R	6,6
83	H	100,0
84	L	91,8

AA #	AA	%cons.
85	S	49,2
86	S	4,9
87	E	95,1
88	P	42,6
89	L	47,5
90	S	14,8
91	R	82,0
92	K	96,7
93	K	96,7
94	L	77,0
95	Y	88,5
96	L	27,9
97	S	36,1
98	M	83,6
99	L	88,5
100	I	77,0
101	S	26,2
102	L	100,0
103	Q	98,4
104	I	34,4
105	S	24,6
106	L	100,0
107	I	88,5
108	M	95,1
109	T	86,9
110	F	100,0
111	T	47,5
112	A	91,8
113	T	67,2

AA #	AA	%cons.
114	E	98,4
115	L	88,5
116	I	90,2
117	M	44,3
118	F	91,8
119	Y	98,4
120	I	93,4
121	F	6,6
122	F	100,0
123	E	100,0
124	T	27,9
125	T	100,0
126	L	100,0
127	I	73,8
128	P	100,0
129	T	100,0
130	L	96,7
131	A	4,9
132	I	90,2
133	I	100,0
134	T	96,7
135	R	96,7
136	W	100,0
137	G	100,0
138	N	90,2
139	Q	100,0
140	P	16,4
141	E	98,4
142	R	100,0

AA #	AA	%cons.
143	L	96,7
144	N	98,4
145	A	100,0
146	G	98,4
147	T	21,3
148	Y	100,0
149	F	100,0
150	L	100,0
151	F	100,0
152	Y	100,0
153	T	100,0
154	L	100,0
155	V	41,0
156	G	98,4
157	S	100,0
158	L	93,4
159	P	100,0
160	L	100,0
161	L	100,0
162	I	42,6
163	A	83,6
164	L	100,0
165	I	37,7
166	Y	60,7
167	T	26,2
168	H	19,7
169	N	85,2
170	T	34,4
171	L	36,1

AA #	AA	%cons.
172	G	98,4
173	S	70,5
174	L	96,7
175	N	86,9
176	I	27,9
177	L	73,8
178	L	50,8
179	L	37,7
180	T	26,2
181	L	39,3
182	T	24,6
183	A	26,2
184	Q	45,9
185	E	11,5
186	L	73,8
187	S	14,8
188	N	32,8
189	S	65,6
190	W	91,8
191	A	8,2
192	N	73,8
193	N	27,9
194	L	42,6
195	M	29,5
196	W	100,0
197	L	90,2
198	A	91,8
199	Y	13,1
200	T	14,8

AA #	AA	%cons.
201	M	88,5
202	A	98,4
203	F	100,0
204	M	83,6
205	V	88,5
206	K	100,0
207	M	96,7
208	P	100,0
209	L	95,1
210	Y	100,0
211	G	100,0
212	L	83,6
213	H	96,7
214	L	100,0
215	W	100,0
216	L	100,0
217	P	100,0
218	K	100,0
219	A	100,0
220	H	100,0
221	V	100,0
222	E	100,0
223	A	100,0
224	P	100,0
225	I	100,0
226	A	100,0
227	G	100,0
228	S	100,0
229	M	100,0

AA #	AA	%cons.
230	V	90,2
231	L	100,0
232	A	100,0
233	A	100,0
234	V	45,9
235	L	100,0
236	L	100,0
237	K	100,0
238	L	100,0
239	G	100,0
240	G	96,7
241	Y	100,0
242	G	100,0
243	M	88,5
244	M	68,9
245	R	100,0
246	L	18,0
247	T	75,4
248	L	16,4
249	I	41,0
250	L	88,5
251	N	42,6
252	P	100,0
253	L	54,1
254	T	96,7
255	K	23,0
256	H	27,9
257	M	88,5
258	A	77,0

AA #	AA	%cons.
259	Y	100,0
260	P	100,0
261	F	100,0
262	L	49,2
263	V	4,9
264	L	98,4
265	S	96,7
266	L	86,9
267	W	100,0
268	G	100,0
269	M	100,0
270	I	80,3
271	M	100,0
272	T	98,4
273	S	98,4
274	S	93,4
275	I	93,4
276	C	96,7
277	L	98,4
278	R	100,0
279	Q	100,0
280	T	96,7
281	D	100,0
282	L	96,7
283	K	100,0
284	S	100,0
285	L	98,4
286	I	100,0
287	A	100,0

AA #	AA	%cons.
288	Y	100,0
289	S	98,4
290	S	100,0
291	I	8,2
292	S	100,0
293	H	100,0
294	M	100,0
295	A	88,5
296	L	100,0
297	V	98,4
298	V	13,1
299	T	13,1
300	A	98,4
301	I	67,2
302	L	82,0
303	I	88,5
304	Q	100,0
305	T	90,2
306	P	91,8
307	W	86,9
308	S	96,7
309	F	57,4
310	T	13,1
311	G	100,0
312	A	100,0
313	V	4,9
314	I	9,8
315	L	96,7
316	M	100,0

AA #	AA	%cons.
317	I	83,6
318	A	100,0
319	H	100,0
320	G	98,4
321	L	98,4
322	T	100,0
323	S	100,0
324	S	98,4
325	L	32,8
326	L	91,8
327	F	98,4
328	C	96,7
329	L	100,0
330	A	100,0
331	N	100,0
332	S	68,9
333	N	100,0
334	Y	100,0
335	E	100,0
336	R	98,4
337	T	39,3
338	H	98,4
339	S	96,7
340	R	98,4
341	I	16,4
342	M	96,7
343	I	82,0
344	L	93,4
345	S	14,8

AA #	AA	%cons.
346	Q	9,8
347	G	100,0
348	L	100,0
349	Q	98,4
350	T	59,0
351	L	55,7
352	L	93,4
353	P	100,0
354	L	98,4
355	M	96,7
356	A	77,0
357	F	9,8
358	W	100,0
359	W	100,0
360	L	88,5
361	L	78,7
362	A	96,7
363	S	95,1
364	L	98,4
365	A	31,1
366	N	100,0
367	L	98,4
368	A	93,4
369	L	98,4
370	P	100,0
371	P	100,0
372	T	78,7
373	I	100,0
374	N	100,0

AA #	AA	%cons.
375	L	100,0
376	L	27,9
377	G	98,4
378	E	100,0
379	L	96,7
380	S	11,5
381	V	63,9
382	L	13,1
383	V	19,7
384	T	14,8
385	T	26,2
386	F	98,4
387	S	95,1
388	W	100,0
389	S	98,4
390	N	86,9
391	I	36,1
392	T	82,0
393	L	9,8
394	L	23,0
395	L	91,8
396	T	24,6
397	G	96,7
398	L	44,3
399	N	100,0
400	M	42,6
401	L	42,6
402	V	3,3
403	T	100,0

AA #	AA	%cons.
404	A	85,2
405	L	82,0
406	Y	100,0
407	S	85,2
408	L	91,8
409	Y	86,9
410	M	100,0
411	F	19,7
412	T	27,9
413	T	63,9
414	T	86,9
415	Q	100,0
416	W	6,6
417	G	100,0
418	S	4,9
419	L	24,6
420	T	82,0
421	H	49,2
422	H	98,4
423	I	59,0
424	N	45,9
425	N	63,9
426	M	21,3
427	K	54,1
428	P	98,4
429	S	83,6
430	F	78,7
431	T	100,0
432	R	100,0

AA #	AA	%cons.
433	E	100,0
434	N	72,1
435	T	42,6
436	L	95,1
437	M	98,4
438	F	8,2
439	M	24,6
440	H	100,0
441	L	52,5
442	S	8,2
443	P	100,0
444	I	16,4
445	L	70,5
446	L	90,2
447	L	91,8
448	S	72,1
449	L	70,5
450	N	90,2
451	P	100,0
452	D	6,6
453	I	65,6
454	I	96,7
455	T	11,5
456	G	100,0
457	F	18,0
458	S	3,3
459	S	8,2

Tabla 11: gen ND4L

AA#	AA	%cons.
1	M	100,0
2	P	39,3
3	L	42,6
4	I	49,2
5	Y	55,7
6	M	42,6
7	N	100,0
8	I	62,3
9	M	23,0
10	L	62,3
11	A	100,0
12	F	93,4
13	T	42,6
14	I	26,2
15	S	73,8
16	L	88,5
17	L	47,5
18	G	100,0
19	M	26,2
20	L	88,5
21	V	18,0
22	Y	91,8
23	R	100,0
24	S	93,4
25	H	100,0
26	L	91,8
27	M	100,0
28	S	96,7
29	S	75,4

AA#	AA	%cons.
30	L	100,0
31	L	100,0
32	C	100,0
33	L	100,0
34	E	100,0
35	G	100,0
36	M	98,4
37	M	93,4
38	L	96,7
39	S	95,1
40	L	83,6
41	F	96,7
42	I	62,3
43	M	55,7
44	A	24,6
45	T	54,1
46	L	57,4
47	M	32,8
48	T	19,7
49	L	86,9
50	N	80,3
51	T	26,2
52	H	85,2
53	S	18,0
54	L	14,8
55	L	75,4
56	A	55,7
57	N	31,1
58	I	18,0

AA#	AA	%cons.
59	V	8,2
60	P	100,0
61	I	75,4
62	A	3,3
63	M	13,3
64	L	98,4
65	V	100,0
66	F	100,0
67	A	86,9
68	A	100,0
69	C	98,4
70	E	98,4
71	A	96,7
72	A	88,5
73	V	54,1
74	G	100,0
75	L	100,0
76	A	60,7
77	L	98,4
78	L	100,0
79	V	93,4
80	S	16,4
81	I	36,1
82	S	98,4
83	N	93,4
84	T	85,2
85	Y	96,7
86	G	100,0
87	L	29,5

AA#	AA	%cons.
88	D	100,0
89	Y	83,6
90	V	88,5
91	H	9,8
92	N	95,1
93	L	100,0
94	N	98,4
95	L	96,7
96	L	100,0
97	Q	96,7
98	C	100,0

Tabla 12: gen ND5

AA#	AA	%cons.
1	M	89,5
2	T	7,0
3	M	33,3
4	H	3,3
5	T	36,1
6	T	26,2
7	M	14,8
8	T	29,5
9	T	9,8
10	L	49,2
11	T	47,5
12	L	75,4
13	T	19,7
14	S	13,1
15	L	98,4
16	I	21,3
17	P	9,8
18	P	100,0
19	I	77,0
20	L	19,7
21	T	18,0
22	T	34,4
23	L	31,1
24	V	4,9
25	N	45,9
26	P	24,6
27	N	21,3
28	K	75,0

AA#	AA	%cons.
29	K	14,8
30	N	29,5
31	S	23,3
32	Y	63,9
33	P	90,2
34	H	32,8
35	Y	82,0
36	V	80,3
37	K	93,4
38	S	13,1
39	I	19,7
40	V	44,3
41	A	18,0
42	S	16,4
43	T	8,2
44	F	96,7
45	I	31,1
46	I	49,2
47	S	98,4
48	L	70,5
49	F	9,8
50	P	88,5
51	T	50,8
52	T	24,6
53	M	60,7
54	F	88,5
55	M	14,8
56	C	11,5

AA#	AA	%cons.
57	L	13,1
58	D	9,8
59	Q	72,1
60	E	91,8
61	V	9,8
62	I	47,5
63	I	80,3
64	S	70,5
65	N	88,5
66	W	98,4
67	H	86,9
68	W	98,4
69	A	8,2
70	T	77,0
71	T	18,0
72	Q	72,1
73	T	78,7
74	T	6,6
75	Q	9,8
76	L	88,5
77	S	57,4
78	L	63,9
79	S	90,2
80	F	91,8
81	K	100,0
82	L	72,1
83	D	100,0
84	Y	72,1

AA#	AA	%cons.
85	F	96,7
86	S	98,4
87	M	50,8
88	M	27,9
89	F	100,0
90	I	27,9
91	P	90,2
92	V	75,4
93	A	98,4
94	L	98,4
95	F	82,0
96	V	85,2
97	T	100,0
98	W	100,0
99	S	96,7
100	I	100,0
101	M	85,2
102	E	95,1
103	F	96,7
104	S	100,0
105	L	37,7
106	W	100,0
107	Y	100,0
108	M	100,0
109	N	8,2
110	S	93,4
111	D	100,0
112	P	95,1
113	N	52,5
114	I	95,1

AA#	AA	%cons.
115	N	78,7
116	Q	37,7
117	F	100,0
118	F	86,9
119	K	98,4
120	Y	96,7
121	L	100,0
122	L	85,2
123	I	21,3
124	F	100,0
125	L	100,0
126	I	86,9
127	T	96,7
128	M	100,0
129	L	41,0
130	I	93,4
131	L	100,0
132	V	85,2
133	T	82,0
134	A	96,7
135	N	98,4
136	N	100,0
137	L	83,6
138	F	88,5
139	Q	100,0
140	L	98,4
141	F	98,4
142	I	96,7
143	G	100,0
144	W	100,0

AA#	AA	%cons.
145	E	100,0
146	G	100,0
147	V	96,7
148	G	100,0
149	I	98,4
150	M	100,0
151	S	100,0
152	F	100,0
153	L	86,9
154	L	100,0
155	I	100,0
156	S	16,4
157	W	100,0
158	W	100,0
159	Y	60,7
160	A	18,0
161	R	98,4
162	A	16,4
163	D	91,8
164	A	100,0
165	N	100,0
166	T	100,0
167	A	100,0
168	A	100,0
169	I	14,8
170	Q	100,0
171	A	100,0
172	V	24,6
173	L	96,7
174	Y	96,7

AA#	AA	%cons.
175	N	100,0
176	R	100,0
177	I	98,4
178	G	100,0
179	D	100,0
180	I	82,0
181	G	100,0
182	F	88,5
183	I	65,6
184	L	65,6
185	A	54,1
186	L	13,1
187	A	85,2
188	W	100,0
189	F	86,9
190	I	3,3
191	L	39,3
192	H	31,1
193	S	34,4
194	N	95,1
195	S	63,9
196	W	96,7
197	D	52,5
198	P	8,2
199	Q	96,7
200	Q	93,4
201	M	19,7
202	A	1,6
203	L	26,2
204	L	55,7

AA#	AA	%cons.
205	N	47,5
206	A	2,0
207	N	48,1
208	P	18,3
209	S	16,9
210	L	24,6
211	T	6,6
212	P	91,8
213	L	98,4
214	L	44,3
215	G	98,4
216	L	95,1
217	L	68,9
218	L	85,2
219	A	100,0
220	A	98,4
221	A	27,9
222	G	100,0
223	K	100,0
224	S	100,0
225	A	100,0
226	Q	100,0
227	L	11,5
228	G	98,4
229	L	100,0
230	H	100,0
231	P	100,0
232	W	100,0
233	L	100,0
234	P	100,0

AA#	AA	%cons.
235	S	91,8
236	A	100,0
237	M	100,0
238	E	100,0
239	G	100,0
240	P	100,0
241	T	100,0
242	P	100,0
243	V	100,0
244	S	100,0
245	A	100,0
246	L	100,0
247	L	100,0
248	H	100,0
249	S	100,0
250	S	100,0
251	T	100,0
252	M	100,0
253	V	100,0
254	V	98,4
255	A	100,0
256	G	100,0
257	I	45,9
258	F	100,0
259	L	98,4
260	L	95,1
261	I	88,5
262	R	100,0
263	F	100,0
264	H	45,9

AA#	AA	%cons.
265	P	96,7
266	L	80,3
267	A	6,6
268	E	78,7
269	N	65,6
270	S	4,9
271	P	16,4
272	L	24,6
273	I	57,4
274	Q	72,1
275	T	88,5
276	L	41,0
277	T	55,7
278	L	95,1
279	C	96,7
280	L	91,8
281	G	100,0
282	A	100,0
283	I	75,4
284	T	100,0
285	T	100,0
286	L	100,0
287	F	100,0
288	A	13,1
289	A	98,4
290	V	8,2
291	C	100,0
292	A	100,0
293	L	85,2
294	T	98,4

AA#	AA	%cons.
295	Q	100,0
296	N	100,0
297	D	100,0
298	I	96,7
299	K	98,4
300	K	100,0
301	I	96,7
302	V	57,4
303	A	98,4
304	F	98,4
305	S	100,0
306	T	100,0
307	S	100,0
308	S	100,0
309	Q	100,0
310	L	100,0
311	G	100,0
312	L	100,0
313	M	100,0
314	M	78,7
315	V	96,7
316	T	98,4
317	I	85,2
318	G	100,0
319	I	78,7
320	N	98,4
321	Q	100,0
322	P	100,0
323	H	62,3
324	L	96,7

AA#	AA	%cons.
325	A	100,0
326	F	98,4
327	L	91,8
328	H	100,0
329	I	96,7
330	C	100,0
331	T	95,1
332	H	100,0
333	A	100,0
334	F	98,4
335	F	100,0
336	K	100,0
337	A	100,0
338	M	95,1
339	L	100,0
340	F	100,0
341	M	62,3
342	C	96,7
343	S	96,7
344	G	100,0
345	S	100,0
346	I	98,4
347	I	100,0
348	H	100,0
349	N	54,1
350	L	98,4
351	N	93,4
352	N	34,4
353	E	100,0
354	Q	100,0

AA#	AA	%cons.
355	D	100,0
356	I	100,0
357	R	100,0
358	K	100,0
359	M	98,4
360	G	100,0
361	G	95,1
362	L	93,4
363	L	21,3
364	K	78,7
365	T	44,3
366	M	57,4
367	P	100,0
368	L	21,3
369	T	100,0
370	S	54,1
371	T	60,7
372	S	41,0
373	L	95,1
374	T	19,7
375	I	70,5
376	G	96,7
377	S	83,6
378	L	96,7
379	A	98,4
380	L	100,0
381	A	8,2
382	G	100,0
383	M	70,5
384	P	100,0

AA#	AA	%cons.
385	F	95,1
386	L	100,0
387	T	83,6
388	G	100,0
389	F	100,0
390	Y	100,0
391	S	100,0
392	K	100,0
393	D	100,0
394	H	1,6
395	I	100,0
396	I	100,0
397	E	100,0
398	T	36,1
399	A	68,9
400	N	85,2
401	M	16,4
402	S	95,1
403	Y	80,3
404	T	83,6
405	N	100,0
406	A	88,5
407	W	100,0
408	A	100,0
409	L	98,4
410	S	18,0
411	I	42,6
412	T	98,4
413	L	93,4
414	I	65,6

AA#	AA	%cons.
415	A	100,0
416	T	98,4
417	S	90,2
418	L	67,2
419	T	100,0
420	S	13,1
421	A	34,4
422	Y	100,0
423	S	100,0
424	T	80,3
425	R	100,0
426	M	16,4
427	I	80,3
428	L	14,8
429	L	16,4
430	T	31,1
431	L	88,5
432	T	14,8
433	G	67,2
434	Q	73,8
435	P	100,0
436	R	95,1
437	F	78,7
438	P	50,8
439	T	39,3
440	L	47,5
441	T	23,0
442	N	18,0
443	I	95,1
444	N	98,4

AA#	AA	%cons.
445	E	100,0
446	N	100,0
447	N	85,2
448	P	90,2
449	T	11,5
450	L	95,1
451	L	19,7
452	N	95,1
453	P	55,7
454	I	98,4
455	K	85,2
456	R	100,0
457	L	100,0
458	A	32,8
459	A	4,9
460	G	98,4
461	S	98,4
462	L	14,8
463	F	83,6
464	A	91,8
465	G	98,4
466	F	82,0
467	L	47,5
468	I	77,0
469	T	27,9
470	N	50,8
471	N	75,4
472	I	85,2
473	S	1,6
474	P	100,0

AA#	AA	%cons.
475	A	1,6
476	S	27,9
477	P	3,3
478	F	1,6
479	Q	57,4
480	T	18,0
481	T	98,4
482	I	9,8
483	P	100,0
484	L	36,1
485	Y	73,8
486	L	73,8
487	K	100,0
488	L	55,7
489	T	62,3
490	A	98,4
491	L	93,4
492	A	23,0
493	V	70,5
494	T	98,4
495	F	4,9
496	L	73,8
497	G	100,0
498	L	24,6
499	L	26,2
500	T	9,8
501	A	95,1
502	L	54,1
503	D	18,0
504	L	85,2

AA#	AA	%cons.
505	N	73,8
506	Y	9,8
507	L	36,1
508	T	77,0
509	N	29,5
510	K	24,6
511	L	95,1
512	K	83,6
513	M	18,0
514	K	42,6
515	S	8,3
516	P	63,9
517	L	3,3
518	C	1,6
519	T	27,9
520	F	52,5
521	Y	11,5
522	F	100,0
523	S	98,4
524	N	63,9
525	M	41,0
526	L	100,0
527	G	100,0
528	F	27,9
529	Y	37,7
530	P	86,9
531	S	11,5
532	I	75,4
533	T	9,8
534	H	98,4

AA#	AA	%cons.
535	R	100,0
536	T	9,8
537	I	21,3
538	P	91,8
539	Y	24,6
540	L	23,0
541	G	9,8
542	L	96,7
543	L	29,5
544	T	13,1
545	S	85,2
546	Q	90,2
547	N	36,1
548	L	41,0
549	P	6,6
550	L	18,0
551	L	25,0
552	L	85,2
553	L	77,0
554	D	100,0
555	L	59,0
556	T	32,8
557	W	98,4
558	L	77,0
559	E	98,4
560	K	55,7
561	L	14,8
562	L	50,8
563	P	100,0
564	K	96,7

AA#	AA	%cons.
565	T	27,9
566	I	59,0
567	S	63,9
568	Q	23,0
569	H	9,8
570	Q	75,4
571	I	14,8
572	S	24,6
573	T	18,0
574	S	90,2
575	I	23,0
576	I	4,9
577	T	21,3
578	S	82,0
579	T	19,7
580	Q	96,7
581	K	86,9
582	G	98,4
583	M	19,7
584	I	82,0
585	K	100,0
586	L	78,7
587	Y	100,0
588	F	95,1
589	L	85,2
590	S	91,8
591	F	95,1
592	F	11,5
593	F	9,8
594	P	16,4

AA#	AA	%cons.
595	L	56,7
596	I	25,0
597	L	68,3
598	T	15,0
599	L	45,0
600	L	46,7
601	L	56,7
602	I	31,7
603	T	17,9

Tabla 13: gen ND6

AA#	AA	%cons.
1	M	70,5
2	M	29,4
3	Y	82,0
4	A	8,2
5	L	19,7
6	F	77,0
7	L	41,0
8	L	85,2
9	S	100,0
10	V	44,3
11	G	3,3
12	L	29,5
13	V	85,2
14	M	29,5
15	G	72,1
16	F	91,8
17	V	75,4
18	G	78,7
19	F	83,6
20	S	80,3
21	S	86,9
22	K	98,4
23	P	100,0
24	S	100,0
25	P	100,0
26	I	85,2
27	Y	98,4
28	G	100,0
29	G	100,0
30	L	83,6

AA#	AA	%cons.
31	V	29,5
32	L	100,0
33	I	77,0
34	V	62,3
35	S	90,2
36	G	100,0
37	V	11,5
38	V	72,1
39	G	100,0
40	C	98,4
41	V	4,9
42	I	73,8
43	I	27,9
44	L	63,9
45	N	37,7
46	F	52,5
47	G	86,9
48	G	90,2
49	G	11,5
50	Y	16,4
51	M	13,1
52	G	100,0
53	L	98,4
54	M	80,3
55	V	93,4
56	F	100,0
57	L	100,0
58	I	72,1
59	Y	100,0
60	L	100,0

AA#	AA	%cons.
61	G	100,0
62	G	100,0
63	M	100,0
64	M	31,1
65	V	100,0
66	V	100,0
67	F	100,0
68	G	100,0
69	Y	100,0
70	T	100,0
71	T	78,7
72	A	100,0
73	M	98,4
74	A	96,7
75	I	16,4
76	E	93,4
77	E	57,4
78	Y	98,4
79	P	100,0
80	E	96,7
81	A	24,6
82	W	98,4
83	G	34,4
84	S	86,9
85	G	14,8
86	V	29,5
87	E	14,8
88	V	70,5
89	L	67,2
90	V	11,5

AA#	AA	%cons.
91	S	19,7
92	V	11,5
93	L	39,3
94	V	29,5
95	G	86,9
96	L	70,5
97	A	9,8
98	M	54,1
99	E	95,1
100	V	40,7
101	G	16,7
102	L	52,9
103	V	62,3
104	L	36,1
105	W	36,1
106	V	41,0
107	K	11,5
108	E	27,6
109	Y	40,0
110	D	60,0
111	G	34,5
112	V	32,1
113	V	52,5
114	V	23,3
115	V	38,3
116	V	63,8
117	N	15,1
118	F	79,2
119	N	48,1
120	S	25,9
121	V	19,7
122	G	72,1

AA#	AA	%cons.
123	S	16,7
124	W	83,6
125	M	16,4
126	I	50,8
127	Y	59,0
128	E	24,6
129	G	29,5
130	E	26,2
131	G	39,3
132	S	49,2
133	G	75,4
134	L	27,9
135	I	19,7
136	R	32,8
137	E	68,9
138	D	47,5
139	P	13,1
140	I	18,0
141	G	98,4
142	A	21,3
143	G	18,0
144	A	72,1
145	L	90,2
146	Y	96,7
147	D	18,0
148	Y	73,8
149	G	91,8
150	R	14,8
151	W	98,4
152	L	67,2
153	V	55,7
154	V	54,1

AA#	AA	%cons.
155	V	72,1
156	T	50,8
157	G	98,4
158	W	98,4
159	T	18,0
160	L	96,7
161	F	67,2
162	V	42,6
163	G	55,0
164	V	65,6
165	Y	23,0
166	I	45,9
167	V	50,8
168	I	41,0
169	E	98,4
170	I	61,7
171	A	11,7
172	R	100,0
173	G	91,5
174	N	50,9

Tabla 14: Determinación de las posiciones de aminoácidos en un gen mitocondrial.

Nombre del gen	Primera Posición Nucleotídica Codificante (FCNP)	Última Posición Nucleotídica Codificante	Aminoácidos	SEQ ID NO:
ND1	3307	4260	1 - 318	2
ND2	4470	5510	1 - 347	3
CO1	5904	7442	1 - 513	4
CO2	7586	8266	1 - 227	5
ATP8	8366	8569	1 - 68	6
ATP6	8527	9204	1 - 226	7
CO3	9207	9989	1 - 261	8
ND3	10059	10403	1 - 115	9
ND4L	10470	10763	1 - 98	10
ND4	10760	12136	1 - 459	11
ND5	12337	14145	1 - 603	12
ND6	14673	14152	1 - 174	13
CytB	14747	15886	1 - 380	14

Tabla 15. Posiciones nucleotídicas de bucles de ARNt

ARNt	Bucle D	Bucle anti-CD	Bucle T
Phe	590-598	609-615	628-636
Val	1615-1620	1631-1637	1652-1657
Ile	4275-4280	4290-4296	4312-4318
Met	4415-4419	4430-4436	4451-4456
Trp	5525-5531	5542-5548	5561-5568
Asp	7531-7535	7546-7552	7567-7572
Lys	8307-8311	8321-8327	8343-8351
Gly	10004-10008	10019-10025	10039-10046
Arg	10418-10422	10433-10439	10453-10457
His	12151-12155	12166-12172	12187-12193
Ser (AGY)	12214-12217	12224-12230	12245-12252
Thr	15900-15907	15917-15932	15937-15941
Pro	16010-16005	15994-15998	15974-15968
Glu	14729-14725	14714-14708	14693-14687
Tyr	5879-5874	5864-5858	5843-5839
Cys	5814-5810	5800-5794	5780-5773
Asn	5717-5708	5698-5692	5676-5670
Ala	5642-5638	5627-5621	5606-5600
Leu (UUR)	3243-3252	32633269	3285-3291
Leu (CUN)	12279-12285	12296-12302	12317-12323
Ser (UCN)	7502-7498	7486-7480	7465-7459
Gln	43874380	4369-4363	4384-4342

Tabla 16: Datos brutos de 321 pacientes

Paciente nº	Nº de variantes no sinónimas	Nº de variantes no sinónimas en genes <=90% conservados	Nº de genes de ARNt variantes	Puntuación de disnea de referencia	RILT
1	3	3	0	2	SÍ
2	3	2	0	0	NO
3	2	2	0	0	NO
4	0	0	0	3	SÍ
5	3	3	0	1	NO
6	8	7	0	1	SÍ
7	6	5	0	0	NO
8	3	2	0	1	NO
9	9	8	0	1	NO
10	2	2	0	1	SÍ
11	4	4	0	0	NO
12	2	2	0	3	SÍ
13	4	3	1	0	NO
14	8	5	1	3	SÍ
15	4	4	0	1	NO
16	8	7	0	0	NO
17	6	5	1	0	NO
18	3	3	0	0	NO
19	6	6	1	2	SÍ
20	2	2	0	2	NO
21	2	2	0	1	NO
22	10	9	1	0	NO
23	7	6	1	0	NO
24	3	2	0	0	NO
25	4	4	1	1	SÍ
26	5	5	1	1	NO
27	10	10	0	0	NO
28	7	7	1	1	SÍ
29	2	2	0	1	NO
30	9	8	1	0	NO
31	6	5	0	1	NO
32	2	2	0	0	NO
33	2	2	0	0	NO

Paciente nº	Nº de variantes no sinónimas	Nº de variantes no sinónimas en genes <=90% conservados	Nº de genes de ARNt variantes	Puntuación de disnea de referencia	RILT
34	2	2	0	1	NO
35	6	5	1	1	NO
36	2	2	0	1	NO
37	2	2	0	1	SÍ
38	4	4	0	0	NO
39	4	3	0	1	SÍ
40	10	9	1	2	SÍ
41	8	8	0	1	SÍ
42	7	7	0	1	NO
43	3	3	0	1	NO
44	2	2	0	1	NO
45	2	2	0	1	NO
46	6	6	2	0	NO
47	8	7	0	0	NO
48	2	2	0	0	NO
49	7	7	0	0	NO
50	9	8	1	0	NO
51	2	2	0	0	NO
52	8	8	0	2	SÍ
53	6	6	0	1	NO
54	3	3	0	1	NO
55	4	4	1	1	NO
56	9	9	0	0	NO
57	2	2	0	1	NO
58	7	6	0	1	NO
59	3	2	0	1	NO
60	3	3	0	0	NO
61	6	5	1	1	NO
62	7	6	1	0	NO
63	11	11	0	1	NO
64	4	4	1	0	NO
65	10	10	1	1	SÍ
66	3	3	0	0	NO
67	5	5	1	2	SÍ

Paciente nº	Nº de variantes no sinónimas	Nº de variantes no sinónimas en genes <=90% conservados	Nº de genes de ARNt variantes	Puntuación de disnea de referencia	RILT
68	6	5	0	1	SÍ
69	3	2	0	1	SÍ
70	2	2	1	0	NO
71	3	3	0	1	NO
72	9	9	0	1	NO
73	2	2	0	0	NO
74	3	2	0	0	SÍ
75	6	5	1	0	NO
76	6	5	1	1	SÍ
77	2	2	0	0	NO
78	7	6	0	1	NO
79	3	3	0	0	NO
80	3	2	0	0	NO
81	11	10	0	0	SÍ
82	3	3	0	1	NO
83	6	5	0	0	NO
84	3	3	0	0	NO
85	6	6	0	1	NO
86	2	2	0	1	NO
87	10	10	0	1	NO
88	7	7	1	2	SÍ
89	10	11	0	3	SÍ
90	2	2	0	1	NO
91	6	6	0	3	SÍ
92	6	5	0	1	SÍ
93	3	4	1	0	NO
94	2	2	0	0	NO
95	2	2	0	1	NO
96	14	13	0	0	SÍ
97	3	3	0	1	NO
98	3	3	0	0	NO
99	4	3	0	0	NO
100	8	8	1	0	NO
101	9	9	1	1	NO

Paciente nº	Nº de variantes no sinónimas	Nº de variantes no sinónimas en genes <=90% conservados	Nº de genes de ARNt variantes	Puntuación de disnea de referencia	RILT
102	4	3	0	0	NO
103	2	2	0	0	NO
104	3	3	0	0	NO
105	7	6	2	0	NO
106	2	2	0	2	NO
107	2	2	0	0	NO
108	3	2	0	0	NO
109	2	2	1	1	SÍ
110	3	3	0	1	NO
111	10	9	1	0	NO
112	6	6	0	0	NO
113	3	4	0	0	SÍ
114	8	7	0	0	NO
115	2	2	0	2	SÍ
116	2	2	0	1	NO
117	6	5	0	0	NO
118	2	2	0	1	SÍ
119	2	2	1	1	SÍ
120	6	5	1	1	NO
121	6	5	1	1	SÍ
122	6	5	1	2	NO
123	2	2	0	1	SÍ
124	4	3	0	1	NO
125	4	4	0	1	NO
126	3	3	1	1	SÍ
127	7	6	1	0	NO
128	3	2	0	1	NO
129	9	6	1	NA	NO
130	2	2	0	0	NO
131	10	10	0	0	NO
132	3	3	0	0	NO
133	5	4	2	0	NO
134	2	2	0	0	NO
135	2	2	0	0	NO

Paciente nº	Nº de variantes no sinónimas	Nº de variantes no sinónimas en genes <=90% conservados	Nº de genes de ARNt variantes	Puntuación de disnea de referencia	RILT
136	3	3	0	0	NO
137	3	3	0	1	NO
138	7	6	1	0	NO
139	3	2	0	0	NO
140	8	7	0	1	NO
141	6	5	0	2	SÍ
142	2	2	1	0	NO
143	6	5	1	3	NO
144	5	3	2	2	NO
145	8	7	0	0	NO
146	3	3	0	1	NO
147	4	4	1	0	NO
148	2	2	0	NA	NO
149	6	5	0	0	NO
150	2	2	0	0	NO
151	8	8	0	0	NO
152	3	2	0	2	NO
153	2	2	0	1	NO
154	2	2	0	1	NO
155	5	5	1	1	NO
156	14	13	0	1	NO
157	7	6	1	0	NO
158	9	7	1	1	NO
159	3	3	0	0	NO
160	3	2	0	0	NO
161	2	2	0	0	NO
162	2	2	1	1	NO
163	3	2	0	0	NO
164	6	5	0	0	SÍ
165	6	5	1	1	NO
166	3	3	0	1	NO
167	6	5	0	1	NO
168	6	5	0	0	NO
169	6	5	1	1	NO

Paciente nº	Nº de variantes no sinónimas	Nº de variantes no sinónimas en genes <=90% conservados	Nº de genes de ARNt variantes	Puntuación de disnea de referencia	RILT
170	3	2	0	1	NO
171	7	6	0	0	NO
172	2	2	0	1	NO
173	7	7	0	2	SÍ
174	2	2	0	1	NO
175	8	7	1	0	NO
176	3	3	0	1	NO
177	9	8	1	2	SÍ
178	6	5	1	1	SÍ
179	3	2	0	1	NO
180	7	6	2	1	SÍ
181	2	2	0	2	SÍ
182	2	2	0	1	NO
183	3	3	0	0	NO
184	2	2	0	1	NO
185	2	2	1	1	NO
186	8	8	0	1	NO
187	2	2	0	0	NO
188	3	3	1	0	SÍ
189	6	5	0	2	NO
190	6	5	0	0	NO
191	2	2	0	1	NO
192	2	2	0	4	SÍ
193	2	2	0	1	SÍ
194	8	7	1	1	SÍ
195	2	2	0	0	NO
196	2	2	0	3	NO
197	3	2	0	1	SÍ
198	3	2	0	1	NO
199	4	4	1	3	SÍ
200	8	7	0	0	SÍ
201	11	8	0	0	NO
202	3	3	0	1	NO
203	7	6	1	0	NO

Paciente nº	Nº de variantes no sinónimas	Nº de variantes no sinónimas en genes <=90% conservados	Nº de genes de ARNt variantes	Puntuación de disnea de referencia	RILT
204	2	2	0	NA	NO
205	9	8	1	1	SÍ
206	4	4	1	0	NO
207	3	3	1	1	SÍ
208	9	8	1	NA	NO
209	6	5	1	1	NO
210	6	5	2	2	SÍ
211	10	10	0	1	SÍ
212	3	2	0	0	NO
213	2	2	0	1	NO
214	2	2	0	1	NO
215	2	2	0	0	NO
216	4	4	1	2	SÍ
217	4	4	1	0	NO
218	6	5	0	2	NO
219	3	2	0	1	NO
220	2	2	0	2	NO
221	5	4	1	2	SÍ
222	7	7	0	1	SÍ
223	8	5	1	1	NO
224	2	2	0	0	NO
225	3	3	0	NA	NO
226	9	9	0	1	NO
227	2	2	0	0	NO
228	2	2	1	0	NO
229	2	2	1	0	NO
230	7	7	1	3	SÍ
231	4	4	0	0	NO
232	6	5	1	1	SÍ
233	2	2	0	1	NO
234	2	2	0	1	NO
235	7	6	2	2	SÍ
236	2	2	0	0	NO
237	7	7	1	0	SÍ

Paciente nº	Nº de variantes no sinónimas	Nº de variantes no sinónimas en genes <=90% conservados	Nº de genes de ARNt variantes	Puntuación de disnea de referencia	RILT
238	7	6	0	1	NO
239	2	2	0	0	NO
240	3	3	0	0	NO
241	7	5	3	1	NO
242	2	2	0	0	NO
243	9	9	0	0	NO
244	3	2	0	1	NO
245	6	6	1	1	SÍ
246	2	2	0	1	NO
247	3	2	0	1	NO
248	3	3	0	0	NO
249	4	3	0	1	NO
250	6	4	1	1	SÍ
251	6	5	1	1	SÍ
252	6	5	0	2	NO
253	2	2	0	1	NO
254	9	9	0	3	SÍ
255	2	2	0	1	NO
256	0	0	0	1	SÍ
257	6	6	2	4	SÍ
258	11	8	0	1	NO
259	3	3	1	1	NO
260	4	3	1	1	NO
261	11	11	0	1	NO
262	6	5	0	0	SÍ
263	2	2	0	1	SÍ
264	5	4	2	1	NO
265	2	2	0	0	NO
266	7	7	1	0	NO
267	3	3	0	1	NO
268	7	6	2	2	NO
269	6	6	2	1	NO
270	6	6	2	1	NO
271	2	2	0	1	SÍ

Paciente nº	Nº de variantes no sinónimas	Nº de variantes no sinónimas en genes <=90% conservados	Nº de genes de ARNt variantes	Puntuación de disnea de referencia	RILT
272	2	2	0	1	NO
273	6	5	0	1	SÍ
274	2	2	0	0	NO
275	2	2	1	2	NO
276	2	2	0	1	NO
277	2	2	0	0	NO
278	5	4	1	1	NO
279	2	2	0	3	SÍ
280	2	2	1	1	NO
281	7	6	2	1	NO
282	3	3	0	1	NO
283	3	2	0	0	NO
284	2	2	0	0	NO
285	5	5	1	1	NO
286	5	5	1	1	NO
287	2	2	0	1	NO
288	7	6	1	1	NO
289	7	6	1	2	SÍ
290	8	7	1	0	NO
291	3	3	0	3	SÍ
292	2	2	0	1	NO
293	6	5	2	1	SÍ
294	6	5	1	2	NO
295	5	5	0	1	NO
296	3	3	0	0	NO
297	6	6	0	1	NO
298	3	3	0	0	SÍ
299	10	10	0	1	NO
300	6	6	0	1	NO
301	4	3	0	0	NO
302	3	3	0	0	SÍ
303	2	2	0	0	NO
304	8	8	0	2	SÍ
305	3	3	0	0	NO

Paciente nº	Nº de variantes no sinónimas	Nº de variantes no sinónimas en genes <=90% conservados	Nº de genes de ARNt variantes	Puntuación de disnea de referencia	RILT
306	2	2	0	0	NO
307	2	2	0	1	NO
308	10	10	0	0	NO
309	9	7	1	0	NO
310	7	5	1	0	NO
311	3	2	0	0	NO
312	8	6	1	0	NO
313	3	3	0	0	NO
314	2	2	0	1	NO
315	4	4	0	2	SÍ
316	5	5	1	0	NO
317	3	3	0	0	NO
318	6	5	1	1	NO
319	3	3	0	1	NO
320	4	3	1	0	NO
321	2	2	0	0	NO

Ejemplos

Ejemplo 1: Población de pacientes y aislamiento del ADN

Los pacientes se reclutaron de la clínica MAASTRO (n = 321) y del Hospital Universitario de Gante (n = 66). La toxicidad pulmonar se puntuó usando los Criterios Terminológicos Comunes para Sucesos Adversos versión 3.0 para disnea antes (referencia) y hasta seis meses después (máximo) de la radioterapia (RT). El estudio fue aprobado por el comité de ética de ambos centros, y todos los participantes en el estudio dieron su autorización escrita.

El ADN celular total (nuclear y mitocondrial) se aisló de sangre de pacientes recogida antes de la radioterapia según procedimientos estándar.

Las muestras de pacientes con cáncer de mama se obtuvieron del Centro Médico Universitario de Mannheim. Las biopsias de piel se tomaron de pacientes tratados en Mannheim como parte del ensayo clínico de fase 3 TARGIT A [Vaidya et al., Lancet 382: 1 -11 (2013)].

El ensayo TARGIT A se llevó a cabo entre 02/2002 y 12/2008, se trataron 305 pacientes en TARGIT A (Brazo A: n = 34 IORT, n = 20 IORT + WBRT para factores de riesgo; Brazo B WBRT: n = 55) o recibieron IORT como un refuerzo planeado (grupo de control: n = 196). La toxicidad se evaluó según las escalas LENT SOMA.

Los pacientes se trataron con terapia de radiación intraoperativa (rayos X 20 Gy/50 kV; INTRABEAM [Carl Zeiss Surgical, Oberkochen, Alemania]) para el lecho tumoral durante la cirugía de conservación de la mama como un refuerzo, seguido de radioterapia de mama completa (WBRT, 46 Gy). Se les sometió a un seguimiento prospectivo, predefinido (mediana, 25 meses; intervalo 18-44 meses), que incluye el examen clínico y ultrasonidos de la mama a intervalos de 6 meses y mamografías a intervalos de 1 año. Las toxicidades se documentaron usando los criterios de toxicidad comunes (CTC)/European Organization for Research and Treatment of Cancer y la puntuación LENT-SOMA. La cosmesis se evaluó con una puntuación de 1 a 4.

Ejemplo 2: Determinación de las secuencias.

Para determinar la secuencia de ADNmt de las muestras de ADN, se usaron GeneChip® Mitochondria Resequencing 2.0 Arrays (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) según el protocolo del fabricante.

Tras la generación de los archivos de intensidad celular (CEL) por GeneChip® Operating Software 1.4 (GCOS 1.4), el dato de secuencias bruto se analizó mediante el Sequence Pilot - module SeqC (JSI medical systems) con los parámetros estándar. Las secuencias de ADNmt eventuales se compararon con la secuencia de referencia de Cambridge revisada (SEQ ID NO: 1) para enumerar todas las variantes homoplásmicas. Los haplogrupos se determinaron como se describió previamente (Voets, A.M., et al. Large scale mtDNA sequencing reveals sequence and functional conservation as major determinants of homoplasmic mtDNA variant distribution. Mitochondrion 11, 964-972 (2011)).

Ejemplo 3: Análisis estadístico

Se construyeron modelos de análisis de regresión logística multivariado con α = 0,05. El comportamiento del modelo para predecir el resultado se evaluó calculando el área bajo la curva de la curva característica de operación del receptor usando un procedimiento de validación cruzada de 10 veces (fuera de muestra). El valor máximo del AUC es 1,0, que indica una discriminación perfecta, mientras que 0,5 indica una posibilidad aleatoria para discriminar correctamente el resultado con el modelo. Los valores de p para las AUC que son diferentes de 0,5 se calcularon usando 500 muestreos con reemplazamiento y una prueba de la t de Student de 1 lado. El resultado del modelo final se representó mediante un nomograma (Lasonos, A., Schrag, D., Raj, G.V. y Panageas, K.S. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. J Clin Oncol 26, 1364-1370 (2008)).

El criterio de valoración para el modelo fue la aparición de disnea $\geq$2 en los seis meses después de RT.

Ejemplo 4: Pacientes con cáncer de mama

Tabla 21

Paciente nº	Probabilidad de toxicidad inducida por radiación
11	0,167
13	0,167
14	0,167
2	0,167
3	0,167
6	0,167
8	0,167
9	0,167
10	0,184
1	0,184
4	0,224
12	0,248
5	0,271
15	0,296
18	0,296
20	0,296
22	0,296
19	0,322
21	0,322
17	0,378
7	0,41

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Universiteit Maastricht, Academisch Ziekenhuis Maastricht and Stichting Maastricht Radiation Oncology “Maastro-Clinic”

<120> Método para determinar el riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación tras una exposición a radiación

<130> 229 WO

<160> 14

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 16569

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<221> b

<222> (3107)..(3107)

<223> b es un espacio a fin de mantener esta secuencia alineada con secuencias de referencia previas.

<400> 1

```
gatcacaggt ctatcaccct attaaccact cacgggagct ctccatgcat ttggtatttt       60
cgtctggggg gtatgcacgc gatagcattg cgagacgctg gagccggagc accctatgtc      120
gcagtatctg tctttgattc ctgcctcatc ctattattta tcgcacctac gttcaatatt      180
acaggcgaac atacttacta aagtgtgtta attaattaat gcttgtagga cataataata      240
acaattgaat gtctgcacag ccactttcca cacagacatc ataacaaaaa atttccacca      300
aacccccccc cccccgcttc tggccacagc acttaaacac atctctgcca aaccccaaaa      360
acaaagaacc ctaacaccag cctaaccaga tttcaaattt tatcttttgg cggtatgcac      420
ttttaacagt caccccccaa ctaacacatt attttccct cccactccca tactactaat      480
ctcatcaata caacccccgc ccatcctacc cagcacacac acaccgctgc taaccccata      540
ccccgaacca accaaacccc aaagacaccc cccacagttt atgtagctta cctcctcaaa      600
gcaatacact gaaaatgttt agacgggctc acatcacccc ataaacaaat aggtttggtc      660
ctagcctttc tattagctct tagtaagatt acacatgcaa gcatccccgt tccagtgagt      720
tcaccctcta aatcaccacg atcaaaagga acaagcatca agcacgcagc aatgcagctc      780
aaaacgctta gcctagccac acccccacgg gaaacagcag tgattaacct ttagcaataa      840
acgaaagttt aactaagcta tactaacccc agggttggtc aatttcgtgc cagccaccgc      900
ggtcacacga ttaacccaag tcaatagaag ccggcgtaaa gagtgtttta gatcaccccc      960
tccccaataa agctaaaact cacctgagtt gtaaaaaact ccagttgaca caaaatagac     1020
tacgaaagtg gctttaacat atctgaacac acaatagcta agacccaaac tgggattaga     1080
```

taccccacta tgcttagccc taaacctcaa cagttaaatc aacaaaactg ctcgccagaa 1140

cactacgagc cacagcttaa aactcaaagg acctggcggt gcttcatatc cctctagagg 1200

agcctgttct gtaatcgata aaccccgatc aacctcacca cctcttgctc agcctatata 1260

ccgccatctt cagcaaaccc tgatgaaggc tacaaagtaa gcgcaagtac ccacgtaaag 1320

acgttaggtc aaggtgtagc ccatgaggtg gcaagaaatg ggctacattt tctaccccag 1380

aaaactacga tagcccttat gaaacttaag ggtcgaaggt ggatttagca gtaaactaag 1440

agtagagtgc ttagttgaac agggccctga agcgcgtaca caccgcccgt caccctcctc 1500

aagtatactt caaaggacat ttaactaaaa cccctacgca tttatataga ggagacaagt 1560

cgtaacatgg taagtgtact ggaaagtgca cttggacgaa ccagagtgta gcttaacaca 1620

aagcacccaa cttacactta ggagatttca acttaacttg accgctctga gctaaaccta 1680

gccccaaacc cactccacct tactaccaga caaccttagc caaaccattt acccaaataa 1740

agtataggcg atagaaattg aaacctggcg caatagatat agtaccgcaa gggaaagatg 1800

aaaaattata accaagcata atatagcaag gactaacccc tataccttct gcataatgaa 1860

ttaactagaa ataactttgc aaggagagcc aaagctaaga cccccgaaac cagacgagct 1920

acctaagaac agctaaaaga gcacacccgt ctatgtagca aaatagtggg aagatttata 1980

ggtagaggcg acaaacctac cgagcctggt gatagctggt tgtccaagat agaatcttag 2040

ttcaacttta aatttgccca cagaaccctc taaatcccct tgtaaattta actgttagtc 2100

caaagaggaa cagctctttg gacactagga aaaaaccttg tagagagagt aaaaaattta 2160

acacccatag taggcctaaa agcagccacc aattaagaaa gcgttcaagc tcaacaccca 2220

ctacctaaaa aatcccaaac atataactga actcctcaca cccaattgga ccaatctatc 2280

accctataga agaactaatg ttagtataag taacatgaaa acattctcct ccgcataagc 2340

ctgcgtcaga ttaaaacact gaactgacaa ttaacagccc aatatctaca atcaaccaac 2400

aagtcattat taccctcact gtcaacccaa cacaggcatg ctcataagga aaggttaaaa 2460

aaagtaaaag gaactcggca aatcttaccc cgcctgttta ccaaaaacat cacctctagc 2520

atcaccagta ttagaggcac cgcctgccca gtgacacatg tttaacggcc gcggtaccct 2580

aaccgtgcaa aggtagcata atcacttgtt ccttaaatag ggacctgtat gaatggctcc 2640

acgagggttc agctgtctct tacttttaac cagtgaaatt gacctgcccg tgaagaggcg 2700

ggcataacac agcaagacga gaagacccta tggagcttta atttattaat gcaaacagta 2760

cctaacaaac ccacaggtcc taaactacca aacctgcatt aaaaatttcg gttggggcga 2820

cctcggagca gaacccaacc tccgagcagt acatgctaag acttcaccag tcaaagcgaa 2880

ctactatact caattgatcc aataacttga ccaacggaac aagttaccct agggataaca 2940

gcgcaatcct attctagagt ccatatcaac aatagggttt acgacctcga tgttggatca 3000

ggacatcccg atggtgcagc cgctattaaa ggttcgtttg ttcaacgatt aaagtcctac 3060

gtgatctgag ttcagaccgg agtaatccag gtcggtttct atctacbttc aaattcctcc 3120

ctgtacgaaa ggacaagaga aataaggcct acttcacaaa gcgccttccc ccgtaaatga 3180

tatcatctca acttagtatt atacccacac ccacccaaga acagggtttg ttaagatggc 3240

agagcccggt aatcgcataa aacttaaaac tttacagtca gaggttcaat tcctcttctt 3300

aacaacatac ccatggccaa cctcctactc ctcattgtac ccattctaat cgcaatggca 3360

ttcctaatgc ttaccgaacg aaaaattcta ggctatatac aactacgcaa aggccccaac 3420

gttgtaggcc cctacgggct actacaaccc ttcgctgacg ccataaaact cttcaccaaa 3480

gagcccctaa aacccgccac atctaccatc accctctaca tcaccgcccc gaccttagct 3540

ctcaccatcg ctcttctact atgaaccccc ctccccatac ccaacccccc ggtcaacctc 3600

aacctaggcc tcctatttat tctagccacc tctagcctag ccgtttactc aatcctctga 3660

tcagggtgag catcaaactc aaactacgcc ctgatcggcg cactgcgagc agtagcccaa 3720

acaatctcat atgaagtcac cctagccatc attctactat caacattact aataagtggc 3780

tcctttaacc tctccaccct tatcacaaca caagaacacc tctgattact cctgccatca 3840

tgacccttgg ccataatatg atttatctcc acactagcag agaccaaccg aacccccttc 3900

gaccttgccg aaggggagtc cgaactagtc tcaggcttca acatcgaata cgccgcaggc 3960

cccttcgccc tattcttcat agccgaatac acaaacatta ttataataaa caccctcacc 4020

actacaatct tcctaggaac aacatatgac gcactctccc ctgaactcta cacaacatat 4080

tttgtcacca agaccctact tctaacctcc ctgttcttat gaattcgaac agcatacccc 4140

cgattccgct acgaccaact catacacctc ctatgaaaaa acttcctacc actcacccta 4200

gcattactta tatgatatgt ctccataccc attacaatct ccagcattcc ccctcaaacc 4260

taagaaatat gtctgataaa agagttactt tgatagagta aataatagga gcttaaaccc 4320

ccttatttct aggactatga gaatcgaacc catccctgag aatccaaaat tctccgtgcc 4380

acctatcaca ccccatccta aagtaaggtc agctaaataa gctatcgggc ccataccccg 4440

aaaatgttgg ttataccctt cccgtactaa ttaatcccct ggcccaaccc gtcatctact 4500

ctaccatctt tgcaggcaca ctcatcacag cgctaagctc gcactgattt tttacctgag 4560

taggcctaga aataaacatg ctagctttta ttccagttct aaccaaaaaa ataaaccctc 4620

gttccacaga agctgccatc aagtatttcc tcacgcaagc aaccgcatcc ataatccttc 4680

taatagctat cctcttcaac aatatactct ccggacaatg aaccataacc aatactacca 4740

atcaatactc atcattaata atcataatag ctatagcaat aaaactagga atagcccccc 4800

ttcacttctg agtcccagag gttacccaag gcacccctct gacatccggc ctgcttcttc 4860

tcacatgaca aaaactagcc cccatctcaa tcatatacca aatctctccc tcactaaacg 4920

taagccttct cctcactctc tcaatcttat ccatcatagc aggcagttga ggtggattaa 4980

accaaaccca gctacgcaaa atcttagcat actcctcaat tacccacata ggatgaataa 5040

tagcagttct accgtacaac cctaacataa ccattcttaa tttaactatt tatattatcc 5100

taactactac cgcattccta ctactcaact taaactccag caccacgacc ctactactat 5160

ctcgcacctg aaacaagcta acatgactaa cacccttaat tccatccacc ctcctctccc 5220

taggaggcct gcccccgcta accggctttt tgcccaaatg ggccattatc gaagaattca 5280

caaaaaacaa tagcctcatc atccccacca tcatagccac catcaccctc cttaacctct 5340

acttctacct acgcctaatc tactccacct caatcacact actccccata tctaacaacg 5400

taaaaataaa atgacagttt gaacatacaa aacccacccc attcctcccc acactcatcg 5460

cccttaccac gctactccta cctatctccc cttttatact aataatctta tagaaattta 5520

ggttaaatac agaccaagag ccttcaaagc cctcagtaag ttgcaatact taatttctgt 5580

aacagctaag gactgcaaaa ccccactctg catcaactga acgcaaatca gccactttaa 5640

ttaagctaag cccttactag accaatggga cttaaaccca caaacactta gttaacagct 5700

aagcacccta atcaactggc ttcaatctac ttctcccgcc gccgggaaaa aaggcgggag 5760

aagccccggc aggtttgaag ctgcttcttc gaatttgcaa ttcaatatga aaatcacctc 5820

ggagctggta aaaagaggcc taacccctgt ctttagattt acagtccaat gcttcactca 5880

gccattttac ctcaccccca ctgatgttcg ccgaccgttg actattctct acaaaccaca 5940

aagacattgg aacactatac ctattattcg gcgcatgagc tggagtccta ggcacagctc 6000

taagcctcct tattcgagcc gagctgggcc agccaggcaa ccttctaggt aacgaccaca 6060

tctacaacgt tatcgtcaca gcccatgcat ttgtaataat cttcttcata gtaataccca 6120

tcataatcgg aggctttggc aactgactag ttcccctaat aatcggtgcc cccgatatgg 6180

cgtttccccg cataaacaac ataagcttct gactcttacc tccctctctc ctactcctgc 6240

tcgcatctgc tatagtggag gccggagcag gaacaggttg aacagtctac cctcccttag 6300

cagggaacta ctcccaccct ggagcctccg tagacctaac catcttctcc ttacacctag 6360

caggtgtctc ctctatctta ggggccatca atttcatcac aacaattatc aatataaaac 6420

cccctgccat aacccaatac caaacgcccc tcttcgtctg atccgtccta atcacagcag 6480

tcctacttct cctatctctc ccagtcctag ctgctggcat cactatacta ctaacagacc 6540

gcaacctcaa caccaccttc ttcgaccccg ccggaggagg agaccccatt ctataccaac 6600

acctattctg atttttcggt caccctgaag tttatattct tatcctacca ggcttcggaa 6660

taatctccca tattgtaact tactactccg gaaaaaaaga accatttgga tacataggta 6720

tggtctgagc tatgatatca attggcttcc tagggtttat cgtgtgagca caccatatat 6780

ttacagtagg aatagacgta gacacacgag catatttcac ctccgctacc ataatcatcg 6840

ctatccccac cggcgtcaaa gtatttagct gactcgccac actccacgga agcaatatga 6900

aatgatctgc tgcagtgctc tgagccctag gattcatctt tcttttcacc gtaggtggcc 6960

tgactggcat tgtattagca aactcatcac tagacatcgt actacacgac acgtactacg 7020

ttgtagccca cttccactat gtcctatcaa taggagctgt atttgccatc ataggaggct 7080

tcattcactg atttccccta ttctcaggct acaccctaga ccaaacctac gccaaaatcc 7140

atttcactat catattcatc ggcgtaaatc taactttctt cccacaacac tttctcggcc 7200

tatccggaat gccccgacgt tactcggact accccgatgc atacaccaca tgaaacatcc 7260

tatcatctgt aggctcattc atttctctaa cagcagtaat attaataatt ttcatgattt 7320

gagaagcctt cgcttcgaag cgaaaagtcc taatagtaga agaaccctcc ataaacctgg 7380

agtgactata tggatgcccc ccaccctacc acacattcga agaacccgta tacataaaat 7440

ctagacaaaa aaggaaggaa tcgaaccccc caaagctggt ttcaagccaa ccccatggcc 7500

tccatgactt tttcaaaaag gtattagaaa aaccatttca taactttgtc aaagttaaat 7560

tataggctaa atcctatata tcttaatggc acatgcagcg caagtaggtc tacaagacgc 7620

tacttccccc atcatagaag agcttatcac ctttcatgat cacgccctca taatcatttt 7680

ccttatctgc ttcctagtcc tgtatgccct tttcctaaca ctcacaacaa aactaactaa 7740

tactaacatc tcagacgctc aggaaataga aaccgtctga actatcctgc ccgccatcat 7800

cctagtcctc atcgccctcc catccctacg catcctttac ataacagacg aggtcaacga 7860

tccctccctt accatcaaat caattggcca ccaatggtac tgaacctacg agtacaccga 7920

ctacggcgga ctaatcttca actcctacat acttccccca ttattcctag aaccaggcga 7980

cctgcgactc cttgacgttg acaatcgagt agtactcccg attgaagccc ccattcgtat 8040

aataattaca tcacaagacg tcttgcactc atgagctgtc cccacattag gcttaaaaac 8100

agatgcaatt cccggacgtc taaaccaaac cactttcacc gctacacgac cgggggtata 8160

ctacggtcaa tgctctgaaa tctgtggagc aaaccacagt ttcatgccca tcgtcctaga 8220

attaattccc ctaaaaatct ttgaaatagg gcccgtattt accctatagc acccccctcta 8280

ccccctctag agcccactgt aaagctaact tagcattaac cttttaagtt aaagattaag 8340

agaaccaaca cctctttaca gtgaaatgcc ccaactaaat actaccgtat ggcccaccat 8400

aattaccccc atactcctta cactattcct catcacccaa ctaaaaatat taaacacaaa 8460

ctaccaccta cctccctcac caaagcccat aaaaataaaa aattataaca aaccctgaga 8520

accaaaatga acgaaaatct gttcgcttca ttcattgccc ccacaatcct aggcctaccc 8580

gccgcagtac tgatcattct atttcccccc ctattgatcc ccacctccaa atatctcatc 8640

aacaaccgac taatcaccac ccaacaatga ctaatcaaac taacctcaaa acaaatgata 8700

accatacaca acactaaagg acgaacctga tctcttatac tagtatcctt aatcattttt 8760

attgccacaa ctaacctcct cggactcctg cctcactcat ttacaccaac cacccaacta 8820

tctataaacc tagccatggc catcccctta tgagcgggca cagtgattat aggctttcgc 8880

tctaagatta aaaatgccct agcccacttc ttaccacaag gcacacctac accccttatc 8940

cccatactag ttattatcga aaccatcagc ctactcattc aaccaatagc cctggccgta 9000

cgcctaaccg ctaacattac tgcaggccac ctactcatgc acctaattgg aagcgccacc 9060

ctagcaatat caaccattaa ccttccctct acacttatca tcttcacaat tctaattcta 9120

ctgactatcc tagaaatcgc tgtcgcctta atccaagcct acgttttcac acttctagta 9180

agcctctacc tgcacgacaa cacataatga cccaccaatc acatgcctat catatagtaa 9240

aacccagccc atgaccccta acaggggccc tctcagccct cctaatgacc tccggcctag 9300

ccatgtgatt tcacttccac tccataacgc tcctcatact aggcctacta accaacacac 9360

taaccatata ccaatgatgg cgcgatgtaa cacgagaaag cacataccaa ggccaccaca 9420

caccacctgt ccaaaaaggc cttcgatacg ggataatcct atttattacc tcagaagttt 9480

ttttcttcgc aggatttttc tgagcctttt accactccag cctagcccct acccccaat 9540

taggagggca ctggccccca acaggcatca ccccgctaaa tcccctagaa gtcccactcc 9600

taaacacatc cgtattactc gcatcaggag tatcaatcac ctgagctcac catagtctaa 9660

tagaaaacaa ccgaaaccaa ataattcaag cactgcttat tacaatttta ctgggtctct 9720

attttaccct cctacaagcc tcagagtact tcgagtctcc cttcaccatt tccgacggca 9780

tctacggctc aacatttttt gtagccacag gcttccacgg acttcacgtc attattggct 9840

caactttcct cactatctgc ttcatccgcc aactaatatt tcactttaca tccaaacatc 9900

actttggctt cgaagccgcc gcctgatact ggcattttgt agatgtggtt tgactatttc 9960

tgtatgtctc catctattga tgagggtctt actcttttag tataaatagt accgttaact 10020

tccaattaac tagttttgac aacattcaaa aaagagtaat aaacttcgcc ttaattttaa 10080

taatcaacac cctcctagcc ttactactaa taattattac attttgacta ccacaactca 10140

acggctacat agaaaaatcc accccttacg agtgcggctt cgaccctata tcccccgccc 10200

gcgtcccttt ctccataaaa ttcttcttag tagctattac cttcttatta tttgatctag 10260

aaattgccct ccttttaccc ctaccatgag ccctacaaac aactaacctg ccactaatag 10320

ttatgtcatc cctcttatta atcatcatcc tagccctaag tctggcctat gagtgactac 10380

aaaaaggatt agactgaacc gaattggtat atagtttaaa caaaacgaat gatttcgact 10440

cattaaatta tgataatcat atttaccaaa tgcccctcat ttacataaat attatactag 10500

catttaccat ctcacttcta ggaatactag tatatcgctc acacctcata tcctccctac 10560

tatgcctaga aggaataata ctatcgctgt tcattatagc tactctcata accctcaaca 10620

cccactccct cttagccaat attgtgccta ttgccatact agtctttgcc gcctgcgaag 10680

cagcggtggg cctagcccta ctagtctcaa tctccaacac atatggccta gactacgtac 10740

ataacctaaa cctactccaa tgctaaaact aatcgtccca acaattatat tactaccact 10800

gacatgactt tccaaaaaac acataatttg aatcaacaca accacccaca gcctaattat 10860

tagcatcatc cctctactat tttttaacca aatcaacaac aacctattta gctgttcccc 10920

aacctttcc tccgaccccc taacaacccc cctcctaata ctaactacct gactcctacc 10980

cctcacaatc atggcaagcc aacgccactt atccagtgaa ccactatcac gaaaaaaact 11040

ctacctctct atactaatct ccctacaaat ctccttaatt ataacattca cagccacaga 11100

actaatcata ttttatatct tcttcgaaac cacacttatc cccaccttgg ctatcatcac 11160

ccgatgaggc aaccagccag aacgcctgaa cgcaggcaca tacttcctat tctacaccct 11220

agtaggctcc cttcccctac tcatcgcact aatttacact cacaacaccc taggctcact 11280

aaacattcta ctactcactc tcactgccca agaactatca aactcctgag ccaacaactt 11340

aatatgacta gcttacacaa tagcttttat agtaaagata cctctttacg gactccactt 11400

atgactccct aaagcccatg tcgaagcccc catcgctggg tcaatagtac ttgccgcagt 11460

actcttaaaa ctaggcggct atggtataat acgcctcaca ctcattctca acccccctgac 11520

aaaacacata gcctacccct tccttgtact atccctatga ggcataatta taacaagctc 11580

catctgccta cgacaaacag acctaaaatc gctcattgca tactcttcaa tcagccacat 11640

agccctcgta gtaacagcca ttctcatcca aacccccctga agcttcaccg gcgcagtcat 11700

tctcataatc gcccacgggc ttacatcctc attactattc tgcctagcaa actcaaacta 11760

cgaacgcact cacagtcgca tcataatcct ctctcaagga cttcaaactc tactcccact 11820

aatagctttt tgatgacttc tagcaagcct cgctaacctc gccttacccc ccactattaa 11880

cctactggga gaactctctg tgctagtaac cacgttctcc tgatcaaata tcactctcct 11940

acttacagga ctcaacatac tagtcacagc cctatactcc ctctacatat ttaccacaac 12000

acaatggggc tcactcaccc accacattaa caacataaaa ccctcattca cacgagaaaa 12060

caccctcatg ttcatacacc tatcccccat tctcctccta tccctcaacc ccgacatcat 12120

taccgggttt tcctcttgta aatatagttt aaccaaaaca tcagattgtg aatctgacaa 12180

cagaggctta cgacccctta tttaccgaga aagctcacaa gaactgctaa ctcatgcccc 12240

catgtctaac aacatggctt tctcaacttt taaaggataa cagctatcca ttggtcttag 12300

gccccaaaaa ttttggtgca actccaaata aaagtaataa ccatgcacac tactataacc 12360

accctaaccc tgacttccct aattcccccc atccttacca ccctcgttaa ccctaacaaa 12420

aaaaactcat acccccatta tgtaaaatcc attgtcgcat ccacctttat tatcagtctc 12480

ttccccacaa caatattcat gtgcctagac caagaagtta ttatctcgaa ctgacactga 12540

gccacaaccc aaacaaccca gctctcccta agcttcaaac tagactactt ctccataata 12600

ttcatccctg tagcattgtt cgttacatgg tccatcatag aattctcact gtgatatata 12660

aactcagacc caaacattaa tcagttcttc aaatatctac tcatcttcct aattaccata 12720

ctaatcttag ttaccgctaa caacctattc caactgttca tcggctgaga gggcgtagga 12780

attatatcct tcttgctcat cagttgatga tacgcccgag cagatgccaa cacagcagcc 12840

attcaagcaa tcctatacaa ccgtatcggc gatatcggtt tcatcctcgc cttagcatga 12900

tttatcctac actccaactc atgagaccca caacaaatag cccttctaaa cgctaatcca 12960

agcctcaccc cactactagg cctcctccta gcagcagcag gcaaatcagc ccaattaggt 13020

ctccacccct gactcccctc agccatagaa ggccccaccc cagtctcagc cctactccac 13080

tcaagcacta tagttgtagc aggaatcttc ttactcatcc gcttccaccc cctagcagaa 13140

aatagcccac taatccaaac tctaacacta tgcttaggcg ctatcaccac tctgttcgca 13200

gcagtctgcg cccttacaca aaatgacatc aaaaaaatcg tagccttctc cacttcaagt 13260

caactaggac tcataatagt tacaatcggc atcaaccaac cacacctagc attcctgcac 13320

atctgtaccc acgccttctt caaagccata ctatttatgt gctccgggtc catcatccac 13380

aaccttaaca atgaacaaga tattcgaaaa ataggaggac tactcaaaac catacctctc 13440

acttcaacct ccctcaccat tggcagccta gcattagcag gaataccttt cctcacaggt 13500

ttctactcca aagaccacat catcgaaacc gcaaacatat catacacaaa cgcctgagcc 13560

ctatctatta ctctcatcgc tacctccctg acaagcgcct atagcactcg aataattctt 13620

ctcaccctaa caggtcaacc tcgcttcccc acccttacta acattaacga aaataacccc 13680

accctactaa accccattaa acgcctggca gccggaagcc tattcgcagg atttctcatt 13740

actaacaaca tttccccccgc atccccccttc caaacaacaa tccccctcta cctaaaactc 13800

acagccctcg ctgtcacttt cctaggactt ctaacagccc tagacctcaa ctacctaacc 13860

aacaaactta aaataaaatc cccactatgc acattttatt tctccaacat actcggattc 13920

taccctagca tcacacaccg cacaatcccc tatctaggcc ttcttacgag ccaaaacctg 13980

cccctactcc tcctagacct aacctgacta gaaaagctat tacctaaaac aatttcacag 14040

caccaaatct ccacctccat catcacctca acccaaaaag gcataattaa actttacttc 14100

ctctctttct tcttcccact catcctaacc ctactcctaa tcacataacc tattcccccg 14160

agcaatctca attacaatat atacaccaac aaacaatgtt caaccagtaa ctactactaa 14220

tcaacgccca taatcataca aagcccccgc accaatagga tcctcccgaa tcaaccctga 14280

cccctctcct tcataaatta ttcagcttcc tacactatta aagtttacca caaccaccac 14340

cccatcatac tctttcaccc acagcaccaa tcctacctcc atcgctaacc ccactaaaac 14400

actcaccaag acctcaaccc ctgaccccca tgcctcagga tactcctcaa tagccatcgc 14460

tgtagtatat ccaaagacaa ccatcattcc ccctaaataa attaaaaaaa ctattaaacc 14520

catataacct cccccaaaat tcagaataat aacacacccg accacaccgc taacaatcaa 14580

tactaaaccc ccataaatag gagaaggctt agaagaaaac cccacaaacc ccattactaa 14640

acccacactc aacagaaaca aagcatacat cattattctc gcacggacta caaccacgac 14700

caatgatatg aaaaaccatc gttgtatttc aactacaaga acaccaatga ccccaatacg 14760

caaaactaac cccctaataa aattaattaa ccactcattc atcgacctcc ccaccccatc 14820

caacatctcc gcatgatgaa acttcggctc actccttggc gcctgcctga tcctccaaat 14880

caccacagga ctattcctag ccatgcacta ctcaccagac gcctcaaccg ccttttcatc 14940

aatcgcccac atcactcgag acgtaaatta tggctgaatc atccgctacc ttcacgccaa 15000

tggcgcctca atattcttta tctgcctctt cctacacatc gggcgaggcc tatattacgg 15060

atcatttctc tactcagaaa cctgaaacat cggcattatc ctcctgcttg caactatagc 15120

aacagccttc ataggctatg tcctcccgtg aggccaaata tcattctgag gggccacagt 15180

aattacaaac ttactatccg ccatcccata cattgggaca gacctagttc aatgaatctg 15240

aggaggctac tcagtagaca gtcccaccct cacacgattc tttacctttc acttcatctt 15300

gcccttcatt attgcagccc tagcaacact ccacctccta ttcttgcacg aaacgggatc 15360

aaacaacccc ctaggaatca cctcccattc cgataaaatc accttccacc cttactacac 15420

aatcaaagac gccctcggct tacttctctt ccttctctcc ttaatgacat taacactatt 15480

ctcaccagac ctcctaggcg acccagacaa ttatacccta gccaacccct taaacacccc 15540

tccccacatc aagcccgaat gatatttcct attcgcctac acaattctcc gatccgtccc 15600

taacaaacta ggaggcgtcc ttgccctatt actatccatc ctcatcctag caataatccc 15660

catcctccat atatccaaac aacaaagcat aatatttcgc ccactaagcc aatcacttta 15720

ttgactccta gccgcagacc tcctcattct aacctgaatc ggaggacaac cagtaagcta 15780

ccctttttacc atcattggac aagtagcatc cgtactatac ttcacaacaa tcctaatcct 15840

aataccaact atctccctaa ttgaaaacaa aatactcaaa tgggcctgtc cttgtagtat 15900

aaactaatac accagtcttg taaaccggag atgaaaacct ttttccaagg acaaatcaga 15960

gaaaaagtct ttaactccac cattagcacc caaagctaag attctaattt aaactattct 16020

ctgttctttc atggggaagc agatttgggt accacccaag tattgactca cccatcaaca 16080

accgctatgt atttcgtaca ttactgccag ccaccatgaa tattgtacgg taccataaat 16140

acttgaccac ctgtagtaca taaaaaccca atccacatca aaacccccctc cccatgctta 16200

caagcaagta cagcaatcaa ccctcaacta tcacacatca actgcaactc caaagccacc 16260

cctcacccac taggatacca acaaacctac ccacccttaa cagtacatag tacataaagc 16320

catttaccgt acatagcaca ttacagtcaa atcccttctc gtccccatgg atgacccccc 16380

tcagataggg gtcccttgac caccatcctc cgtgaaatca atatcccgca caagagtgct 16440

actctcctcg ctccgggccc ataacacttg ggggtagcta aagtgaactg tatccgacat 16500

ctggttccta cttcagggtc ataaagccta aatagcccac acgttccccct taaataagac 16560

atcacgatg 16569

<210> 2

<211> 318

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Pro Met Ala Asn Leu Leu Leu Leu Ile Val Pro Ile Leu Ile Ala
1 5 10 15

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

Leu Arg Lys Gly Pro Asn Val Val Gly Pro Tyr Gly Leu Leu Gln Pro
35 40 45

Phe Ala Asp Ala Met Lys Leu Phe Thr Lys Glu Pro Leu Lys Pro Ala
50 55 60

Thr Ser Thr Ile Thr Leu Tyr Ile Thr Ala Pro Thr Leu Ala Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ala Leu Leu Leu Trp Thr Pro Leu Pro Met Pro Asn Pro Leu Val
85 90 95

Asn Leu Asn Leu Gly Leu Leu Phe Ile Leu Ala Thr Ser Ser Leu Ala
100 105 110

Val Tyr Ser Ile Leu Trp Ser Gly Trp Ala Ser Asn Ser Asn Tyr Ala
115 120 125

Leu Ile Gly Ala Leu Arg Ala Val Ala Gln Thr Ile Ser Tyr Glu Val
130 135 140

Thr Leu Ala Ile Ile Leu Leu Ser Thr Leu Leu Met Ser Gly Ser Phe
145 150 155 160

Asn Leu Ser Thr Leu Ile Thr Thr Gln Glu His Leu Trp Leu Leu Leu

```
                165                 170                 175

Pro Ser Trp Pro Leu Ala Met Met Trp Phe Ile Ser Thr Leu Ala Glu
            180                 185                 190

Thr Asn Arg Thr Pro Phe Asp Leu Ala Glu Gly Glu Ser Glu Leu Val
        195                 200                 205

Ser Gly Phe Asn Ile Glu Tyr Ala Ala Gly Pro Phe Ala Leu Phe Phe
    210                 215                 220

Met Ala Glu Tyr Thr Asn Ile Ile Met Met Asn Thr Leu Thr Thr Thr
225                 230                 235                 240

Ile Phe Leu Gly Thr Thr Tyr Asp Ala Leu Ser Pro Glu Leu Tyr Thr
                245                 250                 255

Thr Tyr Phe Val Thr Lys Thr Leu Leu Leu Thr Ser Leu Phe Leu Trp
            260                 265                 270

Ile Arg Thr Ala Tyr Pro Arg Phe Arg Tyr Asp Gln Leu Met His Leu
        275                 280                 285

Leu Trp Lys Asn Phe Leu Pro Leu Thr Leu Ala Leu Leu Met Trp Tyr
    290                 295                 300

Val Ser Met Pro Ile Thr Ile Ser Ser Ile Pro Pro Gln Thr
305                 310                 315
```

<210> 3

<211> 347

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

```
Met Asn Pro Leu Ala Gln Pro Val Ile Tyr Ser Thr Ile Phe Ala Gly
1               5                   10                  15

Thr Leu Ile Thr Ala Leu Ser Ser His Trp Phe Phe Thr Trp Val Gly
            20                  25                  30

Leu Glu Met Asn Met Leu Ala Phe Ile Pro Val Leu Thr Lys Lys Met
        35                  40                  45

Asn Pro Arg Ser Thr Glu Ala Ala Ile Lys Tyr Phe Leu Thr Gln Ala
    50                  55                  60

Thr Ala Ser Met Ile Leu Leu Met Ala Ile Leu Phe Asn Asn Met Leu
```

65 70 75 80

Ser Gly Gln Trp Thr Met Thr Asn Thr Thr Asn Gln Tyr Ser Ser Leu
85 90 95

Met Ile Met Met Ala Met Ala Met Lys Leu Gly Met Ala Pro Phe His
100 105 110

Phe Trp Val Pro Glu Val Thr Gln Gly Thr Pro Leu Thr Ser Gly Leu
115 120 125

Leu Leu Leu Thr Trp Gln Lys Leu Ala Pro Ile Ser Ile Met Tyr Gln
130 135 140

Ile Ser Pro Ser Leu Asn Val Ser Leu Leu Leu Thr Leu Ser Ile Leu
145 150 155 160

Ser Ile Met Ala Gly Ser Trp Gly Gly Leu Asn Gln Thr Gln Leu Arg
165 170 175

Lys Ile Leu Ala Tyr Ser Ser Ile Thr His Met Gly Trp Met Met Ala
180 185 190

Val Leu Pro Tyr Asn Pro Asn Met Thr Ile Leu Asn Leu Thr Ile Tyr
195 200 205

Ile Ile Leu Thr Thr Thr Ala Phe Leu Leu Leu Asn Leu Asn Ser Ser
210 215 220

Thr Thr Thr Leu Leu Leu Ser Arg Thr Trp Asn Lys Leu Thr Trp Leu
225 230 235 240

Thr Pro Leu Ile Pro Ser Thr Leu Leu Ser Leu Gly Gly Leu Pro Pro
245 250 255

Leu Thr Gly Phe Leu Pro Lys Trp Ala Ile Ile Glu Glu Phe Thr Lys
260 265 270

Asn Asn Ser Leu Ile Ile Pro Thr Ile Met Ala Thr Ile Thr Leu Leu
275 280 285

Asn Leu Tyr Phe Tyr Leu Arg Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Ile Thr Leu
290 295 300

Leu Pro Met Ser Asn Asn Val Lys Met Lys Trp Gln Phe Glu His Thr
305 310 315 320

Lys Pro Thr Pro Phe Leu Pro Thr Leu Ile Ala Leu Thr Thr Leu Leu
325 330 335

Leu Pro Ile Ser Pro Phe Met Leu Met Ile Leu
340 345

<210> 4

<211> 513

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

```
Met Phe Ala Asp Arg Trp Leu Phe Ser Thr Asn His Lys Asp Ile Gly
1               5                   10                  15

Thr Leu Tyr Leu Leu Phe Gly Ala Trp Ala Gly Val Leu Gly Thr Ala
            20                  25                  30

Leu Ser Leu Leu Ile Arg Ala Glu Leu Gly Gln Pro Gly Asn Leu Leu
        35                  40                  45

Gly Asn Asp His Ile Tyr Asn Val Ile Val Thr Ala His Ala Phe Val
    50                  55                  60

Met Ile Phe Phe Met Val Met Pro Ile Met Ile Gly Gly Phe Gly Asn
65                  70                  75                  80

Trp Leu Val Pro Leu Met Ile Gly Ala Pro Asp Met Ala Phe Pro Arg
                85                  90                  95

Met Asn Asn Met Ser Phe Trp Leu Leu Pro Pro Ser Leu Leu Leu Leu
            100                 105                 110

Leu Ala Ser Ala Met Val Glu Ala Gly Ala Gly Thr Gly Trp Thr Val
        115                 120                 125

Tyr Pro Pro Leu Ala Gly Asn Tyr Ser His Pro Gly Ala Ser Val Asp
    130                 135                 140

Leu Thr Ile Phe Ser Leu His Leu Ala Gly Val Ser Ser Ile Leu Gly
145                 150                 155                 160

Ala Ile Asn Phe Ile Thr Thr Ile Ile Asn Met Lys Pro Pro Ala Met
                165                 170                 175

Thr Gln Tyr Gln Thr Pro Leu Phe Val Trp Ser Val Leu Ile Thr Ala
            180                 185                 190
```

```
Val Leu Leu Leu Leu Ser Leu Pro Val Leu Ala Ala Gly Ile Thr Met
        195                 200                 205

Leu Leu Thr Asp Arg Asn Leu Asn Thr Thr Phe Phe Asp Pro Ala Gly
    210                 215                 220

Gly Gly Asp Pro Ile Leu Tyr Gln His Leu Phe Trp Phe Phe Gly His
225                 230                 235                 240

Pro Glu Val Tyr Ile Leu Ile Leu Pro Gly Phe Gly Met Ile Ser His
                245                 250                 255

Ile Val Thr Tyr Tyr Ser Gly Lys Lys Glu Pro Phe Gly Tyr Met Gly
            260                 265                 270

Met Val Trp Ala Met Met Ser Ile Gly Phe Leu Gly Phe Ile Val Trp
        275                 280                 285

Ala His His Met Phe Thr Val Gly Met Asp Val Asp Thr Arg Ala Tyr
    290                 295                 300

Phe Thr Ser Ala Thr Met Ile Ile Ala Ile Pro Thr Gly Val Lys Val
305                 310                 315                 320

Phe Ser Trp Leu Ala Thr Leu His Gly Ser Asn Met Lys Trp Ser Ala
                325                 330                 335

Ala Val Leu Trp Ala Leu Gly Phe Ile Phe Leu Phe Thr Val Gly Gly
            340                 345                 350

Leu Thr Gly Ile Val Leu Ala Asn Ser Ser Leu Asp Ile Val Leu His
        355                 360                 365

Asp Thr Tyr Tyr Val Val Ala His Phe His Tyr Val Leu Ser Met Gly
    370                 375                 380

Ala Val Phe Ala Ile Met Gly Gly Phe Ile His Trp Phe Pro Leu Phe
385                 390                 395                 400

Ser Gly Tyr Thr Leu Asp Gln Thr Tyr Ala Lys Ile His Phe Thr Ile
                405                 410                 415

Met Phe Ile Gly Val Asn Leu Thr Phe Phe Pro Gln His Phe Leu Gly
            420                 425                 430

Leu Ser Gly Met Pro Arg Arg Tyr Ser Asp Tyr Pro Asp Ala Tyr Thr
        435                 440                 445
```

```
Thr Trp Asn Ile Leu Ser Ser Val Gly Ser Phe Ile Ser Leu Thr Ala
    450                 455                 460

Val Met Leu Met Ile Phe Met Ile Trp Glu Ala Phe Ala Ser Lys Arg
465                 470                 475                 480

Lys Val Leu Met Val Glu Glu Pro Ser Met Asn Leu Glu Trp Leu Tyr
                485                 490                 495

Gly Cys Pro Pro Pro Tyr His Thr Phe Glu Glu Pro Val Tyr Met Lys
            500                 505                 510

Ser
```

<210> 5

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

```
Met Ala His Ala Ala Gln Val Gly Leu Gln Asp Ala Thr Ser Pro Ile
1               5                   10                  15

Met Glu Glu Leu Ile Thr Phe His Asp His Ala Leu Met Ile Ile Phe
            20                  25                  30

Leu Ile Cys Phe Leu Val Leu Tyr Ala Leu Phe Leu Thr Leu Thr Thr
        35                  40                  45

Lys Leu Thr Asn Thr Asn Ile Ser Asp Ala Gln Glu Met Glu Thr Val
    50                  55                  60

Trp Thr Ile Leu Pro Ala Ile Ile Leu Val Leu Ile Ala Leu Pro Ser
65                  70                  75                  80

Leu Arg Ile Leu Tyr Met Thr Asp Glu Val Asn Asp Pro Ser Leu Thr
                85                  90                  95

Ile Lys Ser Ile Gly His Gln Trp Tyr Trp Thr Tyr Glu Tyr Thr Asp
            100                 105                 110

Tyr Gly Gly Leu Ile Phe Asn Ser Tyr Met Leu Pro Pro Leu Phe Leu
        115                 120                 125

Glu Pro Gly Asp Leu Arg Leu Leu Asp Val Asp Asn Arg Val Val Leu
    130                 135                 140
```

```
Pro Ile Glu Ala Pro Ile Arg Met Met Ile Thr Ser Gln Asp Val Leu
145                 150                 155                 160

His Ser Trp Ala Val Pro Thr Leu Gly Leu Lys Thr Asp Ala Ile Pro
                165                 170                 175

Gly Arg Leu Asn Gln Thr Thr Phe Thr Ala Thr Arg Pro Gly Val Tyr
            180                 185                 190

Tyr Gly Gln Cys Ser Glu Ile Cys Gly Ala Asn His Ser Phe Met Pro
        195                 200                 205

Ile Val Leu Glu Leu Ile Pro Leu Lys Ile Phe Glu Met Gly Pro Val
    210                 215                 220

Phe Thr Leu
225
```

<210> 6

<211> 68

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

```
Met Pro Gln Leu Asn Thr Thr Val Trp Pro Thr Met Ile Thr Pro Met
1               5                   10                  15

Leu Leu Thr Leu Phe Leu Ile Thr Gln Leu Lys Met Leu Asn Thr Asn
            20                  25                  30

Tyr His Leu Pro Pro Ser Pro Lys Pro Met Lys Met Lys Asn Tyr Asn
        35                  40                  45

Lys Pro Trp Glu Pro Lys Trp Thr Lys Ile Cys Ser Leu His Ser Leu
    50                  55                  60

Pro Pro Gln Ser
65
```

<210> 7

<211> 226

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

```
Met Asn Glu Asn Leu Phe Ala Ser Phe Ile Ala Pro Thr Ile Leu Gly
1               5                   10                  15
```

```
Leu Pro Ala Ala Val Leu Ile Ile Leu Phe Pro Pro Leu Leu Ile Pro
            20                  25                  30

Thr Ser Lys Tyr Leu Ile Asn Asn Arg Leu Ile Thr Thr Gln Gln Trp
        35                  40                  45

Leu Ile Lys Leu Thr Ser Lys Gln Met Met Thr Met His Asn Thr Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Thr Trp Ser Leu Met Leu Val Ser Leu Ile Ile Phe Ile Ala
65                  70                  75                  80

Thr Thr Asn Leu Leu Gly Leu Leu Pro His Ser Phe Thr Pro Thr Thr
                85                  90                  95

Gln Leu Ser Met Asn Leu Ala Met Ala Ile Pro Leu Trp Ala Gly Thr
            100                 105                 110

Val Ile Met Gly Phe Arg Ser Lys Ile Lys Asn Ala Leu Ala His Phe
        115                 120                 125

Leu Pro Gln Gly Thr Pro Thr Pro Leu Ile Pro Met Leu Val Ile Ile
    130                 135                 140

Glu Thr Ile Ser Leu Leu Ile Gln Pro Met Ala Leu Ala Val Arg Leu
145                 150                 155                 160

Thr Ala Asn Ile Thr Ala Gly His Leu Leu Met His Leu Ile Gly Ser
                165                 170                 175

Ala Thr Leu Ala Met Ser Thr Ile Asn Leu Pro Ser Thr Leu Ile Ile
            180                 185                 190

Phe Thr Ile Leu Ile Leu Leu Thr Ile Leu Glu Ile Ala Val Ala Leu
        195                 200                 205

Ile Gln Ala Tyr Val Phe Thr Leu Leu Val Ser Leu Tyr Leu His Asp
    210                 215                 220

Asn Thr
225
```

<210> 8

<211> 261

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

```
Met Thr His Gln Ser His Ala Tyr His Met Val Lys Pro Ser Pro Trp
1               5                   10                  15

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

Met Trp Phe His Phe His Ser Met Thr Leu Leu Met Leu Gly Leu Leu
        35                  40                  45

Thr Asn Thr Leu Thr Met Tyr Gln Trp Trp Arg Asp Val Thr Arg Glu
    50                  55                  60

Ser Thr Tyr Gln Gly His His Thr Pro Pro Val Gln Lys Gly Leu Arg
65                  70                  75                  80

Tyr Gly Met Ile Leu Phe Ile Thr Ser Glu Val Phe Phe Phe Ala Gly
                85                  90                  95

Phe Phe Trp Ala Phe Tyr His Ser Ser Leu Ala Pro Thr Pro Gln Leu
            100                 105                 110

Gly Gly His Trp Pro Pro Thr Gly Ile Thr Pro Leu Asn Pro Leu Glu
        115                 120                 125

Val Pro Leu Leu Asn Thr Ser Val Leu Leu Ala Ser Gly Val Ser Ile
    130                 135                 140

Thr Trp Ala His His Ser Leu Met Glu Asn Asn Arg Asn Gln Met Ile
145                 150                 155                 160

Gln Ala Leu Leu Ile Thr Ile Leu Leu Gly Leu Tyr Phe Thr Leu Leu
                165                 170                 175

Gln Ala Ser Glu Tyr Phe Glu Ser Pro Phe Thr Ile Ser Asp Gly Ile
            180                 185                 190

Tyr Gly Ser Thr Phe Phe Val Ala Thr Gly Phe His Gly Leu His Val
        195                 200                 205

Ile Ile Gly Ser Thr Phe Leu Thr Ile Cys Phe Ile Arg Gln Leu Met
    210                 215                 220

Phe His Phe Thr Ser Lys His His Phe Gly Phe Glu Ala Ala Ala Trp
225                 230                 235                 240

Tyr Trp His Phe Val Asp Val Val Trp Leu Phe Leu Tyr Val Ser Ile
                245                 250                 255

Tyr Trp Trp Gly Ser
            260
```

<210> 9

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

```
Met Asn Phe Ala Leu Ile Leu Met Ile Asn Thr Leu Leu Ala Leu Leu
1               5                   10                  15

Leu Met Ile Ile Thr Phe Trp Leu Pro Gln Leu Asn Gly Tyr Met Glu
            20                  25                  30

Lys Ser Thr Pro Tyr Glu Cys Gly Phe Asp Pro Met Ser Pro Ala Arg
        35                  40                  45

Val Pro Phe Ser Met Lys Phe Phe Leu Val Ala Ile Thr Phe Leu Leu
    50                  55                  60

Phe Asp Leu Glu Ile Ala Leu Leu Leu Pro Leu Pro Trp Ala Leu Gln
65                  70                  75                  80

Thr Thr Asn Leu Pro Leu Met Val Met Ser Ser Leu Leu Leu Ile Ile
                85                  90                  95

Ile Leu Ala Leu Ser Leu Ala Tyr Glu Trp Leu Gln Lys Gly Leu Asp
            100                 105                 110

Trp Thr Glu
        115
```

<210> 10

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

```
Met Pro Leu Ile Tyr Met Asn Ile Met Leu Ala Phe Thr Ile Ser Leu
1               5                   10                  15

Leu Gly Met Leu Val Tyr Arg Ser His Leu Met Ser Ser Leu Leu Cys
            20                  25                  30

Leu Glu Gly Met Met Leu Ser Leu Phe Ile Met Ala Thr Leu Met Thr
        35                  40                  45

Leu Asn Thr His Ser Leu Leu Ala Asn Ile Val Pro Ile Ala Met Leu
    50                  55                  60

Val Phe Ala Ala Cys Glu Ala Ala Val Gly Leu Ala Leu Leu Val Ser
65                  70                  75                  80

Ile Ser Asn Thr Tyr Gly Leu Asp Tyr Val His Asn Leu Asn Leu Leu
                85                  90                  95

Gln Cys
```

<210> 11

<211> 459

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

```
Met Leu Lys Leu Ile Val Pro Thr Ile Met Leu Leu Pro Leu Thr Trp
1               5                  10                  15

Leu Ser Lys Lys His Met Ile Trp Ile Asn Thr Thr Thr His Ser Leu
            20                  25                  30

Ile Ile Ser Ile Ile Pro Leu Leu Phe Phe Asn Gln Ile Asn Asn Asn
        35                  40                  45

Leu Phe Ser Cys Ser Pro Thr Phe Ser Ser Asp Pro Leu Thr Thr Pro
    50                  55                  60

Leu Leu Met Leu Thr Thr Trp Leu Leu Pro Leu Thr Ile Met Ala Ser
65                  70                  75                  80

Gln Arg His Leu Ser Ser Glu Pro Leu Ser Arg Lys Lys Leu Tyr Leu
                85                  90                  95

Ser Met Leu Ile Ser Leu Gln Ile Ser Leu Ile Met Thr Phe Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Glu Leu Ile Met Phe Tyr Ile Phe Phe Glu Thr Thr Leu Ile Pro
        115                 120                 125

Thr Leu Ala Ile Ile Thr Arg Trp Gly Asn Gln Pro Glu Arg Leu Asn
    130                 135                 140

Ala Gly Thr Tyr Phe Leu Phe Tyr Thr Leu Val Gly Ser Leu Pro Leu
145                 150                 155                 160
```

```
Leu Ile Ala Leu Ile Tyr Thr His Asn Thr Leu Gly Ser Leu Asn Ile
                165                 170                 175

Leu Leu Leu Thr Leu Thr Ala Gln Glu Leu Ser Asn Ser Trp Ala Asn
            180                 185                 190

Asn Leu Met Trp Leu Ala Tyr Thr Met Ala Phe Met Val Lys Met Pro
        195                 200                 205

Leu Tyr Gly Leu His Leu Trp Leu Pro Lys Ala His Val Glu Ala Pro
    210                 215                 220

Ile Ala Gly Ser Met Val Leu Ala Ala Val Leu Leu Lys Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Tyr Gly Met Met Arg Leu Thr Leu Ile Leu Asn Pro Leu Thr Lys His
                245                 250                 255

Met Ala Tyr Pro Phe Leu Val Leu Ser Leu Trp Gly Met Ile Met Thr
            260                 265                 270

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

Ser Ser Ile Ser His Met Ala Leu Val Val Thr Ala Ile Leu Ile Gln
    290                 295                 300

Thr Pro Trp Ser Phe Thr Gly Ala Val Ile Leu Met Ile Ala His Gly
305                 310                 315                 320

Leu Thr Ser Ser Leu Leu Phe Cys Leu Ala Asn Ser Asn Tyr Glu Arg
                325                 330                 335

Thr His Ser Arg Ile Met Ile Leu Ser Gln Gly Leu Gln Thr Leu Leu
            340                 345                 350

Pro Leu Met Ala Phe Trp Trp Leu Leu Ala Ser Leu Ala Asn Leu Ala
        355                 360                 365

Leu Pro Pro Thr Ile Asn Leu Leu Gly Glu Leu Ser Val Leu Val Thr
    370                 375                 380

Thr Phe Ser Trp Ser Asn Ile Thr Leu Leu Leu Thr Gly Leu Asn Met
385                 390                 395                 400

Leu Val Thr Ala Leu Tyr Ser Leu Tyr Met Phe Thr Thr Thr Gln Trp
                405                 410                 415
```

```
Gly Ser Leu Thr His His Ile Asn Asn Met Lys Pro Ser Phe Thr Arg
            420                 425                 430

Glu Asn Thr Leu Met Phe Met His Leu Ser Pro Ile Leu Leu Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Asn Pro Asp Ile Ile Thr Gly Phe Ser Ser
    450                 455
```

<210> 12

<211> 603

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

```
Met Thr Met His Thr Thr Met Thr Thr Leu Thr Leu Thr Ser Leu Ile
1               5                   10                  15

Pro Pro Ile Leu Thr Thr Leu Val Asn Pro Asn Lys Lys Asn Ser Tyr
            20                  25                  30

Pro His Tyr Val Lys Ser Ile Val Ala Ser Thr Phe Ile Ile Ser Leu
        35                  40                  45

Phe Pro Thr Thr Met Phe Met Cys Leu Asp Gln Glu Val Ile Ile Ser
    50                  55                  60

Asn Trp His Trp Ala Thr Thr Gln Thr Thr Gln Leu Ser Leu Ser Phe
65                  70                  75                  80

Lys Leu Asp Tyr Phe Ser Met Met Phe Ile Pro Val Ala Leu Phe Val
                85                  90                  95

Thr Trp Ser Ile Met Glu Phe Ser Leu Trp Tyr Met Asn Ser Asp Pro
            100                 105                 110

Asn Ile Asn Gln Phe Phe Lys Tyr Leu Leu Ile Phe Leu Ile Thr Met
        115                 120                 125

Leu Ile Leu Val Thr Ala Asn Asn Leu Phe Gln Leu Phe Ile Gly Trp
    130                 135                 140

Glu Gly Val Gly Ile Met Ser Phe Leu Leu Ile Ser Trp Trp Tyr Ala
145                 150                 155                 160

Arg Ala Asp Ala Asn Thr Ala Ala Ile Gln Ala Ile Leu Tyr Asn Arg
                165                 170                 175
```

```
Ile Gly Asp Ile Gly Phe Ile Leu Ala Leu Ala Trp Phe Ile Leu His
            180                 185                 190

Ser Asn Ser Trp Asp Pro Gln Gln Met Ala Leu Leu Asn Ala Asn Pro
        195                 200                 205

Ser Leu Thr Pro Leu Leu Gly Leu Leu Leu Ala Ala Ala Gly Lys Ser
    210                 215                 220

Ala Gln Leu Gly Leu His Pro Trp Leu Pro Ser Ala Met Glu Gly Pro
225                 230                 235                 240

Thr Pro Val Ser Ala Leu Leu His Ser Ser Thr Met Val Val Ala Gly
                245                 250                 255

Ile Phe Leu Leu Ile Arg Phe His Pro Leu Ala Glu Asn Ser Pro Leu
            260                 265                 270

Ile Gln Thr Leu Thr Leu Cys Leu Gly Ala Ile Thr Thr Leu Phe Ala
        275                 280                 285

Ala Val Cys Ala Leu Thr Gln Asn Asp Ile Lys Lys Ile Val Ala Phe
    290                 295                 300

Ser Thr Ser Ser Gln Leu Gly Leu Met Met Val Thr Ile Gly Ile Asn
305                 310                 315                 320

Gln Pro His Leu Ala Phe Leu His Ile Cys Thr His Ala Phe Phe Lys
                325                 330                 335

Ala Met Leu Phe Met Cys Ser Gly Ser Ile Ile His Asn Leu Asn Asn
            340                 345                 350

Glu Gln Asp Ile Arg Lys Met Gly Gly Leu Leu Lys Thr Met Pro Leu
        355                 360                 365

Thr Ser Thr Ser Leu Thr Ile Gly Ser Leu Ala Leu Ala Gly Met Pro
    370                 375                 380

Phe Leu Thr Gly Phe Tyr Ser Lys Asp His Ile Ile Glu Thr Ala Asn
385                 390                 395                 400

Met Ser Tyr Thr Asn Ala Trp Ala Leu Ser Ile Thr Leu Ile Ala Thr
                405                 410                 415

Ser Leu Thr Ser Ala Tyr Ser Thr Arg Met Ile Leu Leu Thr Leu Thr
            420                 425                 430
```

```
Gly Gln Pro Arg Phe Pro Thr Leu Thr Asn Ile Asn Glu Asn Asn Pro
        435                 440                 445

Thr Leu Leu Asn Pro Ile Lys Arg Leu Ala Ala Gly Ser Leu Phe Ala
    450                 455                 460

Gly Phe Leu Ile Thr Asn Asn Ile Ser Pro Ala Ser Pro Phe Gln Thr
465                 470                 475                 480

Thr Ile Pro Leu Tyr Leu Lys Leu Thr Ala Leu Ala Val Thr Phe Leu
                485                 490                 495

Gly Leu Leu Thr Ala Leu Asp Leu Asn Tyr Leu Thr Asn Lys Leu Lys
            500                 505                 510

Met Lys Ser Pro Leu Cys Thr Phe Tyr Phe Ser Asn Met Leu Gly Phe
        515                 520                 525

Tyr Pro Ser Ile Thr His Arg Thr Ile Pro Tyr Leu Gly Leu Leu Thr
    530                 535                 540

Ser Gln Asn Leu Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Thr Trp Leu Glu Lys
545                 550                 555                 560

Leu Leu Pro Lys Thr Ile Ser Gln His Gln Ile Ser Thr Ser Ile Ile
                565                 570                 575

Thr Ser Thr Gln Lys Gly Met Ile Lys Leu Tyr Phe Leu Ser Phe Phe
            580                 585                 590

Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu Leu Ile Thr
        595                 600
```

<210> 13

<211> 174

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

```
Met Met Tyr Ala Leu Phe Leu Leu Ser Val Gly Leu Val Met Gly Phe
1               5                   10                  15

Val Gly Phe Ser Ser Lys Pro Ser Pro Ile Tyr Gly Gly Leu Val Leu
            20                  25                  30

Ile Val Ser Gly Val Val Gly Cys Val Ile Ile Leu Asn Phe Gly Gly
        35                  40                  45
```

Gly Tyr Met Gly Leu Met Val Phe Leu Ile Tyr Leu Gly Gly Met Met
50 55 60

Val Val Phe Gly Tyr Thr Thr Ala Met Ala Ile Glu Glu Tyr Pro Glu
65 70 75 80

Ala Trp Gly Ser Gly Val Glu Val Leu Val Ser Val Leu Val Gly Leu
85 90 95

Ala Met Glu Val Gly Leu Val Leu Trp Val Lys Glu Tyr Asp Gly Val
100 105 110

Val Val Val Val Asn Phe Asn Ser Val Gly Ser Trp Met Ile Tyr Glu
115 120 125

Gly Glu Gly Ser Gly Leu Ile Arg Glu Asp Pro Ile Gly Ala Gly Ala
130 135 140

Leu Tyr Asp Tyr Gly Arg Trp Leu Val Val Val Thr Gly Trp Thr Leu
145 150 155 160

Phe Val Gly Val Tyr Ile Val Ile Glu Ile Ala Arg Gly Asn
165 170

<210> 14

<211> 380

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Thr Pro Met Arg Lys Thr Asn Pro Leu Met Lys Leu Ile Asn His
1 5 10 15

Ser Phe Ile Asp Leu Pro Thr Pro Ser Asn Ile Ser Ala Trp Trp Asn
20 25 30

Phe Gly Ser Leu Leu Gly Ala Cys Leu Ile Leu Gln Ile Thr Thr Gly
35 40 45

Leu Phe Leu Ala Met His Tyr Ser Pro Asp Ala Ser Thr Ala Phe Ser
50 55 60

Ser Ile Ala His Ile Thr Arg Asp Val Asn Tyr Gly Trp Ile Ile Arg
65 70 75 80

Tyr Leu His Ala Asn Gly Ala Ser Met Phe Phe Ile Cys Leu Phe Leu
85 90 95

```
His Ile Gly Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Ser Phe Leu Tyr Ser Glu Thr
            100                 105                 110

Trp Asn Ile Gly Ile Ile Leu Leu Leu Ala Thr Met Ala Thr Ala Phe
        115                 120                 125

Met Gly Tyr Val Leu Pro Trp Gly Gln Met Ser Phe Trp Gly Ala Thr
    130                 135                 140

Val Ile Thr Asn Leu Leu Ser Ala Ile Pro Tyr Ile Gly Thr Asp Leu
145                 150                 155                 160

Val Gln Trp Ile Trp Gly Gly Tyr Ser Val Asp Ser Pro Thr Leu Thr
                165                 170                 175

Arg Phe Phe Thr Phe His Phe Ile Leu Pro Phe Ile Ile Ala Ala Leu
            180                 185                 190

Ala Thr Leu His Leu Leu Phe Leu His Glu Thr Gly Ser Asn Asn Pro
        195                 200                 205

Leu Gly Ile Thr Ser His Ser Asp Lys Ile Thr Phe His Pro Tyr Tyr
    210                 215                 220

Thr Ile Lys Asp Ala Leu Gly Leu Leu Leu Phe Leu Leu Ser Leu Met
225                 230                 235                 240

Thr Leu Thr Leu Phe Ser Pro Asp Leu Leu Gly Asp Pro Asp Asn Tyr
                245                 250                 255

Thr Leu Ala Asn Pro Leu Asn Thr Pro Pro His Ile Lys Pro Glu Trp
            260                 265                 270

Tyr Phe Leu Phe Ala Tyr Thr Ile Leu Arg Ser Val Pro Asn Lys Leu
        275                 280                 285

Gly Gly Val Leu Ala Leu Leu Leu Ser Ile Leu Ile Leu Ala Met Ile
    290                 295                 300

Pro Ile Leu His Met Ser Lys Gln Gln Ser Met Met Phe Arg Pro Leu
305                 310                 315                 320

Ser Gln Ser Leu Tyr Trp Leu Leu Ala Ala Asp Leu Leu Ile Leu Thr
                325                 330                 335

Trp Ile Gly Gly Gln Pro Val Ser Tyr Pro Phe Thr Ile Ile Gly Gln
            340                 345                 350

Val Ala Ser Val Leu Tyr Phe Thr Thr Ile Leu Ile Leu Met Pro Thr
        355                 360                 365

Ile Ser Leu Ile Glu Asn Lys Met Leu Lys Trp Ala
    370                 375                 380
```

REIVINDICACIONES

1. Método in vitro para predecir el riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación, que comprende las etapas de:

a. obtener ADN mitocondrial de una muestra de un sujeto,

b. determinar el número de variaciones no sinónimas presentes en al menos un gen que codifica una proteína mitocondrial,

c. determinar si las variaciones no sinónimas se producen en posiciones que están menos de 90% conservadas,

d. atribuir un valor al número de variaciones no sinónimas que se producen en posiciones que están menos de 90% conservadas,

en el que un valor más elevado corresponde a un mayor riesgo para desarrollar toxicidad inducida por radiación.

2. Método in vitro según la reivindicación 1, en el que al sujeto se le diagnostica cáncer de pulmón.

3. Método in vitro según la reivindicación 1, en el que al sujeto se le diagnostica cáncer de mama.

4. Método in vitro según la reivindicación 2, que comprende adicionalmente una etapa de atribuir un valor a la puntuación de disnea de referencia al sujeto y añadir ese valor al valor obtenido del número de variaciones no sinónimas para obtener un valor agregado, en el que un valor agregado más elevado corresponde a un mayor riesgo de desarrollar toxicidad inducida por radiación, tal como toxicidad pulmonar.

5. Método in vitro según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende adicionalmente una etapa de determinar el número de variaciones en las posiciones de bucle de ARNt, atribuir un valor al número de variaciones en las posiciones de bucle de ARNt, y añadir ese valor al valor obtenido del número de variaciones no sinónimas o al valor agregado.

6. Método in vitro según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que se atribuye un valor a la dosis de quimioterapia que está recibiendo el sujeto, en el que el valor es proporcional a la dosis de quimioterapia, y añadir ese valor al valor obtenido del número de variaciones no sinónimas o al valor agregado.

7. Método in vitro según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho al menos un gen que codifica una proteína mitocondrial es 2 genes o más de 2 genes, tal como 3 o 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o todos los genes que codifican una proteína mitocondrial.

8. Método in vitro según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la muestra comprende células nucleadas.

9. Método in vitro según la reivindicación 8, en el que la muestra es una muestra de sangre o una muestra de tejido.

10. Método in vitro según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la muestra se toma del sujeto antes del comienzo de la terapia de radiación.

Figura 1

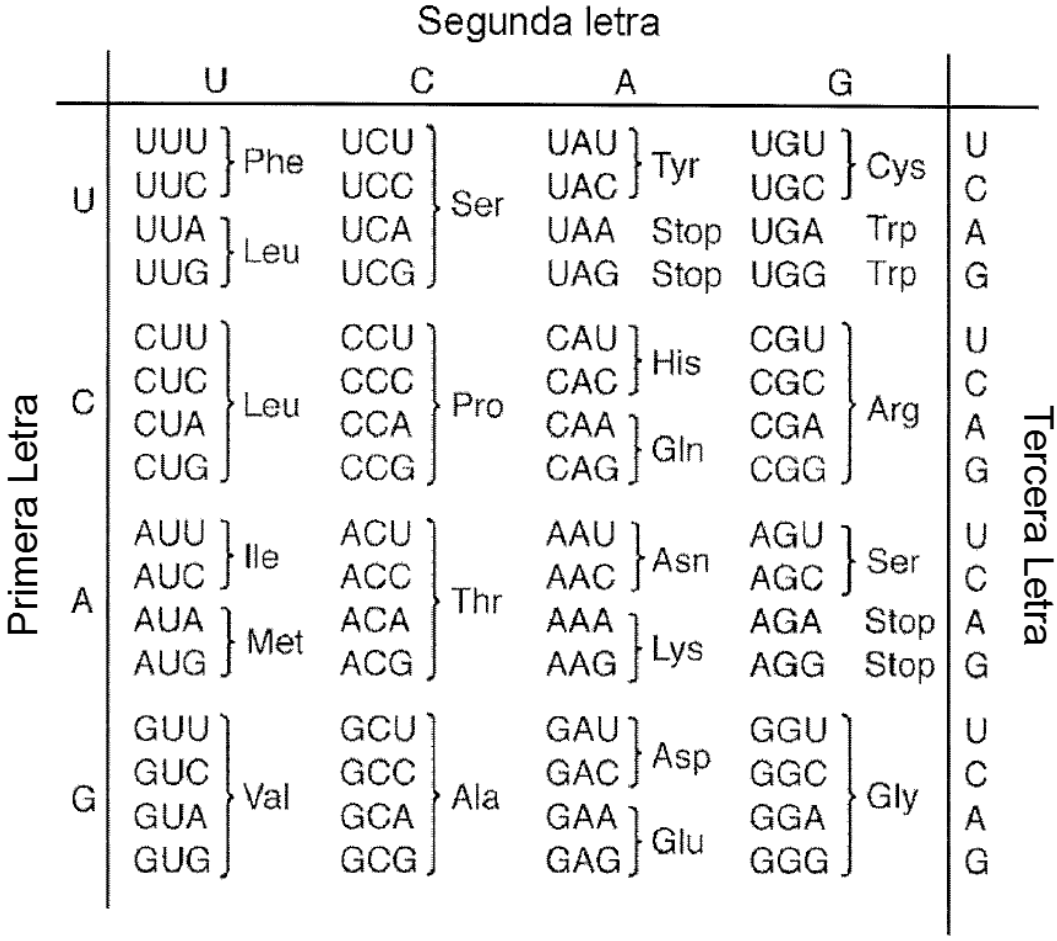

Segunda letra
U
C
A
G
Primera Letra
Tercera Letra
UUU Phe
UUC Phe
UUA Leu
UUG Leu
UCU Ser
UCC Ser
UCA Ser
UCG Ser
UAU Tyr
UAC Tyr
UAA Stop
UAG Stop
UGU Cys
UGC Cys
UGA Trp
UGG Trp
CUU Leu
CUC Leu
CUA Leu
CUG Leu
CCU Pro
CCC Pro
CCA Pro
CCG Pro
CAU His
CAC His
CAA Gln
CAG Gln
CGU Arg
CGC Arg
CGA Arg
CGG Arg
AUU Ile
AUC Ile
AUA Met
AUG Met
ACU Thr
ACC Thr
ACA Thr
ACG Thr
AAU Asn
AAC Asn
AAA Lys
AAG Lys
AGU Ser
AGC Ser
AGA Stop
AGG Stop
GUU Val
GUC Val
GUA Val
GUG Val
GCU Ala
GCC Ala
GCA Ala
GCG Ala
GAU Asp
GAC Asp
GAA Glu
GAG Glu
GGU Gly
GGC Gly
GGA Gly
GGG Gly

Figura 2

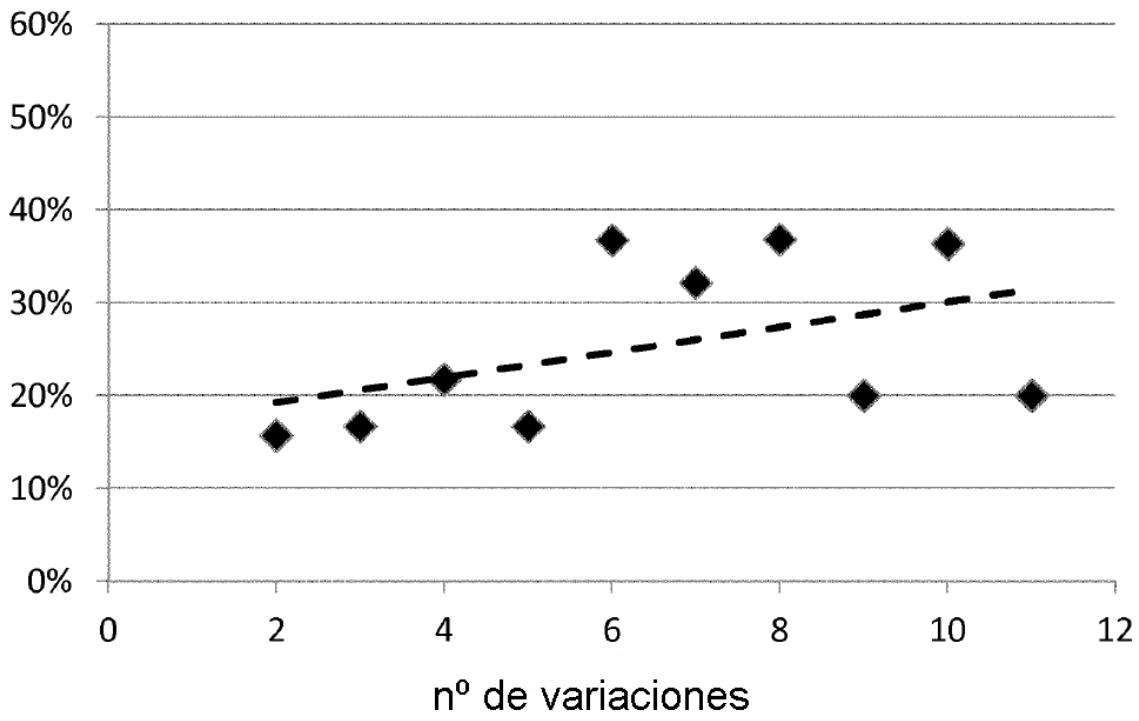


Figura 3

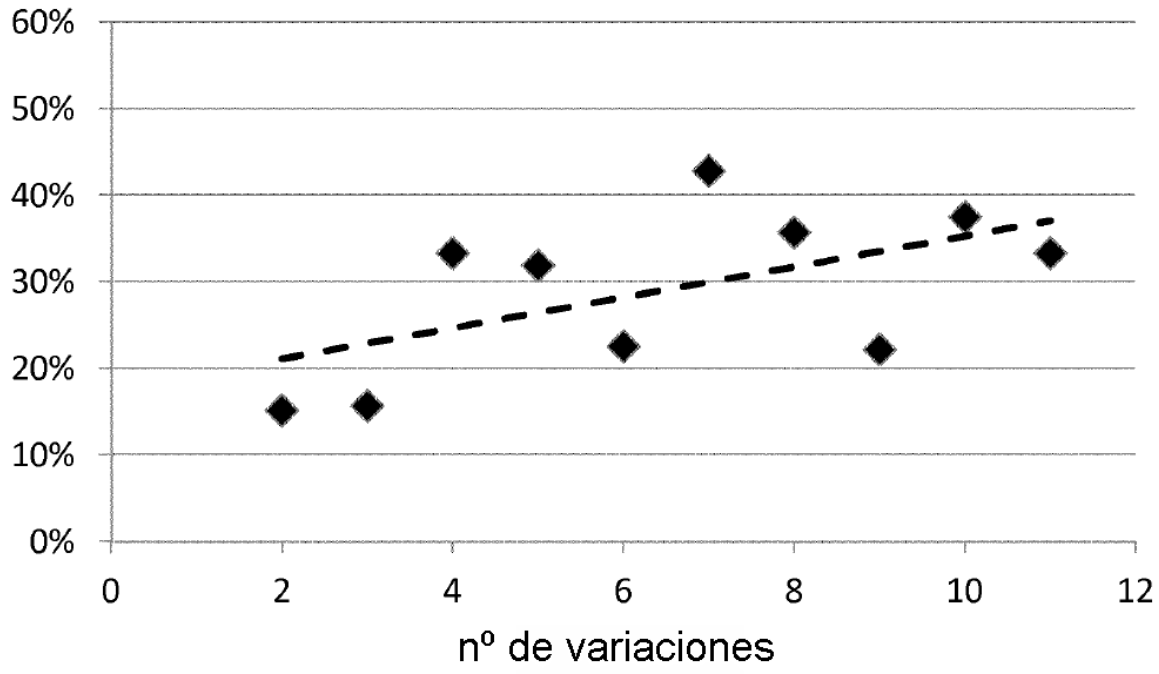


Figura 4

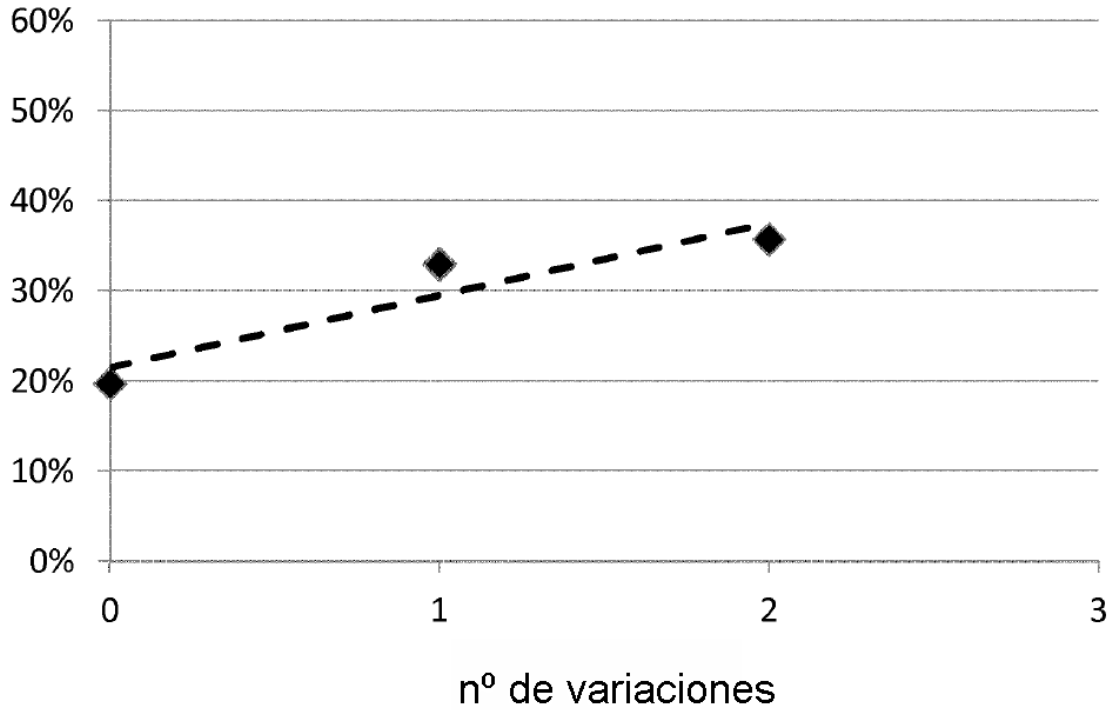
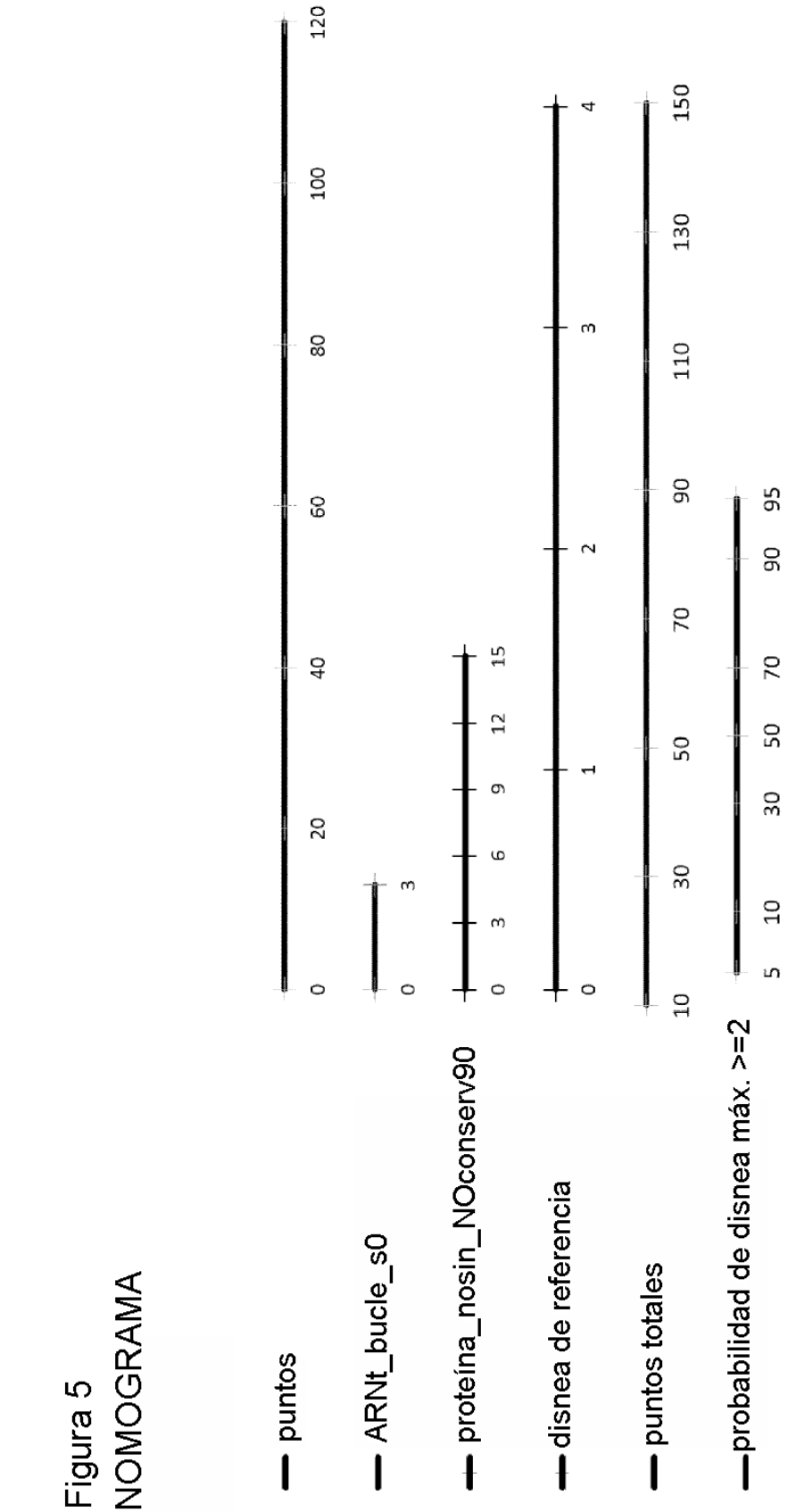


Figura 5
NOMOGRAMA



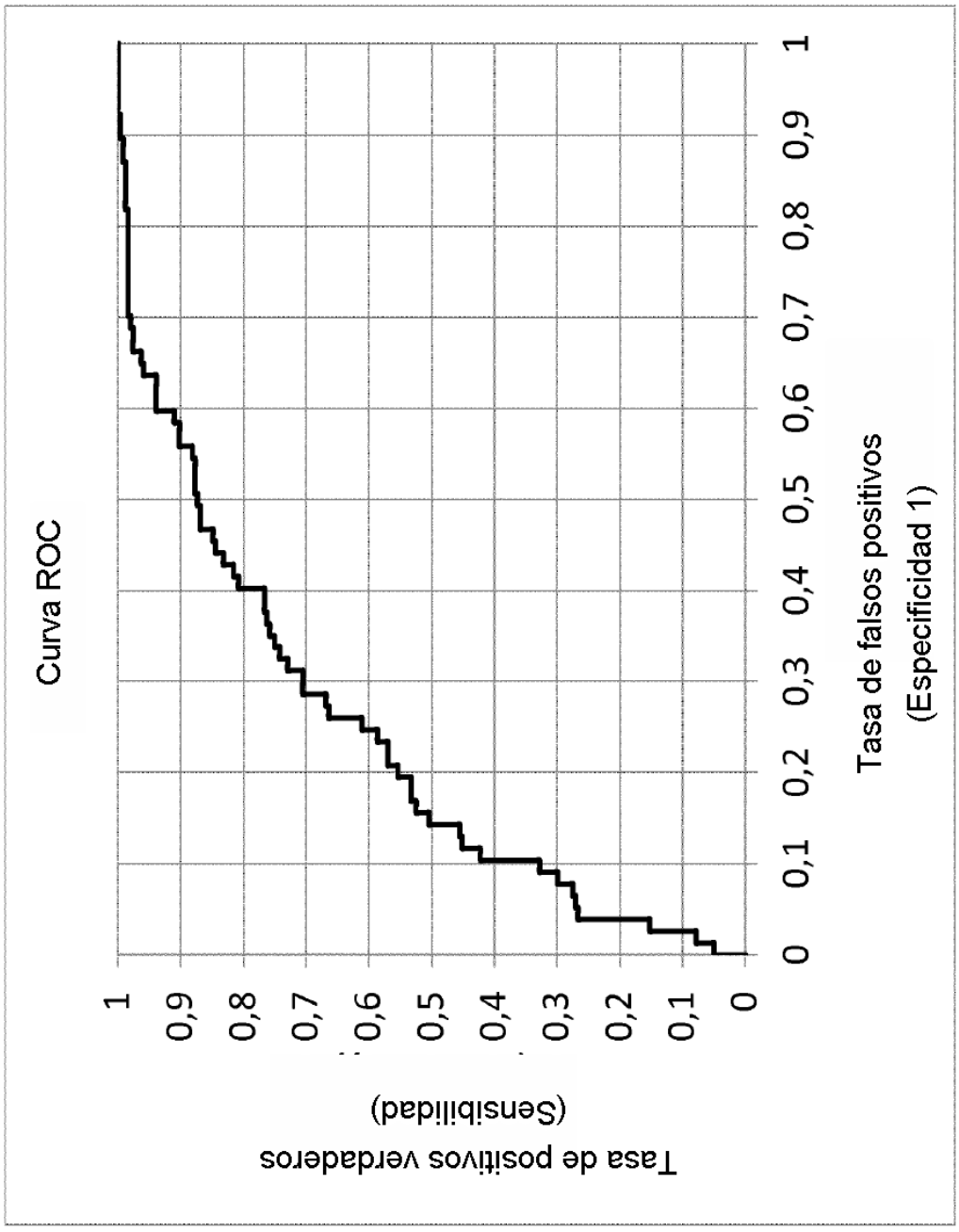

Curva ROC
Tasa de positivos verdaderos
(Sensibilidad)
1
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
Tasa de falsos positivos
(Especificidad 1)
0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1

Figura 6

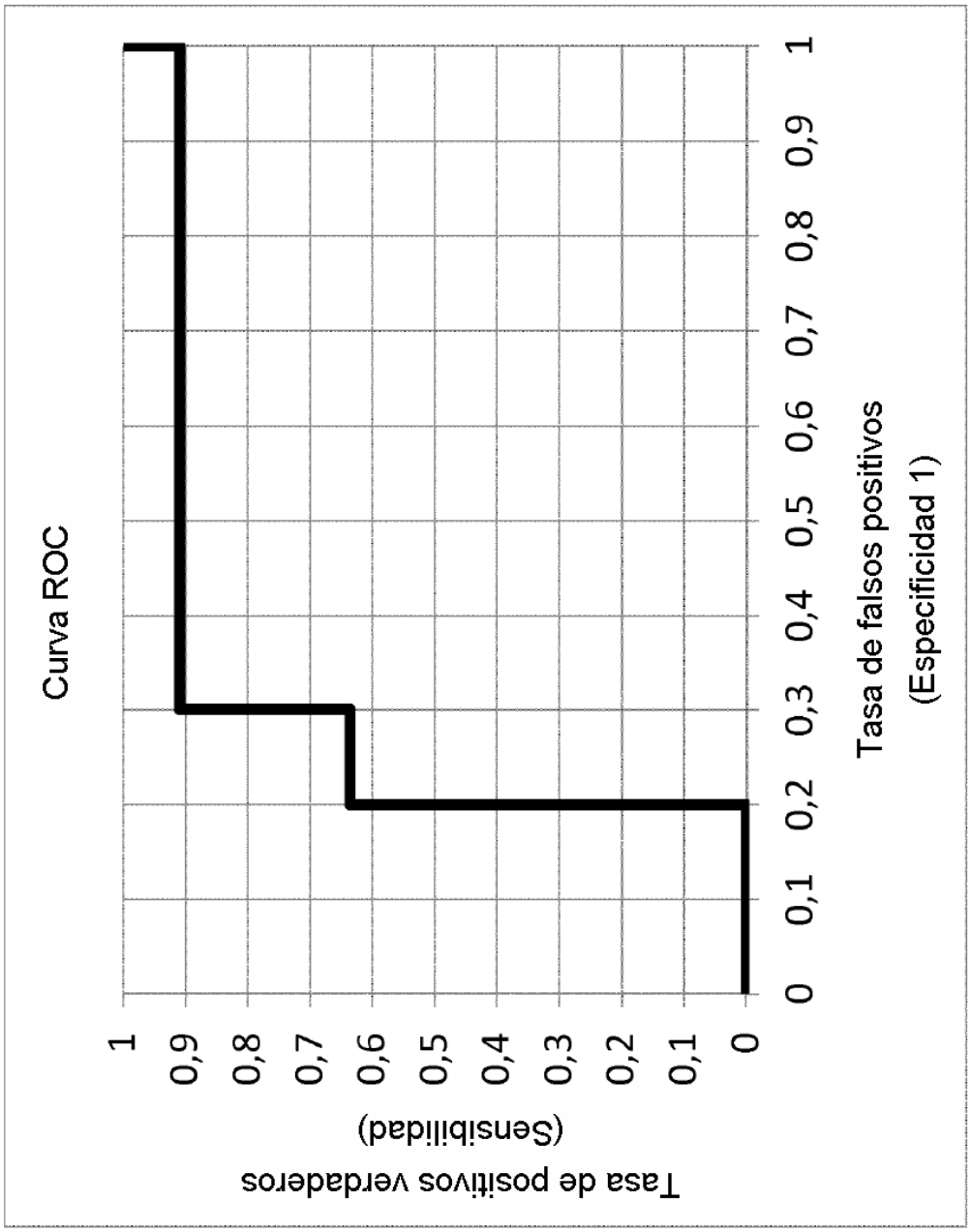

Curva ROC
Tasa de positivos verdaderos
(Sensibilidad)
1
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1
Tasa de falsos positivos
(Especificidad 1)

Figura 7