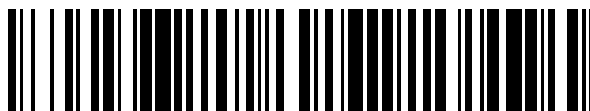


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 248**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2005** **E 15150891 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017** **EP 2896703**

54 Título: **Mutaciones del gen de PIK3CA en cánceres humanos**

30 Prioridad:

02.03.2004 US 548886 P

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

11.04.2018

73 Titular/es:

THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (100.0%)
3400 North Charles Street
Baltimore, MD 21218, US

72 Inventor/es:

SAMUELS, YARDENA;
VELCULESCU, VICTOR;
KINZLER, KENNETH W. y
VOGELSTEIN, BERT

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 663 248 T3

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

DESCRIPCIÓN

Mutaciones del gen de PIK3CA en cánceres humanos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere al campo de métodos terapéuticos para el cáncer.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las PI3K son lípido cinasas que funcionan como transductores de señales aguas abajo de receptores de la superficie celular y median rutas importantes para el crecimiento, la proliferación, la adhesión, la supervivencia y la motilidad celulares (1, 2). Aunque se ha observado aumento de la actividad de PI3K en muchos tumores colorrectales y otros (3, 4), no se ha identificado ninguna mutación intragénica de PI3K.

Se ha notificado anteriormente que miembros de la ruta de PIK3 están alterados en cánceres, por ejemplo, el gen supresor de tumores PTEN (15, 16), cuya función es revertir la fosforilación mediada por PI3K (17, 18). Se ha notificado la reduplicación o amplificación de las regiones cromosómicas que contienen PIK3CA y AKT2 en algunos cánceres humanos (2, 19, 20), pero los genes que son las dianas de tales acontecimientos genéticos a gran escala no se han definido ni pueden definirse fácilmente.

El documento WO 98/31324, Zhang *et al* (Cancer Research, 63 (14), 4225-4231), Ma *et al* (Oncogene, 19 (23), 2739-2744) y Shayesteh *et al* (Nature Genetics, 21 (1), 99-102) dan a conocer la amplificación del gen de PIK3CA o la sobreexpresión del ARNm de PIK3CA en células cancerosas. Philip *et al* (Cancer Research, 61 (2), 7426-7429) sugieren que tumores humanos pueden albergar mutaciones somáticas en genes de PI3K. Lu *et al*, Rev. Clin. Exp. Hematology, 7, 205 - 228, 2003 comenta la selección como diana de la ruta de PI3K-AKT para la terapia del cáncer. Sin embargo, no hay ninguna descripción en estos documentos de una mutación activante en el dominio cinasa, dominio helicoidal o el dominio P85BD de P110 α .

30 BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

En una primera realización, se proporciona un método para identificar agentes quimioterápicos candidatos según el método de la reivindicación 1 adjunta.

35 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Detección de mutaciones en PIK3CA. Ejemplos representativos de mutaciones en los exones 9 y 20. En cada caso, se obtuvo el cromatograma de secuencia superior de tejido normal y los tres cromatogramas de secuencia inferiores de los tumores indicados. Las flechas indican la ubicación de las mutaciones de cambio de sentido. Las alteraciones de nucleótidos y aminoácidos se indican por encima de la flecha.

Figura 2. Distribución de mutaciones en PIK3CA. Las flechas indican la ubicación de mutaciones de cambio de sentido, y los recuadros representan dominios funcionales (p85BD, dominio de unión a p85; RBD, dominio de unión a Ras; dominio C2; dominio helicoidal; dominio cinasa). El porcentaje de mutaciones detectado dentro de cada región en cánceres se indica a continuación.

Figuras 3A-3C. Aumento de la actividad lípido cinasa de p110 α mutante. Se transfectaron células NIH3T3 con vector vacío o con constructos de vector que contenía o bien p110 α de tipo natural o bien p110 α mutante (H1047R) tal como se indica por encima de los carriles. Se realizaron inmunoprecipitaciones con o bien IgG control o bien anticuerpos policlonales anti-p85. (Figura 3A) La mitad de los inmunoprecipitados se sometieron a un ensayo de PI3-cinasa usando fosfatidilinositol como sustrato. "PI3P" indica la posición de PI-3-fosfato determinada con marcadores de fosfatidilo patrón y "Ori" indica el origen. (Figura 3B) La otra mitad de los inmunoprecipitados se analizó mediante inmunotransferencia de tipo Western con anticuerpo anti-p110 α . (Figura 3C) Los lisados celulares de células transfectadas contenían cantidades similares de proteína total tal como se determina mediante inmunotransferencia de tipo Western usando un anticuerpo anti-tubulina α . Se observaron resultados idénticos a los mostrados en esta figura en tres experimentos de transfección independientes.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

El agrupamiento de mutaciones dentro de PIK3CA lo convierten en un excelente marcador para la detección temprana o para el seguimiento de la progresión de la enfermedad. Las pruebas centradas en las regiones agrupadas producirán la mayor parte de los alelos mutantes.

La secuencia que codifica para PIK3CA humana se notifica en la bibliografía y se muestra en SEQ ID NO: 1. Esta es la secuencia de un individuo particular en la población de seres humanos. Los seres humanos varían entre sí en sus

secuencias génicas. Estas variaciones son muy mínimas, produciéndose algunas veces a una frecuencia de aproximadamente 1 a 10 nucleótidos por gen. Existen formas diferentes de cualquier gen particular dentro de la población humana. Estas formas diferentes se denominan variantes alélicas. Las variantes alélicas a menudo no cambian la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada; tales variantes se denominan sinónimas. Incluso si cambian el aminoácido codificado (no sinónimas), la función de la proteína no se ve afectada normalmente. Tales cambios son evolutiva o funcionalmente neutros. Cuando se hace referencia a PIK3CA humana en la presente solicitud, se pretende que todas las variantes alélicas se abarquen por el término. La secuencia de SEQ ID NO: 1 se proporciona meramente como ejemplo representativo de una secuencia humana de tipo natural. La invención no se limita a esta forma alélica individual de PIK3CA. Para los fines de determinar una mutación, pueden compararse las secuencias de PIK3CA determinadas en una muestra de prueba con una secuencia determinada en un tejido diferente del ser humano. Una diferencia en la secuencia en los dos tejidos indica una mutación somática. Alternativamente, puede compararse la secuencia determinada en un gen de PIK3CA en una muestra de prueba con la secuencia de SEQ ID NO: 1. Puede identificarse una diferencia entre la secuencia de muestra de prueba y SEQ ID NO: 1 como una mutación. Pueden someterse a prueba tejidos que se sospecha que son cancerosos, como también muestras corporales que puede esperarse que contengan células descamadas de tumores o células de cáncer. Las muestras corporales adecuadas para las pruebas incluyen sangre, suero, plasma, esputo, orina, heces, aspirado del pezón, saliva y líquido cefalorraquídeo.

Las mutaciones en PIK3CA se agrupan en los exones 9 (SEQ ID NO: 4) y 20 (SEQ ID NO: 5). Se producen otras mutaciones, pero estos dos exones parecen ser los puntos activos para las mutaciones. Muchas mutaciones se producen en el dominio helicoidal de PIK3CA (nt 1567-2124 de SEQ ID NO: 2) y en su dominio cinasa (nt 2095-3096 de SEQ ID NO: 2). Menos se producen en el dominio P85BD de PIK3CA (nt 103-335 de SEQ ID NO: 2). Se han encontrado mutaciones en los exones 1, 2, 4, 5, 7, 9, 13, 18 y 20. Puede someterse a prueba cualquier combinación de estos exones, opcionalmente junto con pruebas en otros exones. Las pruebas para detectar mutaciones pueden realizarse a lo largo de la secuencia codificante completa o pueden centrarse en las zonas en la que se ha encontrado que se agrupan las mutaciones. Se producen zonas activas particulares de mutaciones en las posiciones de nucleótido 1624, 1633, 1636 y 3140 de la secuencia que codifica para PIK3CA.

Se han encontrado mutaciones de PIK3CA en una variedad de diferentes tipos de tumores. Por tanto, puede someterse a prueba cualquiera de una variedad de tumores para detectar mutaciones de PIK3CA. Estos tejidos incluyen, sin limitación: tejido colorrectal, tejido cerebral, tejido gástrico, tejido de mama y tejido pulmonar.

Puede detectarse cualquier tipo de mutación intragénica. Éstas incluyen mutaciones por sustitución, mutaciones por delección y mutaciones por inserción. Es probable que el tamaño de las mutaciones sea pequeño, del orden de 1 a 3 nucleótidos. Las mutaciones que pueden detectarse incluyen, pero no se limitan a, G1624A, G1633A, C1636A, A3140G, G113A, T1258C, G3129T, C3139T y G2702T. Puede someterse a prueba cualquier combinación de estas mutaciones.

Las mutaciones que se encuentran en PIK3CA parecen ser mutaciones activantes. Por tanto, pueden usarse regímenes terapéuticos que implican la inhibición de la actividad o expresión de p110 α para inhibir la progresión de un tumor en un ser humano. Las moléculas inhibitoras que pueden usarse incluyen oligonucleótidos antisentido o constructos antisentido, una molécula que comprende una región de unión a anticuerpo y moléculas de ARNip. Las moléculas que comprenden una región de unión a anticuerpo pueden ser anticuerpos completos, regiones variables de cadena sencilla, fragmentos de anticuerpo, conjugados de anticuerpo, etc. Las regiones de unión a anticuerpo pueden pero no necesitan unirse a los epítopos contenidos dentro del dominio cinasa (nt 2095-3096 de SEQ ID NO: 2) de PIK3CA, el dominio helicoidal (nt 1567-2124 de SEQ ID NO: 2) de PIK3CA o el dominio P85BD (nt 103-335 de SEQ ID NO: 2) de PIK3CA.

Pueden usarse constructos antisentido, oligonucleótidos antisentido, constructos de interferencia de ARN o moléculas de ARN de dúplex de ARNip para interferir con la expresión de PIK3CA. Normalmente, al menos 15, 17, 19 ó 21 nucleótidos del complemento de la secuencia de ARNm de PIK3CA son suficientes para una molécula antisentido. Normalmente al menos 19, 21, 22 ó 23 nucleótidos de PIK3CA son suficientes para una molécula de interferencia de ARN. Preferiblemente, una molécula de interferencia de ARN tendrá una proyección en 3' de 2 nucleótidos. Si la molécula de interferencia de ARN se expresa en una célula a partir de un constructo, por ejemplo a partir de una molécula de horquilla o a partir de una repetición invertida de la secuencia de PIK3CA deseada, entonces la maquinaria celular endógena creará las proyecciones. Pueden prepararse moléculas de ARNip mediante síntesis química, transcripción *in vitro* o digestión de ARNbc largo mediante ARNasa III o Dicer. Éstas pueden introducirse en las células mediante transfección, electroporación u otros métodos conocidos en la técnica. Véanse Hannon, GJ, 2002, RNA Interference, Nature 418: 244-251; Bernstein E *et al.*, 2002, The rest is silence. RNA 7: 1509-1521; Hutvagner G *et al.*, RNAi: Nature abhors a double-strand. Curr. Opin. Genetics & Development 12: 225-232; Brummelkamp, 2002, A system for stable expression of short interfering RNAs in mammalian cells. Science 296: 550-553; Lee NS, Dohjima T, Bauer G, Li H, Li M-J, Ehsani A, Salvaterra P y Rossi J. (2002). Expression of small interfering RNAs targeted against HIV-1 rev transcripts in human cells. Nature Biotechnol. 20:500-505; Miyagishi M y Taira K. (2002). U6-promoter-driven siRNAs with four uridine 3' overhangs efficiently suppress targeted gene expression in mammalian cells. Nature Biotechnol. 20:497-500; Paddison PJ, Caudy AA, Bernstein E, Hannon GJ y Conklin DS. (2002). Short hairpin RNAs (shRNAs) induce sequence-specific silencing in

mammalian cells. *Genes & Dev.* 16:948-958; Paul CP, Good PD, Winer I y Engelke DR. (2002). Effective expression of small interfering RNA in human cells. *Nature Biotechnol.* 20:505-508; Sui G, Soohoo C, Affar B-B, Gay F, Shi Y, Forrester WC y Shi Y. (2002). A DNA vector-based RNAi technology to suppress gene expression in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(6):5515-5520; Yu J-Y, DeRuiter SL y Turner DL. (2002). RNA interference by expression of short-interfering RNAs and hairpin RNAs in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(9):6047-6052.

Pueden suministrarse moléculas de interferencia de ARN o antisentido *in vitro* a células o *in vivo*, por ejemplo, a tumores de un mamífero. Pueden usarse medios de suministro típicos conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede lograrse el suministro a un tumor mediante inyecciones intratumorales. Pueden usarse otros modos de suministro sin limitación, incluyendo: suministro intravenoso, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, local durante cirugía, endoscópico, subcutáneo y oral. En un modelo de ratón, la interferencia de ARN o el ARN antisentido puede administrarse a una célula tumoral *in vitro*, y la célula tumoral puede administrarse posteriormente a un ratón. Pueden seleccionarse vectores para propiedades deseables para cualquier aplicación particular. Los vectores pueden ser virales o de plásmido. Los vectores adenovirales son útiles a este respecto. Pueden usarse promotores específicos de tejido, específicos del tipo de célula o regulables de otro modo para controlar la transcripción de las moléculas de polinucleótido inhibitorias. También pueden usarse portadores no virales tales como liposomas o nanoesferas.

Usando la proteína p110 α , un experto habitual en la técnica puede generar fácilmente anticuerpos que se unen específicamente a las proteínas. Tales anticuerpos pueden ser monodonaes o policlonales. Pueden ser quiméricos, humanizados o totalmente humanos. Pueden usarse cualquier derivado o fragmento funcional de un anticuerpo incluyendo Fab, Fab', Fab2, Fab'2, y regiones variables de cadena sencilla. Pueden usarse siempre que el fragmento o derivado conserve la especificidad de unión para la proteína. Pueden someterse a prueba anticuerpos para determinar su especificidad de unión comparando la unión a un antígeno apropiado con la unión a un antígeno o mezcla de antígenos irrelevantes en un conjunto de condiciones dado. Si el anticuerpo se une al antígeno apropiado al menos 2, 5, 7 y preferiblemente 10 veces más que al antígeno o mezcla de antígenos irrelevantes, entonces se considera que es específico.

En la técnica se conocen técnicas para preparar tales anticuerpos de parcial a completamente humanos y puede usarse cualquiera de tales técnicas. Según una realización particularmente preferida, se preparan secuencias de anticuerpos completamente humanos en un ratón transgénico que se ha modificado por ingeniería genética para expresar genes de anticuerpos de cadenas pesadas y ligeras humanas. Se han preparado múltiples cepas de tales ratones transgénicos que pueden producir diferentes clases de anticuerpos. Pueden fusionarse células B de ratones transgénicos que están produciendo un anticuerpo deseable para preparar líneas celulares de hibridoma para la producción continua del anticuerpo deseado. Véanse por ejemplo, Nina D. Russel, Jose R. F. Corvalan, Michael L. Gallo, C. Geoffrey Davis, Liise-Anne Pirofski. Production of Protective Human Antipneumococcal Antibodies by Transgenic Mice with Human Immunoglobulin Loci Infection and Immunity. Abril de 2000, págs. 1820-1826; Michael L. Gallo, Vladimir E. Ivanov, Aya Jakobovits y C. Geoffrey Davis. The human immunoglobulin loci introduced into mice: V(D) and J gene segment usage similar to that of adult humans *European Journal of Immunology* 30: 534-540, 2000; Larry L. Green. Antibody engineering via genetic engineering of the mouse: XenoMouse strains are a vehicle for the facile generation of therapeutic human monoclonal antibodies *Journal of Immunological Methods* 231 11-23, 1999; Yang X-D, Corvalan JRF, Wang P, Roy CM-N y Davis CG. Fully Human Anti-interleukin-8 Monoclonal Antibodies: Potential Therapeutics for the Treatment of Inflammatory Disease States. *Journal of Leukocyte Biology* vol. 66, págs. 401-410 (1999); Yang X-D, Jia X-C, Corvalan JRF, Wang P, CG Davis y Jakobovits A. Eradication of Established Tumors by a Fully Human Monoclonal Antibody to the Epidermal Growth Factor Receptor without Concomitant Chemotherapy. *Cancer Research* vol. 59, número 6, págs. 1236-1243 (1999); Jakobovits A. Production and selection of antigen-specific fully human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig loci. *Advanced Drug Delivery Reviews* vol. 31, págs. 33-42 (1998); Green L y Jakobovits A. Regulation of B cell development by variable gene complexity in mice reconstituted with human immunoglobulin yeast artificial chromosomes. *J. Exp. Med.* Vol. 188, número 3, págs.: 483-495 (1998); Jakobovits A. The long-awaited magic bullets: therapeutic human monoclonal antibodies from transgenic mice. *Exp. Opin. Invest. Drugs* vol. 7(4), págs.: 607-614 (1998); Tsuda H, Maynard-Currie K, Reid L, Yoshida T, Edamura K, Maeda N, Smithies O, Jakobovits A. Inactivation of Mouse HPRT locus by a 203-bp retrotransposon insertion and a 55-kb gene-targeted deletion: establishment of new HPRT-Deficient mouse embryonic stem cell lines. *Genomics* vol. 42, págs. 413-421 (1997); Sherman-Gold, R. Monoclonal Antibodies: The Evolution from '80s Magic Bullets To Mature, Mainstream Applications as Clinical Therapeutics. *Genetic Engineering News* vol. 17, número 14 (agosto de 1997); Mendez M, Green L, Corvalan J, Jia X-C, Maynard-Currie C, Yang X-d, Gallo M, Louie D, Lee D, Erickson K, Luna J, Roy C, Abderrahim H, Kirschenbaum F, Noguchi M, Smith D, Fukushima A, Hales J, Finer M, Davis C, Zsebo K, Jakobovits A. Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice. *Nature Genetics* vol. 15, págs.: 146-156 (1997); Jakobovits A. Mice engineered with human immunoglobulin YACs: A new technology for production of fully human antibodies for autoimmunity therapy. *Weir's Handbook of Experimental Immunology, The Integrated Immune System* vol. IV, págs.: 194.1-194.7 (1996); Jakobovits A. Production of fully human antibodies by transgenic mice. *Current Opinion in Biotechnology* vol. 6, n.º 5, págs.: 561-566 (1995); Mendez M, Abderrahim H, Noguchi M, David N, Hardy M, Green L, Tsuda H, Yeast S, Maynard-Currie C, Garza D, Gemmill R, Jakobovits A, Klapholz S. Analysis of the structural integrity of YACs comprising human immunoglobulin genes in

yeast and in embryonic stem cells. *Genomics* vol. 26, págs.: 294-307 (1995); Jakobovits A. YAC Vectors: Humanizing the mouse genome. *Current Biology* vol. 4, n.º 8, págs.: 761-763 (1994); Arbones M, Ord D, Ley K, Ramech H, Maynard-Curry K, Otten G, Capon D, Tedder T. Lymphocyte homing and leukocyte rolling and migration are impaired in L-selectin-deficient mice. *Immunity* vol. 1, n.º 4, págs.: 247-260 (1994); Green L, Hardy M, Maynard-Curry K, Tsuda H, Louie D, Mendez M, Abderrahim H, Noguchi M, Smith D, Zeng Y, *et al.* Antigen-specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs. *Nature Genetics* vol. 7, n.º 1, págs.: 13-21 (1994); Jakobovits A, Moore A, Green L, Vergara G, Maynard-Curry K, Austin H, Klapholz S. Germ-line transmission and expression of a human-derived yeast artificial chromosome. *Nature* vol. 362, n.º 6417, págs.: 255-258 (1993); Jakobovits A, Vergara G, Kennedy J, Hales J, McGuinness R, Casentini-Borocz D, Brenner D, Otten G. Analysis of homozygous mutant chimeric mice: deletion of the immunoglobulin heavy-chain joining region blocks B-cell development and antibody production. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* vol. 90, n.º 6, págs.: 2551-2555 (1993); Kuchelapati *et al.*, documento U.S. 6.1075.181.

También pueden prepararse anticuerpos usando técnicas de presentación en fago. Tales técnicas pueden usarse para aislar un anticuerpo inicial o para generar variantes con características de especificidad o avidéz alteradas. También pueden usarse Fv de cadena sencilla según sea conveniente. Pueden prepararse a partir de ratones transgénicos vacunados, si se desea. Pueden producirse anticuerpos en cultivo celular, en fago o en diversos animales, incluyendo pero sin limitarse a vacas, conejos, cabras, ratones, ratas, hámsteres, cobayas, ovejas, perros, gatos, monos, chimpancés, simios.

Los anticuerpos pueden marcarse con un resto detectable tal como un átomo radiactivo, un cromóforo, un fluoróforo o similar. Tales anticuerpos marcados pueden usarse para técnicas de diagnóstico, o bien *in vivo*, o bien en una muestra de prueba aislada. Los anticuerpos también pueden conjugarse, por ejemplo, con un agente farmacéutico, tal como un fármaco quimioterápico o una toxina. Pueden unirse a una citocina, a un ligando, a otro anticuerpo. Los agentes adecuados para acoplarse a anticuerpos para lograr un efecto antitumoral incluyen citocinas, tales como interleucina 2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral (TNF); fotosensibilizadores, para su uso en terapia fotodinámica, incluyendo tetrasulfonato de ftalocianina de aluminio (III), hematoporfirina y ftalocianina; radionúclidos, tales como yodo-131 (¹³¹I), itrio-90 (⁹⁰Y), bismuto-212 (²¹²Bi), bismuto-213 (²¹³Bi), tecnecio-99m (^{99m}Tc), renio-186 (¹⁸⁶Re) y renio-188 (¹⁸⁸Re); antibióticos, tales como doxorubicina, adriamicina, daunorubicina, metotrexato, daunomicina, neocarzinostatina y carboplatino; toxinas bacterianas, vegetales y otras, tales como toxina diftérica, exotoxina A de *Pseudomonas*, enterotoxina A estafilocócica, toxina abrina-A, ricina A (ricina A desglicosilada y ricina A nativa), toxina TGF-alfa, citotoxina de cobra china (*Naja naja atra*) y gelonina (una toxina vegetal); proteínas inactivantes de ribosomas de plantas, bacterias y hongos, tales como restrictocina (una proteína inactivante de ribosomas producida por *Aspergillus restrictus*), saporina (una proteína inactivante de ribosomas de *Saponaria officinalis*) y ARNasa; inhibidores de tirosina cinasas; ly207702 (un nucleósido de purina difluorado); liposomas que contienen agentes antitumorales (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido, plásmidos que codifican para toxinas, metotrexato, etc.); y otros anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, tales como F(ab).

Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente y podrán preparar tales derivados de anticuerpos, ya que se conocen bien en la técnica. Los anticuerpos pueden ser citotóxicos por sí mismos, o pueden usarse para suministrar agentes citotóxicos a ubicaciones particulares en el cuerpo. Los anticuerpos pueden administrarse a individuos que lo necesitan como forma de inmunización pasiva.

Dado el éxito de los inhibidores de proteína cinasas de molécula pequeña, pueden desarrollarse inhibidores específicos o no específicos de p110 α para el tratamiento del gran número de pacientes con estas mutaciones o cánceres en general. Claramente, es posible desarrollar inhibidores de PI3K de amplio espectro, tal como se documenta mediante estudios de LY294002 y wortmanina (2, 21, 22). Los datos sugieren que merecería la pena el desarrollo de inhibidores más específicos que seleccionen como diana p110 α pero no otras PI3K.

Pueden identificarse agentes quimioterápicos candidatos como agentes que inhiben la actividad o expresión de p110 α . Los compuestos de prueba pueden ser sintéticos o producirse de manera natural. Puede identificarse previamente como que tienen actividad fisiológica o no. Las pruebas sobre agentes quimioterápicos candidatos pueden realizarse en sistemas libres de células o en células completas. Puede someterse a prueba la actividad de p110 α mediante cualquier medio conocido en la técnica. Éstos incluyen los métodos enseñados en las referencias 2, 22 y en Truitt *et al.*, *J Exp. Med.*, 179, 1071-1076 (1994). La expresión puede monitorizarse determinando la proteína o el ARNm de PI3KCA. Pueden usarse métodos de anticuerpos tales como inmunotransferencia de tipo Western para determinar la proteína. Puede usarse transferencia de tipo Northern para medir el ARNm. Pueden usarse otros métodos sin limitación. Cuando se somete a prueba para determinar agentes quimioterápicos, la p110 α usada en el ensayo puede ser una forma de tipo natural o una forma activada. La forma activada puede contener una mutación por sustitución seleccionada del grupo que consiste en B542K, E545K, Q546K y H1047R. Además, pueden someterse a prueba inhibidores para determinar su especificidad por o bien p110 α o bien una forma activada de p110 α . Pueden realizarse pruebas comparativas frente a enzimas similares incluyendo PIK3CB, PIK3CG, PIK3C2A, PIK3C2B, PIK3C2G, PIK3C3, A-TM, ATR, FRAP1, LAT1-3TM, SMG1, PRKDC y TRRAP para determinar la especificidad relativa por la enzima p110 α .

Una vez que se identifica una mutación activante intragénica, no sinónima en una secuencia que codifica para PIK3CA en un tejido de prueba de un paciente, puede usarse esa información para tomar decisiones terapéuticas. Pacientes con tales mutaciones son buenos candidatos para la terapia con un inhibidor de p110 α . Tales inhibidores pueden ser específicos o generales para la familia de inhibidores. Tales inhibidores incluyen LY294002 y wortmanina. Tales inhibidores incluyen además moléculas que comprenden una región de unión a anticuerpo específica para p110 α . Tales moléculas se comentaron anteriormente.

Pueden proporcionarse conjuntos de cebadores para amplificar y/o secuenciar PIK3CA en kits o ensamblarse a partir de componentes. Los conjuntos útiles incluyen pares de cebadores directos e inversos opcionalmente combinados con cebadores de secuenciación. Los cebadores directos se muestran en SEQ ID NO: 6 a 158. Los cebadores inversos se muestran en SEQ ID NO: 159 a 310. Los cebadores de secuenciación se muestran en: SEQ ID NO: 311 a 461. Pueden envasarse pares o tripletes o combinaciones de estos pares o tripletes y usarse juntos para amplificar y/o secuenciar partes del gen de PIK3CA. Pueden envasarse pares en recipientes individuales o divididos. Pueden proporcionarse instrucciones para usar los cebadores según los métodos de la presente invención en cualquier medio que sea conveniente, incluyendo papel, electrónico o una dirección de Internet.

EJEMPLOS

Ejemplo 1-Este ejemplo demuestra que el gen de PIK3CA es la diana predominante de mutaciones en esta familia génica

Para evaluar si PI3K están implicadas genéticamente en tumorigénesis, se examinaron directamente las secuencias de ADN de miembros de esta familia génica en cánceres colorrectales.

Las subunidades catalíticas de PI3K se dividen en tres clases principales dependiendo de su especificidad de sustrato (5). Adicionalmente, un conjunto de proteínas relacionadas más lejanamente, incluyendo miembros de la familia mTOR, constituyen una cuarta clase (6). Se usaron modelos de Markov escondidos para identificar 15 genes humanos que contenían dominios cinasa relacionados con los de PI3K conocidas en el genoma humano (7). Éstas comprendían siete PI3K, seis miembros de la subfamilia mTOR y dos genes similares a PI3K no caracterizados (tabla 1).

Tabla 1. Genes de PI3K analizados

Nombre del gen	N.º de registro de Celera	N.º de registro de Genbank	Nombres alternativos	Grupo*
<i>PIK3CA</i>	hCT1640694	NM_006218	p110-alfa	Clase IA
<i>PIK3CB</i>	hCT7084	NM_006219	PIK3C1, p110-beta	Clase 1A
<i>PIK3CD</i>	hCT2292011	NM_005026	p110-delta	Clase IA
<i>PIK3CG</i>	hCT7976	NM_002649	PI3CG, P13K-gamma	Clase IB
<i>PIK3C2A</i>	hCT2270768	NM_002645	CPK, PI3-K-C2A, PI3K-C2alfa	Clase II
<i>PIK3C2B</i>	hCT7448	NM_002646	C2-PI3K, PI3K-C2beta	Clase II
<i>PIK3C2G</i>	hCT1951422	NM_004570	PI3K-C2-gamma	Clase II
<i>PIK3C3</i>	hCT13660	NM_002647	Vps34	Clase III
<i>ATM</i>	hCT29277	NM_000051	AT1, ATA, ATC, ATD, ATE, ATDC	Clase IV
<i>ATR</i>	hCT1951523	NM_001184	FRP1, SCKL, SCKL1	Clase IV
<i>FRAP1</i>	hCT2292935	NM_004958	FRAP, MTOR, FRAP2, RAFT1, RAPT1	Clase IV
<i>SMG1</i>	hCT2273636	NM_014006	ATX, LIP, KIAA0421	Clase IV
<i>PRKDC</i>	hCT2257127	NM_006904	p350, DNAPK, DNPK1, HYRC1, XRCC7	Clase IV
<i>TRRAP</i>	hCT32594	NM_003496	TR-AP, PAF400	Clase IV
ninguno	hCT2257641	ninguno		Clase IV'
ninguno	hCT13051	ninguno		Clase IV

*Los genes de PI3K se agrupan en las clases descritas anteriormente (S3,S4). Las clases I, II y III comprenden subunidades catalíticas de PI3K, mientras que la clase IV comprende genes similares a PI3K incluyendo miembros de las subfamilias mTOR (diana de rapamicina), ATM (ataxia telangiectasia mutada) y DNAPK (proteína cinasa dependiente de ADN), así como dos genes no caracterizados anteriormente.

Se examinaron inicialmente 111 exones que codificaban para los dominios cinasa pronosticados de estos genes (tabla 2). Se amplificaron los exones y se secuenciaron directamente mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de ADN genómico de 35 cánceres colorrectales (8). Sólo uno de los genes (PIK3CA) contenía alguna mutación somática (es decir, específica de tumor).

Tabla 2. Cebadores usados para la amplificación y secuenciación por PCR

Nombre del gen y el exón	Cebador directo ⁺	Cebador inverso ⁺	Cebador de secuenciación ⁺
hCT2270768-Ex21	TTCCAGCCTGGGTAAACAAAG	CGTCAGAACAAAGACCCCTGTG	AAAGGGGAAATGCGTAGGAC
hCT2270768-Ex22	CCTGACCTCAGGTGTTCTGC	CCCGGCCACTAAGTTATTTTC	TCCCAAGTGTGGGATTAC
hCT2270768-Ex23	TGCACATTCTGCAGGTGATC	CTGCCATTAAATCGCTCTTG	CCAGAACTTAAAGTGAATTTAAAAAG
hCT2270768-Ex24	TCCCAGTTTGTATGCTATTGAGAG	CTTTGGGCTTTTTCATTCC	GCGAGGCAAAACACAAAGC
hCT2270768-Ex25	TGGAATTCAAAAGTGTTGG	TGCTGGCTTATTACACAG	TTGGAATGGCTGTACCTCAG
hCT2270768-Ex26	CACTAATGAACCCCTCAAGACTG	AACCTTTGACAGCCTACTATGTGC	TACTTGAGCAGCCACACAGG
hCT2270768-Ex27-1	TCCTTGGCAAGTGACAATC	GACCATTCTAAGAAAGAAAC AAGC	AAAGGAATGAAAGTGTTTGTGTC
hCT13660-Ex16	CTCTCACATACAAACACCATCTCC	CCATGTACCGGTAAACAAAAGAG	TGCAATGTAATAGTTTCCAAAGG
hCT13660-Ex17	ATGTATCTCATTGAAACCCCAAC	TGAGCTTCTAGGATCGTACCTG	CAGCAATGAACCTAAGCCACAG
hCT13660-Ex18	TCCCAAGTGCTGGGATTAC	GCAGGAAGGTCCCACTTGTG	TGCTATACTATTGCCCACAAAAC
hCT13660-Ex19	CCATATGACATAAATGCCAGTACAAAC	ATCTTCAACTGCGAACATGTC	GAATGCATTATTACAGAGATGAGG
hCT13660-Ex20	TCITTTGTTGAGTCAGCATCTCTC	AAGCATCAATGACTACTTTAATCAAC	TGCTAGACACTTGTGGTAC
hCT13660-Ex21	TTGAGAATTCAGATGAGAAACCAAG	TCCCAAGTGCTGGGATTAC	TTGATATTAAAGTTGACAAACTGC
hCT13660-Ex12	GAAGGCCACTCTCAACCTG	TTGTTGCCCTTGTCAATTTG	TCAATTGTGTGACATATCACCTACC
hCT13660-Ex23	TCAAGGCTTGCATTTCAATG	ATGTGACTGTGGCAGGAAC	TCACTGTAGAAATCC AAGTACCAC
hCT13660-Ex24	TTCCACACTCCAAAGATGC	GCTGGTGAGATGTCAAAAG	TCTGCATCAGTTTGATTCTGC
hCT13660-Ex25-1	AATTGCAATCCTCTTGGTAGC	TCAACATATTACTTCTCCAGAACTC	AATGCATTTTTTATTATTAG
hCT32594-Ex66-2	GCCAAGACCAAGCAACTCC	TTCTCCCATGTCAGGAATC	GAAAGTGCCGGTCTTGAG
hCT32594-Ex67-1	ATAAACGACCGCTGGCCTAC	GACCTCAAAGGCTAACGTG	GCCTACACAGTCCGTTTCC
hCT32594-Ex67-2	GTACATCCGGGGACACAATG	TCCCTGCTCAGCAGACTAC	AGAGGAGCGTGTGTGAG
hCT32594-Ex68	ACCGGGTTCTTCCAGCTAAG	AGCTGCTCATTTCCACCATC	ACTCTGACGGTGGAGCTGAG
hCT32594-Ex69-1	CAATGCGTGCGTTAATCTG	CGCGTCTTTATGTCAAATC	GCTCTGGTGCTAAGTTAAAGAGG
hCT32594-Ex69-2	CCC AATGCCACGGACTAC	CGCGTCTTTATGTCAAATC	ATCCAGCTGGGTCTGATAGG
hCT32594-Ex70	ATCCAGCTGGCTCTGATAGG	CATAACACACAGGGTGTG	TGAACAGCCAGATCCTCTCC
hCT32594-Ex71	CTGGTGCTGAAACTCGACTG	GAACTGGCGAGGTTGTG	GTCCCACCTTGTTAGGAAGC
hCT32594-Ex72-1	GTCCTGTTCTCTCCCTCACG	TCCCTTCTTACACGCAAC	TGGCATTCTGAAAACGGTTC
hCT32594-Ex72-2	CACAACCTCGCCCGTTTC	CAGTTCCGCTGTACATTAC	GCAACAGCCCTGGACAATC
hCT7976-Ex5	AGCATCACCCCTCAGAGCATAC	AGCGCTCCTGCTTTCAGTC	CACATATTCTGTCCCCCTGTTG
hCT7976-Ex6	TGCCATACCTCTTAGGCATTC	GTCCTGGCGCAGATCATC	TGTGGTCTTTGGAGCACAG
hCT7976-Ex7	CGACAGAGCAAGATTCCATC	TTTTGTCACAGTTGAAATGC	CCAAGGTACATTTCGGAACAC
hCT7976-Ex8	AGATTGCCATCTGAGGAAGG	GACTGGGAAAAGCATGAGC	ACCAGCCCTTCCCTCTTGTG
hCT7976-Ex9	GCATGGAGAGGAAGTGAACC	CGGTGATCATAATATTGTCATTG	TTCTTCCATGCCATTGTG
hCT7976-Ex10	TGGCCAGAGAGTTTGATTATG	GGAAGTGTGGCTTGCTTC	GTGGCATCTGGCTGTATC
hCT7976-Ex11-1	CCCTCAATCTCTGGGAAAG	TGCACAGTCCATCCTTTGTC	CAATTAGTTTTCCTTGAGCACTCC
hCT7976-Ex11-2	TGGTTCTTCTCATGGACAGG	AATGCCAGCTTTCACAATGTC	TCCTTTATCCAGGACATCTGTG
hCT7448-Ex21	GGGTGTCCACACTTCTCAGG	GGCCAAAGACCACATGGTAAG	CCTGGGAGAGGTCTGGTTC
hCT7448-Ex22	CCGGAAGAAACAAATGAGCAG	TCCTACATTAAAGACAGCATGGAAC	GGCAGCATCTTGGTCTGAAG
hCT7448-Ex23	GGGTGAGCTGAGTGAGCAG	TGCCTCCCTTTTAAAGGCTATC	GAGCACCTGGGAGACCTGAG
hCT7448-Ex24	GTGGGAATGACCTTCCCTTC	AGGTCTCTCTGCCAACAAAG	AGGGAAGCATGAGCACAGTC
hCT7448-Ex25	GGATGAACAGGCAGATGTGAG	CGTCTCTCTCTCTCCCAATGC	TGAGTTCTGTCTGGCTGTGG

hCT7448-Ex26	AGCCCCCTTCTATCCAGTGTG	GGTATTCAGTTGGGGCTCAG	TGATAGGGGATGAGGGAAC
hCT7448-Ex27	TGCCCCACAGCATCTGTCTAC	TGTATCCACGTGGTCAAGCTC	AGGGTTAGGGAGCCTAGCTG
hCT7448-Ex28-1	ATTGTGTGCCAGTCATTTCG	ACAGGACGCTCGGTCAAC	TCCITGGAAACACCCCTGTG
hCT1951523-Ex39-2	TCCACATTAAGCATGAGCAC	TTGCCATCAGTACAAATGAGTTAG	CAGTCATGATACCTACACTTCCATC
hCT1951523-Ex40	GACAGTCATTGTTTCATAGGTCATAG	TTCCCTGCTTTTAAAGATGATCTG	CAACTCTGAAATAAAAGCAATCTGG
hCT1953523-Ex41	CCACATAGTAAGCCCTCAATGAC	AGGAAGGAAGGATGGAAC	TTCTTTGGTTATGAAATGAACAATC
hCT1951523-Ex42	TGAAAAATGTCTCTTATTCCTG	AGAAACCACTCATGAAAA	TTGAATAAAGTAGATGTTCTTGTC
hCT1951523-Ex43	TCTGAGAACATCCCTGATCC	CGCATTACTACATGATCCACTG	TACCAAGAATAAATACGTTGTTATGG
hCT2257127-Ex76	TCAGCTCTCTAATCCTGAAGTGC	TGTCACAGAAAGCATGAGACC	CGGCTTCTGGCACATAAAC
hCT2257127-Ex77-1	AGCAGAGAAGAAACATATACCAT	AGAAATAACTGTCAATATCCAGTATCAC	CCATTGAGCACCTCATTCATTAC
hCT2257127-Ex77-2	CAITTTGGGAAAGGAGGTTTC	TCATTAAACATTTAGTAATGTGTGCTC	CCCTGGGAATCTGAAAGAATG
hCT2257127-Ex78	ATTACAGCGGTGAGCCACTG	AGGCAACAGGGCAAGACTC	TGGGCCGTGCTCATATAC
hCT2257127-Ex79-1	TTTGGCACTGCTTTCAGAGG	CCTGAAAGGGAGAATAAAAGG	CAGCTGGCTTTTCCCTCTG
hCT2257127-Ex79-2	AGAGGGAACACCTTTCTCTG	CCTGAAAGGGAGAATAAAAGG	AGGTCATGAATGGGATCCTG
hCT2257127-Ex80	TATAGCGTTGTGCCCATGAC	TATTACCCAGCCAGCAGAC	CATATTGCTTGGCGTCCAC
hCT2257127-Ex81	TCCTGCCCTCTTGTCTATTTTCAATG	TATATTGAGACTCAATATCGA	TCTTGGTGAICTTTGCCCTTG
hCT2257127-Ex82	TTGCCCTCAGAGAGATCATCAAG	TGATGCATATCAGAGCGTGAG	TCATCAAGATTATTCGATATTGAGTC
hCT2257127-Ex83-1	TAGGGCGCTAATCGTACTG	TTCAATGACCATGACAAAACG	CGAGAAAGTAAAGTGCCCTGCTG
hCT2257127-Ex83-2	TCTGATATGCATGACCCACTG	TTCAATGACCATGACAAAACG	CGGATTGGAGACAGACATC
hCT2257127-Ex84	TGATTTCAAGGGAAGCAGAG	TGGTTTTCAAGCAGCAATCC	GAGGATGCTGCCATTTTGTG
hCT2257127-Ex85	TGTAGAAAGCAAGGCTGCTC	TCCTCCTCAATGAAAGCAGAG	CATGCTAACAGAGTCAAGAGC
hCT1951422-Ex19	ACCCCAAAGTCAATCCAAGTG	CAATGTATCCCAACTGGTC	CGAATCTTTTGGCCATTTC
hCT1951422-Ex20	AAAGGCTCCAGTTGATGGAC	TTATTGCCAATTGGAGTTGG	AAAGCTGCAAGGGGCTATG
hCT1951422-Ex21	CCATTAAACCACTCTAAGTCAGG	TTCTGTGGCTTATCATTTTG	TCAGGGTAGAAATGTATCCAAGG
hCT1951422-Ex22	AAGCCTCCTCCAGAAAAGAAAG	CCCAGAACTAAATAAAATGCAG	AAAGGAAAGGGGTAAATCCAG
hCT1951422-Ex23	CCCTCCTGTCCACTGAGATG	AATCAAAATTTGTGCATTAAAAATC	TTTACTTTTATGATTACCTCTGATGC
hCT1951422-Ex24	TCTCAAGCTGCCCTCACAATG	GTTTTCTCATCTCTTCTCTTCC	AAAGAAAAATCAAAATGAAAAATAGTCG
hCT1951422-Ex25	AAAGACATTGCCATGCAAC	TTTGGGAAAGGGAACACAAG	CATGCAAACTTGGGCTAGATG
hCT1951422-Ex26	TTGTTGGGCTCCAAATAAAC	GATTTTCCCTTGGAAACATCCTC	TTGGCTTTTCCCTCATAC
hCT13051-Ex5	CCCTGGAGTGCTTACATGAG	CGGGGATCAGATTTGCTATG	TAAAGCCCTTCCCAAGCTCAG
hCT13051-Ex6	GACTTTTATAACACTCGACATTAGAGC	TAGGGGTCATCCTCAGGTC	CCTGCTGCTCCACAGGAC
hCT13051-Ex7	ATGATGACCTCTGGCAGGAC	GTCCTCCCTGCTCAATCAC	CATGGACGCTCTGTGGAAG
hCT13051-Ex8	GAATCAACCGTCAAGCGTGC	GACACGTTGTGGGCCAGCCAGT	GTGTCCCATTCATCCTCACCC
hCT13051-Ex9	CTGGCACCGGGGAAAACAGAG	TCGCCGTTATCTCGGACACGTT	AACAGAGGAGGCGCTGAAG
hCT2282983-Ex40	TGGACATCGACTACAACTCTGG	TGAGTAGGGGACAGACAGATG	GCCTCACCTACCCCATCC
hCT2282983-Ex41	TCCTTGGGTTTGAAGAAG	TGGCACCTGAACCATGTAAAG	AGATTGCTGGGGTTCCTTC
hCT2282983-Ex42	AAGGCCCTCCAGACTCTTGC	CGTACATGCCGAAGTCTGTC	CCACCTCACTCCATCTCTGG
hCT2282983-Ex43	CCTCTTTGTTTTTCCCTACCG	GCCCTGGTTTTAACCCCTTAAC	TGGGTAAAGTTCCCTGAGTG
hCT2282983-Ex44-1	CTCCACAGTGCGGGTACAG	CCAGCTCCAGCTTCTGACTC	TACAGAGCCAGGGAGAGTGC
hCT2282983-Ex44-2	GACACAACGGCAACATTATGCTG	TTGTGTTTCTTGGAGACAG	TATCATCCACATCGGTCAGC
hCT2292935-Ex46	CATTCCAAAGCATCTGGTTTAC	CAATGAGCATGGGAGAGATG	TTTGGGACAAGTAATTGTTATTAGC
hCT2292935-Ex47	TTGTGAGGAACGTGTGATTAGG	TGGAGTTTCTGGGACTACAGG	TTGAATGCAGTGGTGCTCTC
hCT2292935-Ex48	CTGGGCAACAGAGCAAGAC	CCTTCTCAAAGCTGATCTCTC	TCTGCCCTGTGTTCTGAGCTG

hCT2292935-Ex49	TCCCTTCTCCTTTGGCTATG	CGTCTACAGCCAAATCACAG	GAACTCAGCTCTGCCCTGGAC
hCT2292935-Ex50	ATAGCACCACTGCCCTCCAG	TGGCATCACAAATCAATAGGG	GCGAGACTCGGTCTCAAAAG
hCT2292935-Ex51	TGCAGAACTGGAGGTGGAG	CTCCAAGGGGTTAGAGTCC	ATCGTTTGCCAACTCCTAGC
hCT2292935-Ex52	AACCCAAAGCTTCCCTTTC	CAGGAAACCAGGTCAGAAGTG	AATCAGTGCAGGTGATGCAG
hCT2292935-Ex53	AGTCTGCCCTGATCCTTC	TTTTTGCAGAAAGGGGTCTTAC	ACATGCCCTGTCCTGCTTC
hCT2292935-Ex54	CCCAACCACTTATTCCTGAG	GCCCAACCCCACTCTAGAAAC	GACTGGAAGAAAATAACCAAGTTTC
hCT2292935-Ex55	TTTCCCTTTTAGGTTAGTAGG	TGGAACCTTTTCTGCTCAAAG	GGCAGGCGTTAAAGGAATAG
hCT2292935-Ex56	GGACATAGAGGAAGGATTGC	AGCTGCATGGTGCCAAAG	AAAAACAGGACACCCATTG
hCT2292935-Ex57	TGCCCAAACCTTTTCAATCC	ATAACAATGGGCACATGCAG	TTAAGCCCAACAGGGAACAAG
hCT2292935-Ex58-1	TGGGAGAGCTCAGGGAATAC	GGTCATTCTTCCATCAGCAAG	TGTCAGACCTTGGCCTTTTC
hCT2273636-Ex35-1	TCCCAAAGTGTGGGATTAC	CACACCCACACTCACACAAAG	TCCTCTGAAAAATGGAGGAATC
hCT2273636-Ex35-2	TGGCTGCCATGACTAACAC	GGCACTGCAGGCTAATAATG	GCTCTCCTGGGGAAGTCTC
hCT2273636-Ex36-1	GCTCTCAGTGTGCCTCATGG	GGACCTCAAGCTCTTTCCTTC	CAGTTTTGACTGCCACTGC
hCT2273636-Ex36-2	AAGAAACACCCCGGTTCC	GGACCTCAAGCTCTTTCCTTC	TCCATGCTCGACACTATTCTG
hCT2273636-Ex37-1	AAATTTAGTTAGTAATGAGAGATGC	GGAAGGGAAGGAGGACAAAC	TTCTACTTTACATACAAAAGGCATC
hCT2273636-Ex37-2	GTAATAATGGCCCTGCTTG	CGTCTCAAACCTACCAAGTCTGG	AGTTGGGCTTAGCCTGGATG
hCT2273636-Ex38	CATAACCACATGCAGCAACC	CACCCAGTCTGTTCATATG	AGTATCACGTCCATGTTGGAG
hCT2273636-Ex39	AATTGGCCCTGGAGACAGAC	CGCCGCATATGTGTAAAC	CAATGTTGCTTGTGAAAAAGG
hCT2273636-Ex40-1	TTCATGTGAGCAGGTATGCTG	TGCCATATTTAACTGCCATTTC	TGAGCAAAACCTGTGGAATG
hCT2273636-Ex40-2	TTGTGTACGACCTCTGCTG	TGCCATATTTAACTGCCATTTC	TTTGGTGGTGCCTGCTATGG
hCT2273636-Ex41	TTTGTACAGTGGAGGCAACG	GCATCACTGAGACAGCTTTTATC	GGATGTGCAAAATGTTCTTCTG
hCT7084-Ex17	CAGTGGTTATGTGTGTTTATGG	TAAGCATAGCCTCGGAGAAC	GGGAGCAGGTGTTATTGATTG
hCT7084-Ex18	TGTCTCATGGTTGCTTTTC	GGACCATTAATAGCTACCTTCCTG	GGTGAGGAGTTTCCCAAGC
hCT7084-Ex19	CAGGGACATGCTATCCAAAG	AGGCAAGACAACATATTTGAAAG	AGCACAGAGTTTGTAAATGTTTTAG
hCT7084-Ex20	TGGTGGAACTTGTGTTTCTCC	AAGGGCTATGTGTCATTTTGTTC	GCTGACTTCTATTGGGAGCATAC
hCT7084-Ex21	TCATACGGTTTGGCAGCTC	CATCAAGCAAGCAAAACAATG	CAGAGGTATGGTTGGGTCCTC
hCT7084-Ex22	ACAGAGGGAGAGGGGCTCAG	AATTCCCCCAAAAGCTTCC	TGGGGGTCTAGGACTATGGAG
hCT7084-Ex23	TGGGACAATTTTCGCAGAAG	TTCCCTCCTGGCTAAGAACC	GCTGTGTTTTCTTAATTCTCCTATG
hCT7084-Ex24-1	ATGAAGCATGCTGCCTGATG	AAAAGCAGAGGGAATCATCG	CAGCCTCCTGCAGACTTTG
hCT2257641-Ex1-56	GGGGGCCCTTTAGAAGGAAG	TCCCATTCATGACCTGGAAG	CATTITGGGAAAGGAGGTTTC
hCT2257641-Ex1-57	TGGAGTTCCTGAGAAATGAGC	GGCCCGCTTTAAGAGATCAG	CGGTCAGTATGACGGTAGGG
hCT2257641-Ex1-58	AGAGGGAACACCCCTTCCCTG	CATGCCCAAGTCGATCC	AGGTCATGAATGGGATCCTG
hCT2257641-Ex1-59	CATGATGTTGGAGCTTACATGC	ACACATCCATGGTGTGGTG	GGCGCTAATCGTACTGAAAC
hCT2257641-Ex1-60	CGGGATTGGAGACGACATC	TGCCACAGCCACATAGTCTC	TATGGTGGCCATGGAGACTG
hCT2257641-Ex1-61	CATCATGTGTACACGCATCC	TTCTATCTGCAGACTCCCACAG	AGGAGCCCTCCCTTTGATTG
hCT29277-Ex55	CTCAATCAGAGCTGAACCCAC	GGAAGAAGAGCAGGAGAAGC	GGCCAGTGGTATCTGCTGAC
hCT29277-Ex56	CCCGGCTAAAGTTGTAGTTC	AAATGGAGAAAAGCCTGGTTC	AAGACAAAATCCCAAATAAAGCAG
hCT29277-Ex57	TGGGAGACTGTC AAGAGGTG	AAGCAATCCTCCCACTTG	ATTGGTTTGAAGTGCCCTTTG
hCT29277-Ex58	TTCTCCAAAGGAGCTTTGTC	CCTTCCCTTTTCACTCACACAC	AAATGCCTTGCAGTCACTCTG
hCT29277-Ex59	TTCCCTGTCCAGACTGTTAGC	TGATTTAATAATGAAGATGGTTGG	TTTATCTTTATTGCCCTTATCTG
hCT29277-Ex60	CCGGTTATGCACATCATTTAAG	ACTCAGTACCCCAAGGACAGAG	TTAAAGATTATACCAAGTCAAGTGC
hCT29277-Ex61	GCAGCCAGAGCAGAAGTAAAC	TCAAACCTCTGGGCTCAAAC	CATGTGTTTTCTTGCCCTTTG
hCT29277-Ex62	TCTAATGAAAGCCCACTCTGC	CAGCCACATCCCCCTATG	AAGCATAGGCTCAGCATACTACAC

hCT29277-Ex63	AAGTGTGCATGATGTTTGTTC	TGCCTTCTCCACTCCTTTC	CCCATCAACTACCATGTGACTG
hCT29277-Ex64-1	GATGACCAAGAATGCAACG	AAGAGTGAAGCAGAGATGTTCC	GGTCTGTTGTGACGTTTTTCAG
NM005026Ex17	ATCATCTTTAAGAACGGGATGG	ACTAAGCCTCAGGAGAGCCT	GGTCTGGGGTGTCTCTAGTA
NM005026Ex18	CCTCAGATGCTGCTGCCG	GATACTGGGAGAGAGACCTACC	TCCTCAACTGAGCCAAAGTAGCC
NM005026Ex19	TCTTCATGCCCTGGCTCTGG	GAGGGGAGAGGAGGGGAG	TGTGTCTCCATGTTCTGTTGG
NM005026Ex20	TCCGAGAGAGTGGCAGGTA	CACAAACCAGCCACATTGC	TGGCCCTCTGCCATGCA
NM005026Ex21	GGGAGGTTTGTGGTCAT	CCTGGCGGCTCACTCT	CCACTGCTGGGCTCTGGG
NM005026Ex22	GGAACTGGGGCTCTGGG	AGCGTTTCCGTTTATGGC	GAATAGAGAGCTTTCTGAGATGC
hCT1640694-Ex1-1	GTTTCTGCTTTGGGACAACCAT	CTGCTCTTGAGTAACACTTACG	GATTATCTTGAAGAAGTTGATGG
hCT1640694-Ex1-2	CTCCACGACCATCATCAGG	GATTACGAAGGATTGGTTTAGACAG	ACTTGATGCCCCCAAGAATC
hCT1640694-Ex1-3	CCCCCTCCATCACTTCTTC	GGTGTTAAAAATAGTCCATAGTTCCG	CCTAAGAAGCAGAAAGGGGAG
hCT1640694-Ex2-1	TCATCAAAAATTTGTTTAACTAGC	TATAAGCAGTCCCTGCCCTTC	TCTACAGAGTCCCTGTTTGC
hCT1640694-Ex2-2	TTCTGAACGTTTGAAGAAGCTG	TATAAGCAGTCCCTGCCCTTC	GCTGTGGATCTTAGGGACCTC
hCT1640694-Ex3-1	GCAGCCCGCTCAGATATAAC	CTGGCGGAGAGTGAGATTCC	AAAAAGCATTTCTGATATGGATAAG
hCT1640694-Ex3-2	TCTGAAAATCAACCATGACTGTG	ATGAACCCAGAGGCGAGAG	TCGAAGTATGTTGCTATCCTCTG
hCT1640694-Ex4-1	TCTTGTGCTTCAACGTAATCC	CGGAGATTGGATGTTCTCC	AAAATAATAGCATCAGCATTTGAC
hCT1640694-Ex4-2	TCTCAACTGCCAATGGACTG	CGGAGATTGGATGTTCTCC	TTATTCCAGACGCATTTCCAC
hCT1640694-Ex5	TAGTGATGAAGGCAGCAAC	TTGTAGAAATGGGCTTTC	TTTGAGTCTATCGAGTGTGC
hCT1640694-Ex6	TGCCCTTTTCCAAATCAATCTC	AATTCCTGAAGCTCTCCCAAG	TTCTGTTTTTCTGTTTGGTTG
hCT1640694-Ex7	GGGGAAGGAAAGAAATGG	TGCTGAACCATCAACTCC	TGAATTTTCTTTTGGGGAAG
hCT1640694-Ex8	TTTGCTGAACCTATTGGTG	TTGCAATATTGGTCTAGAGTTC	TGGATCAATCCAAATAAGTAAGG
hCT1640694-Ex9	GATTGGTTCTTCTGCTCTG	CCACAATATCAATTTACAACCATG	TTGCTTTTTCTGTAATCATCTGTG
hCT1640694-Ex10	ACCTTTTGAACAGCATGCAA	TGGAATATGTTAAGGGTGTCTT	TAITTCATTTATTTATGTGGAC
hCT1640694-Ex11	AAAACACCTTAACATATTCCATAG	TCTGCATGGCCGATCTAAAG	GAAGTTAAGGCAGTGTTTAGATGG
hCT1640694-Ex12	TTTATTCTAGATCCATACAATCTCTTT	AAAGTTGAGAAGCTCATCACTGGTAC	ACCAGTAATATCCACTTCTTTCTG
hCT1640694-Ex13	CTGAACTCATGGTGGTTTG	TGGTCCAAATCCTAATCTGC	TTTATTGGATTTCAAAAATGAGTG
hCT1640694-Ex14	GAGTGTGCTGCTGTGTTG	TTGAGGGTAGGAGAAATGAGAGAG	TCTCATGTGAGAAAGAGATTAGCAG
hCT1640694-Ex15	GGATTCTTAATAAAAATTGAGGTG	CATGCATATTTCAAGGTCAG	TGGCTTTCAGTAGTTTTCATGG
hCT1640694-Ex16	TTGCTTTCTCTGAAGTTCTTTTG	TCAAGTAAGAGGAGGATATGCAAAAG	CATGTGATGGCGTGATCC
hCT1640694-Ex17	GGGGAAGGCAGTAAAGGTC	CATCAATATTTCAAGGTTGAGC	AGGAATACACAACACCGACAG
hCT1640694-Ex18	TCCTTATTCGTTGTCAGTGATTG	GTCAAAACAATGGCACACG	TGCACCTGTTTCTTTTCTC
hCT1640694-Ex19	CATGGTGAAGACGATGGAC	TTACAGGCATGAACCCACAC	TGGACAAGTAATGGTTTCTCTG
hCT1640694-Ex20-1	TGGGGTAAAGGGAAATCAAAAG	CCTATGCAATCGGCTTTG	TGACATTTGAGCAAGACCTG
hCT1640694-Ex20-2	TTGCATACATTCGAAAGACC	GGGATTTTGTGTTTTT	TTGTTTTTGTGTTTTT

¹SEQ ID NO: 6 a 165 (cebadores directos)

²SEQ ID NO: 166 a 325 (cebadores inversos)

³SEQ ID NO: 326 a 485 (cebadores de secuenciación)

Ejemplo 2-Este ejemplo demuestra el sorprendente agrupamiento de mutaciones dentro del gen de PIK3CA

Se analizaron entonces todos los exones codificantes de PIK3CA en 199 cánceres colorrectales adicionales, revelando mutaciones en un total de 74 tumores (32%) (tabla 3 y ejemplos en la figura 1).

5

Tabla 3. Mutaciones de *P/K3CA* en cánceres humanos

Mutaciones de <i>PIK3CA</i> *												
Exón	Nucleótido	Aminoácido	Dominio funcional	Tipo de tumor*								
				Colon	GBM	Gástrico	Mama	Pulmón	Páncreas	Medulo-blastomas	Adenomas	Total
Exón 1	C112T	R38C	p85	1								1
Exón 1	G113A	R38H	p85	2								2
Exón 1	G263A	R88Q	p85	1								1
Exón 1	C311G	P104R	p85	1								1
Exón 1	G317T	G106V	p85	1								1
Exón 1	G323C	R108P	p85	1								1
Exón 1	del332-334	delK111										-1
Exón 2	G353A	G118D		1								1
Exón 2	G365A	G122D		1								1
Exón 2	C370A	P124T		1								1
Exón 4	T1035A	N345K	C2	1								1
Exón 4	G1048C	D350H	C2		1							1
Exón 5	T1132C	C378R	C2		1							1
Exón 7	T1258C	C420R	C2	2								2
Exón 7	G1357C	E453Q	C2	1								1
Exón 9	C1616G	P539R	Heliooidal	1								1
Exón 9	G1624A	E542K	Heliooidal	9						1		10
Exón 9	A1625G	E542G	Heliooidal	1								1
Exón 9	A1625T	E542V	Heliooidal							1		1
Exón 9	G1633A	E545K	Heliooidal	21				1				22
Exón 9	A1634G	E545G	Heliooidal	1								1
Exón 9	G1635T	E545D	Heliooidal	1								1
Exón 9	C1636A	Q546K	Heliooidal	5								5
Exón 9	A1637C	Q546P	Heliooidal	1								1
Exón 12	C1981A	Q661K	Heliooidal	1								1
Exón 13	A2102C	H701P	Heliooidal		1							1
Exón18	G2702T	C901F	Cinasa	1		1						2
Exón 18	T2725C	F909L	Cinasa	1								1
Exón 20	T3022C	S1008P	Cinasa	1								1
Exón 20	A3073G	T1025A	Cinasa	1								1
Exón 20	C3074A	T1025N	Cinasa	1								1
Exón 20	G3129T	M1043R	Cinasa	2								2
Exón 20	C3139T	H1047Y	Cinasa	2								2
Exón 20	A3140G	H1047R	Cinasa	15		2	1					18
Exón 20	A3140T	H1047L	Cinasa	1								1
Exón 20	G3145A	G1049S	Cinasa		1							1
Tumores con mutaciones				74	4	3	1	1	0	0	2	
N.º de muestras examinadas				234	15	12	12	24	11	12	76	
Porcentaje de tumores con mutaciones				32%	27%	25%	8%	4%	0%	0%	3%	

*Nucleótido numerado del exón y carga de aminoácido que resulta de la mutación. La posición de nucleótido se refiere a la posición con la secuencia codificante, en la que la posición 1 corresponde a la primera posición del codón de iniciación. Se describen dominios funcionales en la leyenda de la figura 1. *Número de mutaciones no sinónimas observadas en tumores indicados. Cánceres de colon, colorrectales; GBM; glioblastomas; gástrico, cánceres gástricos; mama, cánceres de mama; pulmón, cánceres de pulmón; páncreas, cánceres pancreáticos; meduloblastomas; adenomas, tumores colorrectales benignos. Se mostró que todas las mutaciones clasificadas eran somáticas excepto cinco cánceres colorrectales y un glioblastoma en los que no estaba disponible tejido normal correspondiente. Se identificaron mutaciones en 58 de 201 cánceres colorrectales competentes para reparación de apareamientos erróneos (MMR), y 16 de 33 cánceres colorrectales deficientes para MMR. Los tumores somáticos con mutaciones de PIK3CA contenían mutaciones en KRAS o BRAF mientras que otros no, lo que sugiere que estos genes funcionan a través de rutas independientes. Siete tumores contenían dos alteraciones somáticas. Además de las 92 mutaciones no sinónimas registradas en la tabla, se detectaron 3 alteraciones sinónimas.

Ejemplo 3-Este ejemplo demuestra que las mutaciones en PIK3CA se producen de manera tardía en la tumorigénesis.

Para determinar el momento de las mutaciones de PIK3CA durante la progresión neoplásica, se evaluaron 76 tumores colorrectales premalignos de diverso tamaño y grado de displasia. Sólo se encontraron dos mutaciones de PIK3CA (E542K y E542V), ambas en adenomas muy avanzados mayores de 5 cm de diámetro y de tipo tubulovelloso. Estos datos sugieren que las anomalías de PIK3CA se producen en estadios relativamente tardíos de neoplasia, cerca del momento en que los tumores comienzan a invadir y metastatizarse.

Ejemplo 4-Este ejemplo demuestra mutaciones de PIK3CA en una variedad de diferentes tipos de cáncer.

Se evaluó entonces PIK3CA para detectar alteraciones genéticas en otros tipos de tumores (tabla 1). Se identificaron mutaciones en cuatro de quince (27%) glioblastomas, tres de doce (25%) cánceres gástricos, uno de trece (8%) cánceres de mama y uno de veinticuatro (4%) cánceres de pulmón. No se observaron mutaciones en once cánceres pancreáticos o doce meduloblastomas. En total, se observaron 89 mutaciones, de las cuales todas menos 3 eran heterocigotas.

Ejemplo 5-Este ejemplo demuestra la naturaleza no aleatoria de las alteraciones genéticas observadas.

El número absoluto de mutaciones observadas en PIK3CA en cinco tipos de cánceres diferentes sugiere fuertemente que estas mutaciones son funcionalmente importantes. Esta conclusión está respaldada por dos conjuntos de pruebas independientes adicionales. En primer lugar, el análisis de la razón de mutaciones no sinónimas con respecto a sinónimas es una buena medida de selección durante la progresión tumoral, ya que es poco probable que las alteraciones silenciosas ejerzan una ventaja de crecimiento. La razón de mutaciones no sinónimas con respecto a sinónimas en PIK3CA era de 89 a 2, muy superior a la razón 2:1 esperada por casualidad ($P < 1 \times 10^{-4}$). En segundo lugar, la prevalencia de cambios no sinónimos ubicados en los dominios auxiliar y catalítico de PI3K era de ~120 por Mb de ADN tumoral, más de 100 veces superior que la de la frecuencia de mutación de fondo de alteraciones no funcionales observadas en el genoma de células cancerosas ($P < 1 \times 10^{-4}$) (9).

Aunque los efectos de estas mutaciones sobre la función cinasa no se ha sometido a prueba aún experimentalmente, sus posiciones y naturaleza dentro de PIK3CA implican que es probable que sean activantes. No se observaron mutaciones de truncamiento y >75% de las alteraciones se producían en dos agrupaciones pequeñas en los exones 9 y 20 (tabla 2 y figura 1). Los residuos afectados dentro de estas agrupaciones están altamente conservados evolutivamente, conservando su identidad en ratón, rata y pollo. El agrupamiento de mutaciones de cambio de sentido somáticas en dominios específicos es similar al observado para mutaciones activantes en otros oncogenes, tales como RAS (10), BRAF (11, 12), β -catenina (13) y miembros del tirosina quinoma (14).

Estos datos genéticos sugieren que PIK3CA mutante es probable que funcione como un oncogén en cánceres humanos.

Ejemplo 6-Este ejemplo demuestra que la amplificación génica de PIK3CA no es común.

El análisis de PCR cuantitativa de PIK3CA en 96 cánceres colorrectales no mostró pruebas de amplificación génica, lo que sugiere que alteraciones de copias de genes no son un mecanismo significativo de activación de este tipo de tumor. Los cebadores usados fueron:

PI3K hCT1640694 20-1F en tiempo real (intrón)

TTACTTATAGGTTTCAGGAGATGTGTT (SEQ ID NO: 486); y

PI3K hCT1640694 20-1R en tiempo real

GGGTCTTTCGAATGTATGCAATG (SEQ ID NO: 487)

La lista de secuencias adjunta al final de esta solicitud contiene las siguientes secuencias:

SEQ ID NO: 1 = secuencia codificante sólo (nt 13 a 3201 de SEQ ID NO: 2)

SEQ ID NO: 2 = secuencia de ARNm (NM_006218)

SEQ ID NO: 3 = secuencia de proteína (NP_006209)

SEQ ID NO: 4 = exón 9

SEQ ID NO: 5 = exón 20

SEQ ID NO: 6 a 165 = cebadores directos

SEQ ID NO: 166 a 325 = cebadores inversos

5 SEQ ID NO: 326 a 485 = cebadores de secuenciación

SEQ ID NO: 486 y 487 cebadores de amplificación

Bibliografía y notas

- 10 1. R. Katso *et al.*, Annu Rev Cell Dev Biol 17, 615-75 (2001).
2. I. Vivanco, C. L. Sawyers, Nat Rev Cancer 2, 489-501 (julio, 2002).
- 15 3. W. A. Phillips, F. St Clair, A. D. Munday, R. J. Thomas, C. A. Mitchell, Cancer 83, 41-7 (1 de julio de 1998).
4. E. S. Gershtein, V. A. Shatskaya, V. D. Ermilova, N. E. Kushlinsky, M. A. Krasil'nikov, Clin Chim Acta 287, 59-67 (septiembre, 1999).
- 20 5. B. Vanhaesebroeck, M. D. Waterfield, Exp Cell Res 253, 239-54 (25 de noviembre de 1999).
6. S. Djordjevic, P. C. Driscoll, Trends Biochem Sci 27, 426-32 (agosto, 2002).
- 25 7. Se identificaron las subunidades catalíticas de PI3K mediante análisis de dominios de PI3K InterPro (IPR) (IPR000403) presentes dentro de la secuencia del genoma humano del borrador de Celera. Esto dio como resultado la identificación de 15 PI3K y genes relacionados con PI3K. El dominio cinasa del gen de PIK3CD no estaba representado en el borrador actual de la secuencia del genoma humano y por tanto no se incluyó en este estudio.
- 30 8. Se extrajeron secuencias para todos los exones y secuencias intrónicas adyacentes anotados que contenían el dominio cinasa de PI3K identificadas de la secuencia del genoma humano del borrador de Celera (dirección URL: www.servidor central, nombre del dominio celera.com). Los números de registro de Celera y Genbank de todos los genes analizados están disponibles en la tabla 1. Se diseñaron cebadores para la amplificación y secuenciación por PCR usando el programa Primer 3 (dirección URL: [http tipo de archivo, wwwgenome.wi.mit.edu servidor central, cgi-bin nombre del dominio, directorio del cebador, primer3_www.cgi subdirectorio](http://tipo de archivo, wwwgenome.wi.mit.edu servidor central, cgi-bin nombre del dominio, directorio del cebador, primer3_www.cgi subdirectorio)), y se sintetizaron por MWG (High Point, NC) o IDT (Coralville, IA). Se realizaron la amplificación y secuenciación por PCR en ADN tumoral de líneas celulares de pase temprano o tumores primarios tal como se describió previamente (12) usando un aparato de secuenciación automatizado de 384 capilares (Spectrumedix, State College, PA). Se ensamblaron las trazas de secuencias y se analizaron para identificar posibles alteraciones genómicas usando el paquete de software Mutation Explorer (SoftGenetics, State College, PA). De los exones extraídos, el 96% se analizaron satisfactoriamente. Se proporcionan en la tabla S 1 las secuencias de todos los cebadores usados para la amplificación y secuenciación por PCR.
- 35 9. T. L. Wang *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 99, 3076-80. (2002).
- 45 10. J. L. Bos *et al.*, Nature 327, 293-7 (1987).
11. H. Davies *et al.*, Nature (9 de junio de 2002).
12. H. Rajagopalan *et al.*, Nature 418, 934. (2002).
- 50 13. P. J. Morin *et al.*, Science 275, 1787-90 (1997).
14. A. Bardelli *et al.*, Science 300, 949 (9 de mayo de 2003).
- 55 15. J. Li *et al.*, Science 275, 1943-7 (1997).
16. P. A. Steck *et al.*, Nat Genet 15, 356-62 (1997).
17. T. Maehama, J. E. Dixon, J Biol Chem 273, 13375-8 (29 de mayo de 1998).
- 60 18. M. P. Myers *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 95, 13513-8 (10 de noviembre de 1998).
19. L. Shayesteh *et al.*, Nat Genet 21, 99-102 (enero, 1999).
- 65 20. J. Q. Cheng *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 89, 9267-71 (1 de octubre de 1992).

21. L. Hu, J. Hofmann, Y. Lu, G. B. Mills, R. B. Jaffe, Cancer Res 62, 1087-92 (15 de febrero de 2002).

22. J. Luo, B. D. Manning, L. C. Cantley, Cancer Cell 4, 257-62 (2003).

5 LISTA DE SECUENCIAS

<110> Velculescu, Victor
Kinzler, Kennet
Vogelstein, Bert
10 Samuels, Yarden

<120> MUTACIONES DEL GEN DE PIK3CA EN CÁNCERES HUMANOS

<130> 001107.00428

<160> 487

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

<210> 1

<211> 3412

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

atgcctccaa	gaccatcatc	aggtgaactg	tggggcatcc	acttgatgcc	ccaagaatc	60
ctagtggaa	gtttactacc	aaatggaatg	atagtgaact	tagaatgcct	ccgtgaggct	120
acattagtaa	ctataaagca	tgaactatct	aaagaagcaa	gaaaataccc	tctccatcaa	180
cttcttcaag	atgaatcttc	ttacatcttc	gtaagtgtta	ccaagaagc	agaaagggaa	240
gaattttttg	atgaaacaag	acgactttgt	gatcttcggc	tttttcaacc	atttttaaaa	300
gtaattgaac	cagtaggcaa	ccgtgaagaa	aagatcctca	atcgagaaat	tgggttttgct	360
atcggcagtc	cagtgtgcga	atgtgatatg	gttaaagatc	ctgaagtaca	ggacttccga	420
agaaatatcc	ttaatgtttg	taaagaagct	gtggatctta	gggatcttaa	ttcacctcat	480
agtagagcaa	tgtatgtcta	tccgccacat	gtagaatcct	caccagagct	gccaagcac	540
atatataata	aattggatag	aggccaaata	atagtgggtga	tttgggtaat	agtttctcca	600
aataatgaca	agcagaagta	tactctgaaa	atcaaccatg	actgtgtgcc	agaacaagta	660
attgctgaag	caatcaggaa	aaaaactaga	agtatgttgc	tatcatctga	acaattaaaa	720
ctctgtgttt	tagaatatca	gggcaagtac	atttttaaag	tgtgtggatg	tgatgaatac	780
ttcctagaaa	aatacctct	gagtcagtat	aagtatataa	gaagctgtat	aatgcttggg	840
aggatgccca	atgtgaagat	gatggctaaa	gaaagccttt	attctcaact	gccaatggac	900
tgttttacaa	tgccatctta	ttccagacgc	atttccacag	ctacaccata	tatgaatgga	960
gaaacatcta	caaaatccct	ttgggttata	aatagagcac	tcagaataaa	aattctttgt	1020
gcaaccctacg	tgaatctaaa	tattcgagac	attgacaaga	tttatgttcg	aacagggtatc	1080
taccatggag	gagaaccctt	atgtgacaat	gtgaacactc	aaagagtacc	ttgttccaat	1140
cccagggtgga	atgaatggct	gaattatgat	atatacatcc	ctgatcttcc	tcgtgtctgt	1200
cgactttggc	tttccatttg	ctctgtttaa	ggccgaaagg	gtgctaaaga	ggaacactgt	1260
ccattggcat	ggggaaatat	aaacttggtt	gattacacag	acactctagt	atctggaaaa	1320
atggctttga	atctttggcc	agtacctcat	ggattagaag	atgtgtgaa	ccctattgggt	1380
gttactggat	caaatccaaa	taaagaaact	ccatgcttag	agttggagtt	tgactgggttc	1440
agcagtgtgg	taaagttccc	agatatgtca	gtgattgaag	agcatgccaa	ttggtctgta	1500
tcccagagaag	caggatttag	ctattcccac	gcaggactga	gtaacagact	agctagagac	1560
aatgaatttaa	gggaaaatga	caaagaacag	ctcaaagcaa	tttctacacg	agatcctctc	1620
tctgaaatca	ctgagcagga	gaaagatttt	ctatggagtc	acagacacta	ttgtgtaact	1680
atccccgaaa	ttctacccaa	attgcttctg	tctgttaaata	ggaattctag	agatgaagta	1740
gcccagatgt	attgcttggg	aaaagattgg	cctccaatca	aacctgaaca	ggctatggaa	1800
cttctggact	gtaattaccc	agatcctatg	gttcgagggt	ttgctgttcg	gtgcttggaa	1860
aaatatttaa	cagatgacaa	actttctcag	tattttaattc	agctagtaca	ggtcctaaaa	1920
tatgaacaat	atttggataa	cttgcctgtg	agattttttac	tgaagaaagc	attgactaat	1980
caaaggattg	ggcacttttt	cttttggcat	ttaaaatctg	agatgcacaa	taaaacagtt	2040
agccagaggt	ttggcctgct	tttggagtc	tattgtcgtg	catgtgggat	gtatttgaag	2100
cacctgaata	ggcaagtcca	ggcaatggaa	aagctcatta	acttaactga	cattctcaaa	2160
caggagagga	aggatgaaac	acaaaaggta	cagatgaagt	tttttagttga	gcaaatgagg	2220
cgaccagatt	tcatggatgc	cctacagggc	ttgctgtctc	ctctaaaccc	tgctcatcaa	2280
ctaggaacc	tcaggcttaa	agagtgtcga	attatgtctt	ctgcaaaaag	gccactgtgg	2340
ttgaattggg	agaaccacga	catcatgtca	gagttactgt	ttcagaacaa	tgagatcatc	2400

tttaaaaaatg	gggatgattt	acggcaagat	atgctaacac	ttcaaattat	tcgtattatg	2460
gaaaatatct	ggcaaaatca	aggtcttgat	cttcgaatgt	taccttatgg	ttgtctgtca	2520
atcggtgact	gtgtgggact	tattgaggtg	gtgcgaaatt	ctcacactat	tatgcaaatt	2580
cagtgcaaaag	gcggcttgaa	aggtgcactg	cagttcaaca	gccacacact	acatcagtg	2640
ctcaaagaca	agaacaaagg	agaaatata	gatgcagcca	ttgacctgtt	tacacgttca	2700
tgtgctggat	actgtgtagc	taccttcatt	ttgggaattg	gagatcgta	caatagtaac	2760
atcatgggtga	aagacgatgg	acaactgttt	catatagatt	ttggacactt	tttggatcac	2820
aagaagaaaa	aatttggtta	taaacgagaa	cgtgtgccat	ttgttttgac	acaggatttc	2880
ttaatagtga	ttagtaaagg	agcccaagaa	tgcacaaaga	caagagaatt	tgagaggttt	2940
caggagatgt	gttacaaggc	ttatctagct	attcgacagc	atgccaatct	cttcataaat	3000
ctttttctcaa	tgatgcttgg	ctctggaatg	ccagaactac	aatcttttga	tgacattgca	3060
tacattcgaa	agacctagc	cttagataaa	actgacgaag	aggcttttga	gtatttcacg	3120
aaacaaatga	atgatgcaca	tcatgggtgg	tggacaacaa	aaatggattg	gatcttccac	3180
acaattaaac	agcatgcatt	gaactgaaag	ataactgaga	aaatgaaagc	tcactctgga	3240
ttccacactg	cactgttaat	aactctcagc	aggcaaagac	cgattgcata	ggaattgcac	3300
aatccatgaa	cagcattaga	tttacagcaa	gaacagaaat	aaaatactat	ataattttaa	3360
taatgtaaac	gcaaacaggg	tttgatagca	cttaactag	ttcatttcaa	aa	3412

<210> 2

<211> 3424

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

aggatcagaa	caatgcctcc	aagaccatca	tcaggtgaac	tgtggggcat	ccacttgatg	60
cccccaagaa	tcctagtggg	atgtttacta	ccaaatggaa	tgatagtga	tttagaatgc	120
ctccgtgagg	ctacattagt	aactataaag	catgaactat	ttaaagaagc	aagaaaatac	180
cctctccatc	aacttcttca	agatgaatct	tcttacattt	tcgtaagtgt	taccaagaa	240
gcagaaaggg	aagaattttt	tgatgaaaca	agacgacttt	gtgatcttcg	gctttttcaa	300
ccatttttaa	aagtaattga	accagtaggc	aaccgtgaag	aaaagatcct	caatcgagaa	360
attgggtttt	ctatcggcct	gccagtgtgc	gaatttgata	tggttaaaga	tcctgaagta	420
caggacttcc	gaagaaatat	tcttaattgt	tgtaagaag	ctgtggatct	tagggatctt	480
aattcacctc	atagtagagc	aatgtatgtc	tatccgccac	atgtagaatc	ttcaccagag	540
ctgccaaagc	acatatataa	taaattggat	agaggccaaa	taatagtggg	gattttgggt	600
atagtttctc	caaataatga	caagcagaag	tatactctga	aaatcaacca	tgactgtgtg	660
ccagaacaag	taattgctga	agcaatcagg	aaaaaaacta	gaagtatgtt	gctatcatct	720
gaacaattaa	aactctgtgt	tttagaatat	caggggcaagt	acatttttaa	agtgtgtgga	780
tgtgatgaat	acttcctaga	aaaatatcct	ctgagtcagt	ataagtatat	aagaagctgt	840
ataatgcttg	ggaggatgcc	caatttgaag	atgatggcta	aagaaagcct	ttatttctcaa	900
ctgccaatgg	actgttttac	aatgccatct	tattccagac	gcatttccac	agctacacca	960
tatatgaatg	gagaaacatc	tacaaaatcc	ctttgggtta	taaatagagc	actcagaata	1020
aaaattcttt	gtgcaacct	cgtgaatcta	aatattcgag	acattgacaa	gatttatgtt	1080
cgaacaggta	tctaccatgg	aggagaacct	ttatgtgaca	atgtgaacac	tcaaagagta	1140
ccttgttcca	atcccaggtg	gaatgaatgg	ctgaattatg	atatatacat	tcctgatctt	1200
cctcgtgctg	ctcgactttg	cctttccatt	tgtctgttta	aaggccgaaa	gggtgctaaa	1260
gaggaacact	gtccattggc	atggggaaat	ataaacttgt	ttgattacac	agacactcta	1320
gtatctggaa	aatggccttt	gaatcttttg	ccagtaacct	atggattaga	agatttgctg	1380
aacctatttg	gtgttactgg	atcaaatcca	aataaagaaa	ctccatgctt	agagttggag	1440
tttgactggt	tcagcagtg	ggtaaagttc	ccagatattg	cagtgattga	agagcatgcc	1500
aattggtctg	tatcccagga	ggcaggattt	agctattccc	acgcaggact	gagtaacaga	1560
ctagctagag	acaatgaatt	aagggaata	gacaaagaac	agctcaaagc	aatttctaca	1620
cgagatcctc	tctctgaaat	cactgagcag	gagaaagatt	ttctatggag	tcacagacac	1680
tattgtgtaa	ctatccccga	aattctaccc	aaattgcttc	tgtctgttaa	atggaattct	1740
agagatgaag	tagcccagat	gtattgcttg	gtaaaagatt	ggcctccaat	caaacctgaa	1800
caggctatgg	aacttctgga	ctgtaattac	ccagatccta	tggttcgagg	ttttgctgtt	1860
cggtgcttgg	aaaaatattt	aacagatgac	aaactttctc	agtattta	tcagctagta	1920
caggctctaa	atatatgaaca	atatttggat	aacttggctg	tgagattttt	actgaagaaa	1980
gcattgacta	atcaaaggat	tgggcacttt	ttcttttggc	atttaaaatc	tgagatgcac	2040
aataaaacag	ttagccagag	gtttggcctg	cttttggagt	cctattgtcg	tgcatgtggg	2100
atgtatttga	agcacctgaa	taggcaagtc	gaggcaatgg	aaaagctcat	taacttaact	2160
gacatttctca	aacaggagag	gaaggatgaa	acacaaaagg	tacagatgaa	gttttttagtt	2220
gagcaaatga	ggcgaccaga	tttcatggat	gccctacagg	gcttgctgtc	tcctctaaac	2280
cctgctcatc	aactaggaaa	cctcaggcct	aaagagtgtc	gaattatgtc	ttctgcaaaa	2340

```

aggccactgt ggttgaattg ggagaaccca gacatcatgt cagagttact gtttcagaac 2400
aatgagatca tctttaaaaa tggggatgat ttacggcaag atatgctaac acttcaaatt 2460
attcgtatta tggaatat ctggcaaaat caaggtcttg atcttcgaat gttaccttat 2520
ggttggtctgt caatcgggtga ctgtgtggga cttattgagg tgggtgcgaaa ttctcact 2580
attatgcaaa ttcagtgcac aggcggcttg aaaggtgcac tgcagttcaa cagccacaca 2640
ctacatcagt ggtcacaaga caagaacaaa ggagaaatat atgatgcagc cattgacctg 2700
tttacacgtt catgtgctgg atactgtgta gctacottca ttttggaat tggagatcgt 2760
cacaatagta acatcatggt gaaagacgat ggacaactgt ttcatataga ttttggacac 2820
tttttggatc acaagaagaa aaaatttggg tataaacgag aacgtgtgcc atttgttttg 2880
acacaggatt tcttaatagt gattagtaaa ggagcccaag aatgcacaaa gacaagagaa 2940
tttgagagggt ttcaggagat gtgttacaag gcttatctag ctattcgaca gcatgccaat 3000
ctcttcataa atcttttctc aatgatgctt ggctctggaa tgccagaact acaatctttt 3060
gatgacattg caticattcg aaagacccta gccttagata aaactgagca agaggctttg 3120
gagtatttca tgaacaaaat gaatgatgca catcatggtg gctggacaac aaaaatggat 3180
tggatcttcc acacaattaa acagcatgca ttgaactgaa agataactga gaaaatgaaa 3240
gctcactctg gattccacac tgcactgtta ataactctca gcaggcaaag accgattgca 3300
taggaattgc acaatccatg aacagcatta gatttacagc aagaacagaa ataaaatact 3360
atataattta aataatgtaa acgcaaacag ggtttgatag cacttaaact agttcatttc 3420
aaaa

```

<210> 3

<211> 1068

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

```

Met Pro Pro Arg Pro Ser Ser Gly Glu Leu Trp Gly Ile His Leu Met
 1          5          10
Pro Pro Arg Ile Leu Val Glu Cys Leu Leu Pro Asn Gly Met Ile Val
          20          25          30
Thr Leu Glu Cys Leu Arg Glu Ala Thr Leu Val Thr Ile Lys His Glu
          35          40          45
Leu Phe Lys Glu Ala Arg Lys Tyr Pro Leu His Gln Leu Leu Gln Asp
          50          55          60
Glu Ser Ser Tyr Ile Phe Val Ser Val Thr Gln Glu Ala Glu Arg Glu
          65          70          75          80
Glu Phe Phe Asp Glu Thr Arg Arg Leu Cys Asp Leu Arg Leu Phe Gln
          85          90          95
Pro Phe Leu Lys Val Ile Glu Pro Val Gly Asn Arg Glu Glu Lys Ile
          100          105          110
Leu Asn Arg Glu Ile Gly Phe Ala Ile Gly Met Pro Val Cys Glu Phe
          115          120          125
Asp Met Val Lys Asp Pro Glu Val Gln Asp Phe Arg Arg Asn Ile Leu
          130          135          140
Asn Val Cys Lys Glu Ala Val Asp Leu Arg Asp Leu Asn Ser Pro His
          145          150          155          160
Ser Arg Ala Met Tyr Val Tyr Pro Pro His Val Glu Ser Ser Pro Glu
          165          170          175
Leu Pro Lys His Ile Tyr Asn Lys Leu Asp Arg Gly Gln Ile Ile Val
          180          185          190
Val Ile Trp Val Ile Val Ser Pro Asn Asn Asp Lys Gln Lys Tyr Thr
          195          200          205
Leu Lys Ile Asn His Asp Cys Val Pro Glu Gln Val Ile Ala Glu Ala
          210          215          220
Ile Arg Lys Lys Thr Arg Ser Met Leu Leu Ser Ser Glu Gln Leu Lys
          225          230          235          240
Leu Cys Val Leu Glu Tyr Gln Gly Lys Tyr Ile Leu Lys Val Cys Gly
          245          250          255
Cys Asp Glu Tyr Phe Leu Glu Lys Tyr Pro Leu Ser Gln Tyr Lys Tyr
          260          265          270
Ile Arg Ser Cys Ile Met Leu Gly Arg Met Pro Asn Leu Lys Met Met
          275          280          285
Ala Lys Glu Ser Leu Tyr Ser Gln Leu Pro Met Asp Cys Phe Thr Met

```

290	295	300
Pro Ser Tyr Ser Arg Arg	Ile Ser Thr Ala Thr	Pro Tyr Met Asn Gly
305	310	315
Glu Thr Ser Thr Lys Ser	Leu Trp Val Ile Asn	Arg Ala Leu Arg Ile
325	330	335
Lys Ile Leu Cys Ala Thr	Tyr Val Asn Leu Asn	Ile Arg Asp Ile Asp
340	345	350
Lys Ile Tyr Val Arg Thr	Gly Ile Tyr His Gly	Gly Glu Pro Leu Cys
355	360	365
Asp Asn Val Asn Thr Gln	Arg Val Pro Cys Ser	Asn Pro Arg Trp Asn
370	375	380
Glu Trp Leu Asn Tyr Asp	Ile Tyr Ile Pro Asp	Leu Pro Arg Ala Ala
385	390	395
Arg Leu Cys Leu Ser Ile	Cys Ser Val Lys Gly	Arg Lys Gly Ala Lys
405	410	415
Glu Glu His Cys Pro Leu	Ala Trp Gly Asn Ile	Asn Leu Phe Asp Tyr
420	425	430
Thr Asp Thr Leu Val Ser	Gly Lys Met Ala Leu	Asn Leu Trp Pro Val
435	440	445
Pro His Gly Leu Glu Asp	Leu Leu Asn Pro Ile	Gly Val Thr Gly Ser
450	455	460
Asn Pro Asn Lys Glu Thr	Pro Cys Leu Glu Leu	Glu Phe Asp Trp Phe
465	470	475
Ser Ser Val Val Lys Phe	Pro Asp Met Ser Val	Ile Glu Glu His Ala
485	490	495
Asn Trp Ser Val Ser Arg	Glu Ala Gly Phe Ser	Tyr Ser His Ala Gly
500	505	510
Leu Ser Asn Arg Leu Ala	Arg Asp Asn Glu Leu	Arg Glu Asn Asp Lys
515	520	525
Glu Gln Leu Lys Ala Ile	Ser Thr Arg Asp Pro	Leu Ser Glu Ile Thr
530	535	540
Glu Gln Glu Lys Asp Phe	Leu Trp Ser His Arg	His Tyr Cys Val Thr
545	550	555
Ile Pro Glu Ile Leu Pro	Lys Leu Leu Ser Val	Lys Trp Asn Ser
565	570	575
Arg Asp Glu Val Ala Gln	Met Tyr Cys Leu Val	Lys Asp Trp Pro Pro
580	585	590
Ile Lys Pro Glu Gln Ala	Met Glu Leu Leu Asp	Cys Asn Tyr Pro Asp
595	600	605
Pro Met Val Arg Gly Phe	Ala Val Arg Cys Leu	Glu Lys Tyr Leu Thr
610	615	620
Asp Asp Lys Leu Ser Gln	Tyr Leu Ile Gln Leu	Val Gln Val Leu Lys
625	630	635
Tyr Glu Gln Tyr Leu Asp	Asn Leu Leu Val Arg	Phe Leu Leu Lys Lys
645	650	655
Ala Leu Thr Asn Gln Arg	Ile Gly His Phe Phe	Phe Trp His Leu Lys
660	665	670
Ser Glu Met His Asn Lys	Thr Val Ser Gln Arg	Phe Gly Leu Leu Leu
675	680	685
Glu Ser Tyr Cys Arg Ala	Cys Gly Met Tyr Leu	Lys His Leu Asn Arg
690	695	700
Gln Val Glu Ala Met Glu	Lys Leu Ile Asn Leu	Thr Asp Ile Leu Lys
705	710	715
Gln Glu Arg Lys Asp Glu	Thr Gln Lys Val Gln	Met Lys Phe Leu Val
725	730	735
Glu Gln Met Arg Arg Pro	Asp Phe Met Asp Ala	Leu Gln Gly Leu Leu
740	745	750
Ser Pro Leu Asn Pro Ala	His Gln Leu Gly Asn	Leu Arg Leu Lys Glu
755	760	765
Cys Arg Ile Met Ser Ser	Ala Lys Arg Pro Leu	Trp Leu Asn Trp Glu
770	775	780
Asn Pro Asp Ile Met Ser	Glu Leu Leu Phe Gln	Asn Asn Glu Ile Ile
785	790	795
		800

ES 2 663 248 T3

Phe Lys Asn Gly Asp Asp Leu Arg Gln Asp Met Leu Thr Leu Gln Ile
805 810 815
Ile Arg Ile Met Glu Asn Ile Trp Gln Asn Gln Gly Leu Asp Leu Arg
820 825 830
Met Leu Pro Tyr Gly Cys Leu Ser Ile Gly Asp Cys Val Gly Leu Ile
835 840 845
Glu Val Val Arg Asn Ser His Thr Ile Met Gln Ile Gln Cys Lys Gly
850 855 860
Gly Leu Lys Gly Ala Leu Gln Phe Asn Ser His Thr Leu His Gln Trp
865 870 875 880
Leu Lys Asp Lys Asn Lys Gly Glu Ile Tyr Asp Ala Ala Ile Asp Leu
885 890 895
Phe Thr Arg Ser Cys Ala Gly Tyr Cys Val Ala Thr Phe Ile Leu Gly
900 905 910
Ile Gly Asp Arg His Asn Ser Asn Ile Met Val Lys Asp Asp Gly Gln
915 920 925
Leu Phe His Ile Asp Phe Gly His Phe Leu Asp His Lys Lys Lys Lys
930 935 940
Phe Gly Tyr Lys Arg Glu Arg Val Pro Phe Val Leu Thr Gln Asp Phe
945 950 955 960
Leu Ile Val Ile Ser Lys Gly Ala Gln Glu Cys Thr Lys Thr Arg Glu
965 970 975
Phe Glu Arg Phe Gln Glu Met Cys Tyr Lys Ala Tyr Leu Ala Ile Arg
980 985 990
Gln His Ala Asn Leu Phe Ile Asn Leu Phe Ser Met Met Leu Gly Ser
995 1000 1005
Gly Met Pro Glu Leu Gln Ser Phe Asp Asp Ile Ala Tyr Ile Arg Lys
1010 1015 1020
Thr Leu Ala Leu Asp Lys Thr Glu Gln Glu Ala Leu Glu Tyr Phe Met
1025 1030 1035 1040
Lys Gln Met Asn Asp Ala His His Gly Gly Trp Thr Thr Lys Met Asp
1045 1050 1055
Trp Ile Phe His Thr Ile Lys Gln His Ala Leu Asn
1060 1065

<210> 4
<211> 125
5 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 4
agtaacagac tagctagaga caatgaatta agggaaaatg acaaagaaca gctcaaagca 60
atttctacac gagatcctct ctctgaaatc actgagcagg agaaagattt tctatggagt 120
cacag 125

10 <210> 5
<211> 1186
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 5
gtttcaggag atgtgttaca aggccttatct agctattcga cagcatgccca atctcttcat 60
aaatcttttc tcaatgatgc ttggctctgg aatgccagaa ctacaatctt ttgatgacat 120
tgcatacatc cgaaagaccc tagccttaga taaaactgag caagaggctt tggagtattt 180
catgaaacaa atgaatgatg cacatcatgg tggctggaca acaaaaatgg attggatctt 240
ccacacaatt aaacagcatg cattgaactg aaaagataac tgagaaaatg aaagctcact 300
ctggattcca cactgcactg ttaataactc tcagcaggca aagaccgatt gcataggaat 360
tgcacaatcc atgaacagca ttagaattta cagcaagaac agaaataaaa tactatataa 420
tttaaataat gtaaacgcaa acagggtttg atagcactta aactagttca tttcaaaatt 480
aagcttttaga ataatgcgca atttcatgtt atgccttaag tccaaaaagg taaactttga 540
agattgtttg tatctttttt taaaaacaa aacaaaacaa aaatcccaa aatatataga 600
aatgatggag aaggaaaaag tgatggtttt ttttgtcttg caaatgttct atgttttgaa 660
atgtggacac aacaaaggct gttattgcat taggtgtaag taaactggag tttatgttaa 720

ES 2 663 248 T3

attacattga	ttggaaaaga	atgaaaat	cttatttttc	cattgctgtt	caatttatag	780
tttgaagtgg	gtttttgact	gcttgtttaa	tgaagaaaaa	tgcttggggg	ggaaggggact	840
cttgagattt	caccagagac	tttttctttt	taataaatca	aaccttttga	tgattttgagg	900
ttttatctgc	agttttggaa	gcagtcacaa	atgagacctg	ttataagggtg	gtattttttt	960
ttttcttctg	gacagtattt	aaaggatcct	attccttatt	cccagggaaa	ttctgggctc	1020
ccacaaagta	aaaaaaaaaa	aaaatcatag	aaaaagaatg	agcaggaata	gttcttattc	1080
cagaattgta	cagtattcac	cttaagtgtg	ttttttttct	ccttctgcaa	ttgaactgaa	1140
tacatttttc	atgcatgttt	tccagaaaat	agaagtatta	atgtta		1186

<210> 6

<211> 20

5 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 6

10 ttccagcctg ggtaacaaag 20

<210> 7

<211> 20

<212> ADN

15 <213> *Homo sapiens*

<400> 7

cctgacctga ggtgttctgc 20

<210> 8

20 <211> 21

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 8

25 tgcacattct gcacgtgtat c 21

<210> 9

<211> 24

<212> ADN

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 9

tcccagtttg tatgctattg agag 24

35 <210> 10

<211> 21

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

40 <400> 10

tggaattca aaagtgtgtg g 21

<210> 11

45 <211> 23

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 11

50 cactaatgaa cccctcaaga ctg 23

<210> 12

<211> 20

<212> ADN

55 <213> *Homo sapiens*

<400> 12

tccttgcaa agtgacaatc 20

	<210> 13	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 13	
	ctctcacata caacaccatc tcc	23
10	<210> 14	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 14	
	atgtatctca ttgaaaaccc aac	23
20	<210> 15	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 15	
	tcccaaagtg ctgggattac	20
25	<210> 16	
	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 16	
	cctatgacat aaatgccagt acaaac	26
35	<210> 17	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 17	
	tctttgttc agtcagcatc tctc	24
45	<210> 18	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 18	
	ttgagaattc agatgagaaa ccag	24
50	<210> 19	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 19	
	gaaggccact ctcaaacctg	20
60	<210> 20	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 20	
	tcaaggcttg catttcattg	20
65	<210> 21	
	<211> 20	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 21 ttccacactc caaagaatgc	20
10	<210> 22 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 22 aattgcaatc ctctggtag c	21
20	<210> 23 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 23 gccaagacca agcaactcc	19
30	<210> 24 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 24 ataaacgacc gctggcctac	20
40	<210> 25 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 25 gtacatccgg ggacacaatg	20
50	<210> 26 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 26 accgggttct tccagctaag	20
60	<210> 27 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 27 caatgcgtgc gttaaactcg	20
	<210> 28 <211> 18 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 28 cccaatgccca cggactac	18
	<210> 29 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 29 atccagctgg ctctgatagg	20
5	<210> 30 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 30 ctgggtgctga aactcgactg	20
15	<210> 31 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 31 gtctcgttct ctccctcacg	20
25	<210> 32 <211> 18 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 32 cacaacctcg cccagttc	18
30	<210> 33 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 33 agcatcaccc tcagagcata c	21
40	<210> 34 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 34 tgccatacct cttaggcact tc	22
45	<210> 35 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 35 cgacagagca agattccatc	20
55	<210> 36 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 36 agattgccat ctgaggaagg	20
65	<210> 37 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 37	

	gcatggagag gaagtgaacc	20
	<210> 38	
	<211> 22	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 38	
10	tgccagaga gttgattta tg	22
	<210> 39	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 39	
	ccctcaatct cttgggaaag	20
	<210> 40	
20	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 40	
25	tggttcttc tcatggacag g	21
	<210> 41	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 41	
	gggtgtccac acttctcagg	20
35	<210> 42	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 42	
	ccggaagaaa caatgagcag	20
	<210> 43	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 43	
50	ggtgtgagct gagtgagcag	20
	<210> 44	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 44	
	gtgggaatga ccttccttc	20
	<210> 45	
60	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 45	
65	ggatgaacag gcagatgtga g	21

	<210> 46	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 46	
	agccccttct atccagtgtg	20
10		
	<210> 47	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 47	
	tgccacagc atctgtctac	20
20		
	<210> 48	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 48	
	attgtgtgcc agtcatttgc	20
25		
	<210> 49	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 49	
	ttccacatta agcatgagca c	21
35		
	<210> 50	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 50	
	gacagtcatt ctttcatag gtcatag	27
40		
	<210> 51	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 51	
	ccacatagta agccttcaat gac	23
50		
	<210> 52	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 52	
	tgaaaaatgt tcctttattc ttg	23
60		
	<210> 53	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 53	
	tctgagaaca ttccctgac c	21
65		
	<210> 54	
	<211> 23	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 54 tcagctctct aatcctgaac tgc	23
10	<210> 55 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 55 agcagagaag aaacatatac cat	23
20	<210> 56 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 56 catTTGGGA aaggaggTTC	20
30	<210> 57 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 57 attacaggcg tgagccactg	20
40	<210> 58 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 58 tttggcactg tcttcagagg	20
50	<210> 59 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 59 agagggaaca cccttctctg	20
60	<210> 60 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 60 tatagcgttg tgcccatgac	20
70	<210> 61 <211> 26 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 61 tctgcctct ttgctatttt tcaatg	26
80	<210> 62 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 62 ttgcctcaga gagatcatca ag	22
5	<210> 63 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 63 taggggogct aatcgactg	20
15	<210> 64 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 64 tctgatatgc atcagccact g	21
25	<210> 65 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 65 tgatttcaag ggaagcagag	20
35	<210> 66 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 66 ttagaaagc aaggctgctc	20
45	<210> 67 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 67 accccaaagt catccaagtg	20
55	<210> 68 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 68 aaaggctcca gttgatggac	20
65	<210> 69 <211> 24 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 69 ccattaaaac cactctaagt cagg	24
	<210> 70 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 70	

	aagcctctc cagaaaagaa g	21
	<210> 71	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 71	
10	ccctcctgtc cactgagatg	20
	<210> 72	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 72	
	tctcaagctg cctcacaatg	20
	<210> 73	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 73	
25	aaagacattg ccatgcaaac	20
	<210> 74	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 74	
	ttgtgggct ccaaataaac	20
35	<210> 75	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 75	
	ccctggagtg cttacatgag	20
	<210> 76	
45	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 76	
50	gactttataa acactcgaca ttagagc	27
	<210> 77	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 77	
	atgatgacct ctggcaggac	20
	<210> 78	
60	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 78	
65	gaatcaacog tcagcgtgtc	20

	<210> 79	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 79	
	ctggcaccgg ggaaaacaga g	21
10		
	<210> 80	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 80	
	tggacatcga ctacaagtct gg	22
20		
	<210> 81	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 81	
	tcctgggggt ttgaagaag	20
25		
	<210> 82	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 82	
	aaggcctcc agactctgc	20
35		
	<210> 83	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40		
	<400> 83	
	cctctttgtt ttccctacc g	21
45		
	<210> 84	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 84	
	ctccacagt gggggtacag	20
50		
	<210> 85	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 85	
	gacacaacgg caacattatg ctg	23
60		
	<210> 86	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 86	
	cattccaaag catctggtt tac	23
65		
	<210> 87	
	<211> 22	

	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 87 ttgtgaggaa cgtgtgatta gg	22
	<210> 88	
	<211> 19	
10	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 88 ctgggcaaca gagcaagac	19
15	<210> 89	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 89 tcccttctcc ttggctatg	20
	<210> 90	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 90 atagcaccac tgccttcag	20
30	<210> 91	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 91 tgcagaagtg gaggtggag	19
	<210> 92	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 92 aaccgaagct gcttccttc	20
	<210> 93	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 93 agtctgccc tgattccttc	20
55	<210> 94	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 94 cccaccact tattctgag	20
	<210> 95	
	<211> 22	
65	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 95 ttcccccttt agggtaggta gg	22
5	<210> 96 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 96 cggacataga ggaaggattg c	21
15	<210> 97 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 97 tggccaaact ttcaaatacc	20
25	<210> 98 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 98 tgggagagct caggaatac	20
35	<210> 99 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 99 tcccaaagtg ctgggattac	20
45	<210> 100 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 100 ttggctgcca tgactaacac	20
55	<210> 101 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 101 gctctcagtg tgcctcatgg	20
65	<210> 102 <211> 18 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 102 aagaaacacc ccggttcc	18
	<210> 103 <211> 27 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 103	

	aaatttagtt gagtaatgag agaatgc	27
	<210> 104	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 104	
10	gtaaaattgg ccctgctttg	20
	<210> 105	
	<211> 20	
	<212> ADN	
15	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 105	
	cataaccaca tgcagcaacc	20
	<210> 106	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<490> 106	
25	aattggcctt ggagacagac	20
	<210> 107	
	<211> 21	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 107	
	ttcatgtgag caggtatgct g	21
35	<210> 108	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 108	
	ttgtgtacga ccctctggtg	20
	<210> 109	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 109	
50	ttgtacagt ggaggcaacg	20
	<210> 110	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 110	
	cagctggtta tgtgtgtta tgg	23
	<210> 111	
60	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 111	
65	tgtcctcatg gttgctttc	20

	<210> 112	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 112	
	cagggacatg ctatccaaag	20
10		
	<210> 113	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 113	
	tggtggaact tgtgttttc c	21
20		
	<210> 114	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
25		
	<400> 114	
	tcatacgggt ttggcagctc	20
30		
	<210> 115	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35		
	<400> 115	
	acagagggag aagggtcag	20
40		
	<210> 116	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 116	
	tgggacaatt ttcgcagaag	20
50		
	<210> 117	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 117	
	atgaagcatg ctgcctgatg	20
60		
	<210> 118	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
65		
	<400> 118	
	gggggccttt agaaggaag	19
	<210> 119	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 119	
	tgagttcct gagaaatgag c	21
	<210> 120	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 120 agaggaaca cccttcctg	20
	<210> 121	
	<211> 22	
10	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 121 catgatgtg gagcttacat gc	22
15	<210> 122	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 122 cgggattgga gacagacatc	20
	<210> 123	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 123 catcatggta cacgcactcc	20
30	<210> 124	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 124 ctcaatcaga gcctgaacca c	21
	<210> 125	
40	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 125 cccggcctaa agttgtagtt c	21
	<210> 126	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 126 tgggagactg tcaagaggtg	20
55	<210> 127	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 127 ttctccaag gagctttgtc	20
	<210> 128	
	<211> 21	
65	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 128 ttccctgtcc agactgttag c	21
5	<210> 129 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 129 ccggttatgc acatcattta ag	22
15	<210> 130 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 130 gcagccagag cagaagtaaa c	21
25	<210> 131 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 131 tctaataaaa gccactctg c	21
35	<210> 132 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 132 aagtgatcat gatgtttgtt cc	22
45	<210> 133 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 133 gatgaccaag aatgcaaacg	20
55	<210> 134 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 134 atcatcttta agaacgggga tgg	23
65	<210> 135 <211> 18 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 135 cctcagatgc tgggtccg	18
	<210> 136 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 136	

	tcttcatgcc ttggctctgg	20
	<210> 137	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 137	
10	tccgagagag tgggcaggta	20
	<210> 138	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 138	
	gggcaggttt gtgggtcat	19
	<210> 139	
20	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 139	
25	ggaactgggg gctctggg	18
	<210> 140	
	<211> 22	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 140	
	gtttctgctt tgggacaacc at	22
35	<210> 141	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 141	
	ctccacgacc atcatcagg	19
	<210> 142	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 142	
50	ccccctccat caactcttc	20
	<210> 143	
	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 143	
	tcatcaaaaa ttgttttaa cctagc	26
	<210> 144	
60	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 144	
65	ttctgaacgt ttgtaaagaa gctg	24

	<210> 145	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 145	
	gcagcccgc cagatataa c	21
	<210> 146	
10	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 146	
15	tctgaaaatc aacctgact gtg	23
	<210> 147	
	<211> 22	
	<212> ADN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 147	
	tctgtgctt caacgtaat cc	22
25	<210> 148	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 148	
	tctcaactgc caatggactg	20
	<210> 149	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 149	
40	tagtggatga aggcagcaac	20
	<210> 150	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 150	
	tgccctttcc aatcaatctc	20
	<210> 151	
50	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 151	
55	ggggaaaaag gaaagaatgg	20
	<210> 152	
	<211> 20	
	<212> ADN	
60	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 152	
	tttgctgaac cctattggtg	20
65	<210> 153	
	<211> 22	

	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 153 gattggttct ttctgtctc tg	22
	<210> 154	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 154 accttttgaa cagcatgcaa	20
15	<210> 155	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 155 aaaacaccct taacattatt tccatag	27
	<210> 156	
	<211> 28	
25	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 156 tttattctag atccatacaa ctctcttt	28
30	<210> 157	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 157 ctgaaactca tgggtggttt g	21
	<210> 158	
40	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 158 gagtgttgct gctctgtgt g	21
	<210> 159	
	<211> 25	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 159 ggattcctaa ataaaaattg aggtg	25
55	<210> 160	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 160 ttgctttcct gaagtttctt ttg	23
	<210> 161	
	<211> 20	
65	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 161 ggggaaaggc agtaaaggtc	20
5	<210> 162 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 162 tccttattcg ttgtcagtga ttg	23
15	<210> 163 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 163 catggtgaaa gacgatggac	20
25	<210> 164 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 164 tggggtaaag ggaatcaaaa g	21
30	<210> 165 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 165 ttgcatacat tcgaaagacc	20
40	<210> 166 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 166 cgtcagaaca agaccctgtg	20
45	<210> 167 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 167 cccggccact aagtatttt tc	22
55	<210> 168 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 168 ctgccattaa atgcgtcttg	20
65	<210> 169 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 169	

	ctttgggcct tttcattcc	20
	<210> 170	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 170	
10	tgtctggctt attcacacg	20
	<210> 171	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 171	
	aactttgac agcctactat gtgc	24
	<210> 172	
20	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 172	
25	gaccattcat gaaagaaaca agc	23
	<210> 173	
	<211> 23	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 173	
	ccatgtaccg gtaacaaaag aag	23
35	<210> 174	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 174	
	tgagctttct aggatcgtac ctg	23
	<210> 175	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 175	
50	gcaggaaggc ccaactgtc	20
	<210> 176	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 176	
	atctcaact gcgaacatgc	20
	<210> 177	
60	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 177	
65	aagcatcaat gactacttta atcaac	26

	<210> 178	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 178	
	tcccaaagtg ctgggattac	20
10		
	<210> 179	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 179	
	ttgtgcctt tgtcatttg	20
20		
	<210> 180	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 180	
	atgtgactgt gggcaggaac	20
25		
	<210> 181	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 181	
	gctggtgaga tgtcaaaacg	20
35		
	<210> 182	
	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40		
	<400> 182	
	tcaacatatt acttctcca gaactc	26
45		
	<210> 183	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 183	
	ttctcccatg tcaggaatc	20
50		
	<210> 184	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 184	
	gaccctcaaa ggctaacgtg	20
60		
	<210> 185	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 185	
	tcctgtgta gcacagacta c	21
65		
	<210> 186	
	<211> 21	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 186 agctgtctca ttccaccat c	21
10	<210> 187 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 187 cgcgctggtt atgtcaaac	20
20	<210> 188 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 188 cgcgctggtt atgtcaaac	20
30	<210> 189 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 189 cataacacac aggggtgctg	20
40	<210> 190 <211> 18 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 190 gaactgggag aggtgtg	18
50	<210> 191 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 191 tcccttctt acacgcaaac	20
60	<210> 192 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 192 cagttccgcc tgtacattca c	21
70	<210> 193 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 193 agcgctcctg ctttcagtc	19
80	<210> 194 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 194 gtcttggcgc agatcatcac	20
5	<210> 195 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 195 tttgtcacc agtgaaatg c	21
15	<210> 196 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 196 gactgggaaa aagcatgagc	20
25	<210> 197 <211> 25 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 197 cggatgatcat aatattgtca ttgtg	25
35	<210> 198 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 198 ggaagtgtgg gctgtcttc	20
45	<210> 199 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 199 tgcacagtcc atccttgtc	20
55	<210> 200 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 200 aatgccagct ttcaaatgt c	21
65	<210> 201 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 201 ggccaagacc acatggaag	20
	<210> 202 <211> 24 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 202	

	tcctacatta agacagcatg gaac	24
	<210> 203	
	<211> 21	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 203	
10	tgctccctt ttaaggctat c	21
	<210> 204	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 204	
	aggtccttct gccacaaag	20
	<210> 205	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 205	
25	cgcttctct cctccaatgc	20
	<210> 206	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 206	
	ggtattcagt tggggctcag	20
35	<210> 207	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 207	
	tgtatccacg tggcagctc	20
	<210> 208	
	<211> 18	
45	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 208	
50	acaggacgct cggtaac	18
	<210> 209	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 209	
	ttgccatcag tacaatgag ttag	25
	<210> 210	
60	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 210	
65	ttctgcttt ttaagagtga tctg	24

	<210> 211	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 211	
	aggaaggaag g gatggaac	20
10		
	<210> 212	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 212	
	agaaaccact catgaaaa	18
20		
	<210> 213	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 213	
	cgcattacta catgatccac tg	22
25		
	<210> 214	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 214	
	tgacacagaa agcatgagac c	21
35		
	<210> 215	
	<211> 29	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40		
	<400> 215	
	agaaataact gtcaatatcc cagtatcac	29
45		
	<210> 216	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 216	
	tcattaaaca ttagtaatg tgtgctc	27
50		
	<210> 217	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 217	
	aggcaacagg gcaagactc	19
60		
	<210> 218	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 218	
	cctgaaaggg agaataaaag g	21
65		
	<210> 219	
	<211> 21	

	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 219 cctgaaaggg agaataaaag g	21
	<210> 220	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 220 tattgaccca gccagcagac	20
15	<210> 221	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 221 tatattgaga ctcaaatac ga	22
	<210> 222	
	<211> 21	
25	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 222 tgatgcatat cagagcgtga g	21
30	<210> 223	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 223 ttcaatgacc atgacaaaac g	21
	<210> 224	
40	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 224 ttcaatgacc atgacaaaac g	21
	<210> 225	
	<211> 21	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 225 tggtttcaa gcagacaatc c	21
55	<210> 226	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 226 tcctcctcaa tgaaagcaga g	21
	<210> 227	
	<211> 20	
65	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 227 caatgtgatc ccaactgggc	20
5	<210> 228 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 228 ttattgccaa ttggagtttg g	21
15	<210> 229 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 229 ttctgtggc ttatcattt tg	22
25	<210> 230 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 230 cccagaaact aaataaaatg cag	23
35	<210> 231 <211> 25 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 231 aatcaaattt gttgcattaa aaatc	25
45	<210> 232 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 232 gttttctcat tcctttctt tcc	23
55	<210> 233 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 233 tttgggaaag ggaacacaag	20
65	<210> 234 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 234 gatttttctt tggaacatcc tc	22
	<210> 235 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 235	

	cggggatcag attgctatg	20
	<210> 236	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 236	
10	taggggtca tcctcaggtc	20
	<210> 237	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 237	
	gtctcccct gctcaatcac	20
	<210> 238	
20	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 238	
25	gacacgttgt gggccagcca gt	22
	<210> 239	
	<211> 24	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 239	
	ctgccggtta tctcggaca cgtt	24
35	<210> 240	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 240	
	tgagtgaggg cagacagatg	20
	<210> 241	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 241	
50	tggcacctga accatgtaag	20
	<210> 242	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 242	
	cgtacatgcc gaagtctgtc	20
	<210> 243	
60	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 243	
65	gccctgggtt taacccttaa c	21

	<210> 244	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 244	
	ccagctccag cttctgactc	20
10		
	<210> 245	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 245	
	ttgtgttttc ttggagacag	20
20		
	<210> 246	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 246	
	caatgagcat gggagagatg	20
25		
	<210> 247	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 247	
	tggagtttct gggactacag g	21
35		
	<210> 248	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40		
	<400> 248	
	ccttttcaa agctgattct ctc	23
45		
	<210> 249	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 249	
	cgctctacag ccaatcacag	20
50		
	<210> 250	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 250	
	tggcatacaca atcaataggg	20
60		
	<210> 251	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 251	
	ctccaagggg gttagagtcc	20
65		
	<210> 252	
	<211> 21	

	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 252 caggaaacca ggtcagaagt g	21
	<210> 253	
	<211> 22	
10	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 253 ttttgcaga aaggggtctt ac	22
15	<210> 254	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 254 gcccaccca ctctagaaac	20
	<210> 255	
	<211> 21	
25	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 255 tggaaccttt tctgctcaaa g	21
30	<210> 256	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 256 agctgcatgg tgccaaag	18
	<210> 257	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 257 ataacaatgg gcacatgcag	20
	<210> 258	
	<211> 21	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 258 ggtcattctt ccatcagcaa g	21
55	<210> 259	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 259 cacaccaca ctcacacaaa g	21
	<210> 260	
	<211> 20	
65	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 260 ggcactgcag gctaataatg	20
5	<210> 261 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 261 gggacctcaa gtctttcct tc	22
15	<210> 262 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 262 gggacctcaa gtctttcct tc	22
25	<210> 263 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 263 ggaagggaag gaggacaaac	20
30	<210> 264 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 264 cgtctcaaac taccaagtct gg	22
40	<210> 265 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 265 caccagtgct tgttcaatg	20
45	<210> 266 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 266 cgccgcataa tgtgtaaaac	20
55	<210> 267 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 267 tgccatattt aactgccatt tc	22
65	<210> 268 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 268	

	tgccatattt aactgccatt tc	22
	<210> 269	
	<211> 24	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 269	
10	gcagtcactg agacagcttt tadc	24
	<210> 270	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 270	
	taagcatagc ctcggagaac	20
	<210> 271	
20	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 271	
25	ggaccattaa tagctacctt cctg	24
	<210> 272	
	<211> 23	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 272	
	aggcaagaca acatatttga aag	23
35	<210> 273	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 273	
	aagggtatg tgtcatttg ttc	23
	<210> 274	
	<211> 21	
45	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 274	
50	catcaagcaa gcaaacaaat g	21
	<210> 275	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 275	
	aattccccca aaagcttc	19
	<210> 276	
60	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 276	
65	ttccctcctg gctaagaacc	20

	<210> 277	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 277	
	aaaagcagag ggaatcatcg	20
	<210> 278	
10	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 278	
15	tccattcat gacctggaag	20
	<210> 279	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 279	
	ggcccgctt aagatcag	20
25	<210> 280	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 280	
	catgccc aaa gtcgatcc	18
	<210> 281	
	<211> 20	
35	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 281	
40	acacatccat ggtgtggtg	20
	<210> 282	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 282	
	tgccacagcc acatagtctc	20
	<210> 283	
50	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 283	
55	ttctatctgc agactccac ag	22
	<210> 284	
	<211> 21	
	<212> ADN	
60	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 284	
	ggaaaagaaa gcaggagaag c	21
65	<210> 285	
	<211> 21	

	<212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 285 aaatggagaa aagcctggtt c	21
10	<210> 286 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 286 aagcaatcct cccaccttg	19
20	<210> 287 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 287 ccttcctttt tcaactcacac ac	22
30	<210> 288 <211> 25 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 288 tgatttaata atgaagatgg gttgg	25
40	<210> 289 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 289 actcagtacc ccaggcagag	20
50	<210> 290 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 290 tcaaactcct gggctcaaac	20
60	<210> 291 <211> 18 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 291 cagccacatc cccctatg	18
70	<210> 292 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
75	<400> 292 tgccttcttc cactccttc	20
80	<210> 293 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 293 aagagtgaag gcagagatgt tcc	23
5	<210> 294 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 294 actaagcctc aggagcagcc t	21
15	<210> 295 <211> 25 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 295 gatacttggg gaagagagac ctacc	25
25	<210> 296 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 296 gaggggagag gagggggag	19
35	<210> 297 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 297 cacaaacctg cccacattgc	20
45	<210> 298 <211> 18 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 298 cctgggcggc tcaactct	18
55	<210> 299 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 299 aggcgtttcc gtttatggc	19
65	<210> 300 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 300 ctgcttcttg agtaacactt acg	23
	<210> 301 <211> 26 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 301	

	gattacgaag gtattggtt agacag	26
	<210> 302	
	<211> 26	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 302	
10	ggtgttaaaa atagtccat agttcg	26
	<210> 303	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 303	
	tataagcagt ccctgccttc	20
	<210> 304	
20	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 304	
25	tataagcagt ccctgccttc	20
	<210> 305	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 305	
	ctgggcgaga gtgagattcc	20
35	<210> 306	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 306	
	atgaaccag gaggcagag	19
	<210> 307	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 307	
50	cggagatttg gatgttctcc	20
	<210> 308	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 308	
	cggagatttg gatgttctcc	20
	<210> 309	
60	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 309	
65	ttgtagaaa tggggtctg c	21

	<210> 310	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 310	
	aattcctgaa gctctccaa g	21
10		
	<210> 311	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 311	
	tgctgaacca gtcaaactcc	20
20		
	<210> 312	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 312	
	ttgcaatatt ggtcctagag ttc	23
25		
	<210> 313	
	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 313	
	ccacaaatat caatttaca ccattg	26
35		
	<210> 314	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 314	
	tggaataat gtaagggtg tttt	25
40		
	<210> 315	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45		
	<400> 315	
	tctgcatggc cgatctaaag	20
50		
	<210> 316	
	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 316	
	aaagttgaga agctcatcac tggtag	26
60		
	<210> 317	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 317	
	tggttccaaa tcctaactg c	21
65		
	<210> 318	
	<211> 23	

	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 318 ttgagggtag gagaatgaga gag	23
	<210> 319	
	<211> 22	
10	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 319 catgcatatt tcaaaggta ag	22
15	<210> 320	
	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 320 tcaagtaaga ggaggatatg tcaaag	26
	<210> 321	
	<211> 24	
25	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 321 catcaaatat ttcaaaggtt gagc	24
30	<210> 322	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 322 gtcaaaacaa atggcacacg	20
	<210> 323	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 323 ttacaggcat gaaccaccac	20
	<210> 324	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 324 cctatgcaat cggctttgc	20
55	<210> 325	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 325 ggggattttt gtttgtttt g	21
	<210> 326	
	<211> 20	
65	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 326 aaaggggaaa tgcgtaggac	20
5	<210> 327 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 327 tcccaaagtg ctgggattac	20
15	<210> 328 <211> 27 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 328 ccagaactta aagtgaaatt taaaaag	27
25	<210> 329 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 329 gcgaggcaaa acacaaagc	19
30	<210> 330 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 330 ttggaaatgg ctgtacctca g	21
40	<210> 331 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 331 tacttgagca gccacagg	19
45	<210> 332 <211> 24 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 332 aaaggaatga aagtggtttt tg tc	24
55	<210> 333 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 333 tgcaatgtaa tagttttcca agg	23
65	<210> 334 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 334	

	cagcaaatga actaagccac ag	22
	<210> 335	
	<211> 24	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 335	
10	tgctatacta ttgcccaca aaac	24
	<210> 336	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 336	
	gaatgcattt attcagagat gagg	24
	<210> 337	
20	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 337	
25	tgctagacac ttgctggtca c	21
	<210> 338	
	<211> 25	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 338	
	ttgatattaa agttgcacaa actgc	25
35	<210> 339	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 339	
	tcaattgtgt gacatatcac ctacc	25
	<210> 340	
45	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 340	
50	tcactgtaga aatccaagta ccac	24
	<210> 341	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 341	
	tctgcatcag ttgattctg c	21
	<210> 342	
60	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 342	
65	aatgcacttt ttattttatt ag	22

	<210> 343	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 343	
	gaaaagtgcc ggttcttgag	20
10		
	<210> 344	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 344	
	gcctacacag tccgtttcc	20
20		
	<210> 345	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 345	
	agaggagcgt gtgttgacag	19
25		
	<210> 346	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 346	
	actctgacgg tggagctgag	20
35		
	<210> 347	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40		
	<400> 347	
	gctcttggtg ctaagttaa gagg	24
45		
	<210> 348	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 348	
	atccagctgg ctctgatagg	20
50		
	<210> 349	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 349	
	tgaacagcca gatcctctcc	20
60		
	<210> 350	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 350	
	gtcccacctt gtaggaagc	20
65		
	<210> 351	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 351 tggcattctg aaaacgggtc	20
	<210> 352	
	<211> 19	
10	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 352 gcaaacagcc tggacaatc	19
15	<210> 353	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 353 cacatatttc tgtcccctgt tg	22
	<210> 354	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 354 tgtggttctt tggagcacag	20
30	<210> 355	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 355 ccaaggtaca ttctggaaaa c	21
	<210> 356	
40	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 356 accagccctt tcctctgtc	20
	<210> 357	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 357 ttcttctca tgccatttg	20
55	<210> 358	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 358 gtggcatctg gctgtcatc	19
	<210> 359	
	<211> 24	
65	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 359 caattagttt tccttgagca ctcc	24
5	<210> 360 <211> 24 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 360 tcttcttat ccaggacatc tgtg	24
15	<210> 361 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 361 cctgggagag gtctggttc	19
25	<210> 362 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 362 ggcagcatct tggctgaag	20
35	<210> 363 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 363 gagcacttgg gagacctgag	20
45	<210> 364 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 364 aggaagcat gagcacagtc	20
55	<210> 365 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 365 tgagttctgt ctggctgtgg	20
65	<210> 366 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 366 tgatgagga tgagggaac	20
	<210> 367 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 367	

	agggttaggg agcctagctg	20
	<210> 368	
	<211> 19	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 368	
10	tccttgaac acccctgtc	19
	<210> 369	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 369	
	cagtcgatg acctacact ccatc	25
	<210> 370	
20	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 370	
25	caactctgaa ataaaagcaa tctgg	25
	<210> 371	
	<211> 25	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 371	
	ttcttgggt atgaaatgaa caatc	25
35	<210> 372	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 372	
	ttgaataaaa gtagatgtt cttgtcc	27
	<210> 373	
45	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 373	
50	taccaagaat ataatacgtt gttatgg	27
	<210> 374	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 374	
	cggcttctgg cacataaac	20
	<210> 375	
60	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 375	
65	ccattgagca ctccattcat tac	23

	<210> 376	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 376	
	ccctgggaat ctgaaagaat g	21
	<210> 377	
10	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 377	
15	tgggccgttg tctcatatac	20
	<210> 378	
	<211> 20	
	<212> ADN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 378	
	cactctggct ttccctctg	20
25	<210> 379	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 379	
	aggtcatgaa tgggatcctg	20
	<210> 380	
	<211> 19	
35	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 380	
40	catattgctt ggcgtccac	19
	<210> 381	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 381	
	tcttggtgat cttgccttt g	21
	<210> 382	
50	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 382	
55	tcatcaagat tattcgatat ttgagtc	27
	<210> 383	
	<211> 22	
	<212> ADN	
60	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 383	
	cgagaaagta aagtcctgc tg	22
65	<210> 384	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 384 cgggattgga gacagacatc	20
	<210> 385	
	<211> 19	
10	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 385 gaggatgctg ccattgtg	19
15	<210> 386	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 386 catgctaaca gagtgtaag agc	23
	<210> 387	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 387 cgaattcttt ttgccatttc	20
30	<210> 388	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 388 aaagtctgca aggggctatg	20
	<210> 389	
40	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 389 tcaggctaga aatgtatcca agg	23
	<210> 390	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 390 aaaggaaagg ggtaatccag	20
55	<210> 391	
	<211> 27	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 391 tttactttt atgattacct ctgatgc	27
	<210> 392	
	<211> 27	
65	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 392 aaagaaaatt caaatgaaaa taagtcg	27
5	<210> 393 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 393 catgcaaact tgggtctaga tg	22
15	<210> 394 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 394 ttggctttt cccctcatac	20
25	<210> 395 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 395 taaagccttt cccagctcag	20
35	<210> 396 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 396 cctgctgctt ccacaggac	19
45	<210> 397 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 397 catggacgtc ctgtggaag	19
55	<210> 398 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 398 gtgtcccatc catcctcacc	20
65	<210> 399 <211> 19 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 399 aacagaggag gcgctgaag	19
	<210> 400 <211> 18 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 400	

	gcctcacct acccatcc	18
5	<210> 401 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 401 agattgctgg ggttccttc	20
15	<210> 402 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 402 ccacctcact ccatctctgg	20
20	<210> 403 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 403 tggggtaagt tcctgagtg	20
30	<210> 404 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 404 tacagagcca gggagagtgc	20
40	<210> 405 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 405 tatcatccac atcggtcagc	20
45	<210> 406 <211> 25 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 406 ttgggacaa gtaattgta ttagc	25
55	<210> 407 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 407 ttgaatgcag tgggtctctc	20
60	<210> 408 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
65	<400> 408 tctgcctgtg ttctgagctg	20

	<210> 409	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5		
	<400> 409	
	gaactcagct ctgcctggac	20
10		
	<210> 410	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15		
	<400> 410	
	gcgagactcg gtctcaaaag	20
20		
	<210> 411	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 411	
	atcgttgcc aactcctagc	20
25		
	<210> 412	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 412	
	aatcagtgca ggtgatgcag	20
35		
	<210> 413	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40		
	<400> 413	
	acatggcctg tgtctgctc	20
45		
	<210> 414	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 414	
	gactggaaga aaataaccaa gtttc	25
50		
	<210> 415	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55		
	<400> 415	
	ggcaggcgtt aaaggaatag	20
60		
	<210> 416	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 416	
	aaaaacaggg cacccattg	19
65		
	<210> 417	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 417 ttaagccac aggaacaag	20
	<210> 418	
	<211> 20	
10	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 418 tgtcagacct tggcctttc	20
15	<210> 419	
	<211> 23	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 419 tctctgaaa aatggaggaa gtc	23
	<210> 420	
	<211> 20	
25	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 420 gctctctcg gggaagtctc	20
30	<210> 421	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 421 cagttttga ctgccactgc	20
	<210> 422	
40	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 422 tccatgctcg acactattct g	21
	<210> 423	
	<211> 26	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 423 ttctactta catacaaaag gcactc	26
55	<210> 424	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 424 agttgggctt agcctggatg	20
	<210> 425	
	<211> 21	
65	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 425 agtatcacgt ccatgttga g	21
5	<210> 426 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 426 caatgtttgc ttgaaaaag g	21
15	<210> 427 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 427 tgagcaaac ctgtggaatg	20
25	<210> 428 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 428 ttgctggtg ctgtctatgg	20
35	<210> 429 <211> 22 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 429 ggatgtgcaa aatgttcttc tg	22
45	<210> 430 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 430 gggagcaggt gttattgatt g	21
55	<210> 431 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 431 ggtgaggagt tttccaagc	20
65	<210> 432 <211> 26 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 432 agcacagagt ttgttaatgt ttttag	26
	<210> 433 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 433	

	gctgacttct attgggagca tac	23
	<210> 434	
	<211> 21	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 434	
10	cagaggtatg gtttgggtct c	21
	<210> 435	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 435	
	tgggggtcta ggactatgga g	21
	<210> 436	
20	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 436	
25	gctgtgtttt ctaattcc tgtatg	26
	<210> 437	
	<211> 19	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 437	
	cagcctcctg cagacttg	19
35	<210> 438	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 438	
	catttgga aaggaggtc	20
	<210> 439	
45	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 439	
50	cggtcagtat gacgtaggg	20
	<210> 440	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 440	
	aggtcatgaa tgggatcctg	20
	<210> 441	
60	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 441	
65	ggcgctaadc gtactgaaac	20

	<210> 442	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 442	
	tatggtggcc atggagactg	20
10	<210> 443	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 443	
	aggagccctc ctttgattg	19
20	<210> 444	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 444	
	ggccagtgg atctgctgac	20
25	<210> 445	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 445	
	aagacaaaat cccaaataaa gcag	24
35	<210> 446	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 446	
	attggttga gtgcccttg	20
45	<210> 447	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 447	
	aaaatgcttt gcactgactc tg	22
50	<210> 448	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 448	
	ttcatcttta ttgccctat atctg	25
60	<210> 449	
	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 449	
	ttaaagatta taccaagtca gtggtc	26
65	<210> 450	
	<211> 20	

	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 450 catgtggttt ctgccttg	20
	<210> 451	
	<211> 24	
10	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 451 aagcataggc tcagcatact acac	24
15	<210> 452	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 452 cccatcaact accatgtgac tg	22
	<210> 453	
	<211> 22	
25	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 453 ggctctgttg tcagttttc ag	22
30	<210> 454	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 454 ggctctgggg tgctctaga	20
	<210> 455	
40	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 455 tctcaactg agccaagtag cc	22
	<210> 456	
	<211> 22	
	<212> ADN	
50	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 456 tgtgtctcc atgttctgtt gg	22
55	<210> 457	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 457 tggtccctct gcctagca	18
	<210> 458	
	<211> 18	
65	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	

	<400> 458 ccactgctgg gtcctggg	18
5	<210> 459 <211> 25 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
10	<400> 459 gaatagagag ctttcctga gatgc	25
15	<210> 460 <211> 24 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
20	<400> 460 gattcatctt gaagaagttg atgg	24
25	<210> 461 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 461 actgatgcc cccaagaatc	20
30	<210> 462 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 462 ctcaagaagc agaaagggaa g	21
40	<210> 463 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 463 tctacagagt tccctgttg c	21
45	<210> 464 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
50	<400> 464 gctgtggatc ttagggacct c	21
55	<210> 465 <211> 26 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 465 aaaaagcatt tctgatatgg ataaag	26
65	<210> 466 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 466	

	tcgaagtatg ttgctatcct ctg	23
	<210> 467	
	<211> 25	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 467	
10	aaaataataa gcatcagcat ttgac	25
	<210> 468	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 468	
	ttattccaga cgcatttcca c	21
	<210> 469	
20	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 469	
25	ttgagtcta tcgagtgtgt gc	22
	<210> 470	
	<211> 21	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 470	
	ttcctgtttt tcgtttggtt g	21
35	<210> 471	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 471	
	tgaatttcc tttggggaa g	21
	<210> 472	
45	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 472	
50	tggatcaaat ccaaataaag taagg	25
	<210> 473	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 473	
	ttgcttttc tgaaatcat ctgtg	25
	<210> 474	
60	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 474	
65	tatttcattt atttatgtgg ac	22

	<210> 475	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 475	
	gaagttaagg cagtgttta gatgg	25
	<210> 476	
10	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 476	
15	accagtaata tccactttct ttctg	25
	<210> 477	
	<211> 24	
	<212> ADN	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 477	
	tttattggat ttcaaaaatg agtg	24
25	<210> 478	
	<211> 25	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 478	
	ttctatgtga gaaagagatt agcag	25
	<210> 479	
	<211> 22	
35	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 479	
40	tggtttcag tagtttcat	22
	<210> 480	
	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
45	<400> 480	
	catgtgatgg cgtgatcc	18
	<210> 481	
50	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 481	
55	aggaatacac aaacaccgac ag	22
	<210> 482	
	<211> 21	
	<212> ADN	
60	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 482	
	tgaccctgt ttcttttct c	21
65	<210> 483	
	<211> 23	

ES 2 663 248 T3

	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 483 tggacaagta atggtttct ctg	23
10	<210> 484 <211> 21 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 484 tgacattga gcaaagacct g	21
20	<210> 485 <211> 20 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
25	<400> 485 ttgttttgt ttgttttt	20
30	<210> 486 <211> 27 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
35	<400> 486 ttacttatag gtttcaggag atgtgtt	27
	<210> 487 <211> 23 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 487 gggtctttcg aatgtatgca atg	23

REVINDICACIONES

1. Método para identificar agentes quimioterápicos candidatos, que comprende las etapas de:
 - 5 poner en contacto un mutante activado de p110 α (SEQ ID NO: 3) con un compuesto de prueba, en el que el mutante activado contiene una mutación activante en su dominio cinasa correspondiente a los nt 2095-3096 de SEQ ID NO: 2, en su dominio helicoidal correspondiente a los nt 1567-2124 de SEQ ID NO: 2, o en su dominio P85BD correspondiente a los nt 103-335 de SEQ ID NO: 2;
 - 10 medir la actividad de p110 α ;
 - identificar un compuesto de prueba como agente quimioterápico candidato si inhibe la actividad de p110 α .
2. Método según la reivindicación 1, en el que el mutante activado de p110 α comprende una mutación por sustitución seleccionada del grupo que consiste en E542K, E545K, Q546K y H1047R.
3. Método según la reivindicación 1, en el que se identifica el compuesto de prueba como agente quimioterápico candidato para tratar tumores con una mutación activante de p110 α .
- 20 4. Método según la reivindicación 1, en el que se identifica el compuesto de prueba como agente quimioterápico candidato para tratar tumores con una mutación por sustitución de PIK3CA.
5. Método según la reivindicación 1, en el que se identifica el compuesto de prueba como agente quimioterápico candidato para tratar tumores con una mutación activante de PIK3CA en su dominio cinasa (nt 2095-3096 de SEQ ID NO: 2).
- 25 6. Método según la reivindicación 1, en el que se identifica el compuesto de prueba como agente quimioterápico candidato para tratar tumores con una mutación activante de PIK3CA en su dominio helicoidal (nt 1567-2124 de SEQ ID NO: 2).
- 30 7. Método según la reivindicación 1, en el que se identifica el compuesto de prueba como agente quimioterápico candidato para tratar tumores con una mutación activante de PIK3CA en su dominio P85BD (nt 103-335 de SEQ ID NO: 2).
- 35 8. Método según la reivindicación 1, que comprende además las etapas de:
 - poner en contacto el compuesto de prueba con una o más enzimas seleccionadas del grupo que consiste en: PIK3CB, PIK3CG, PIK3C2A, PIK3C2B, PIK3C2G, PIK3C3, A-TM, ATR, FRAP1, LAT1-3TM, SMGI, PRKDC y TRRAP;
 - 40 identificar un compuesto de prueba como agente quimioterápico candidato específico si inhibe una o más de dichas enzimas menos de lo que inhibe p110 α .
9. Método según la reivindicación 8, en el que un compuesto de prueba que inhibe PIK3CB, PIK3CG, PIK3C2A, PIK3C2B, PIK3C2G y PIK3C3 menos de lo que inhibe p110 α (PIK3CA) se identifica como agente quimioterápico candidato altamente específico.
- 45 10. Método según la reivindicación 8, en el que un compuesto de prueba que inhibe p110 α más de lo que inhibe PIK3CB y PIK3CG se identifica como altamente específico.
- 50 11. Método según la reivindicación 1, en el que se realiza la etapa de puesta en contacto en un sistema libre de células.
- 55 12. Método según la reivindicación 1, en el que se realiza la etapa de puesta en contacto en células completas.

Fig. 1

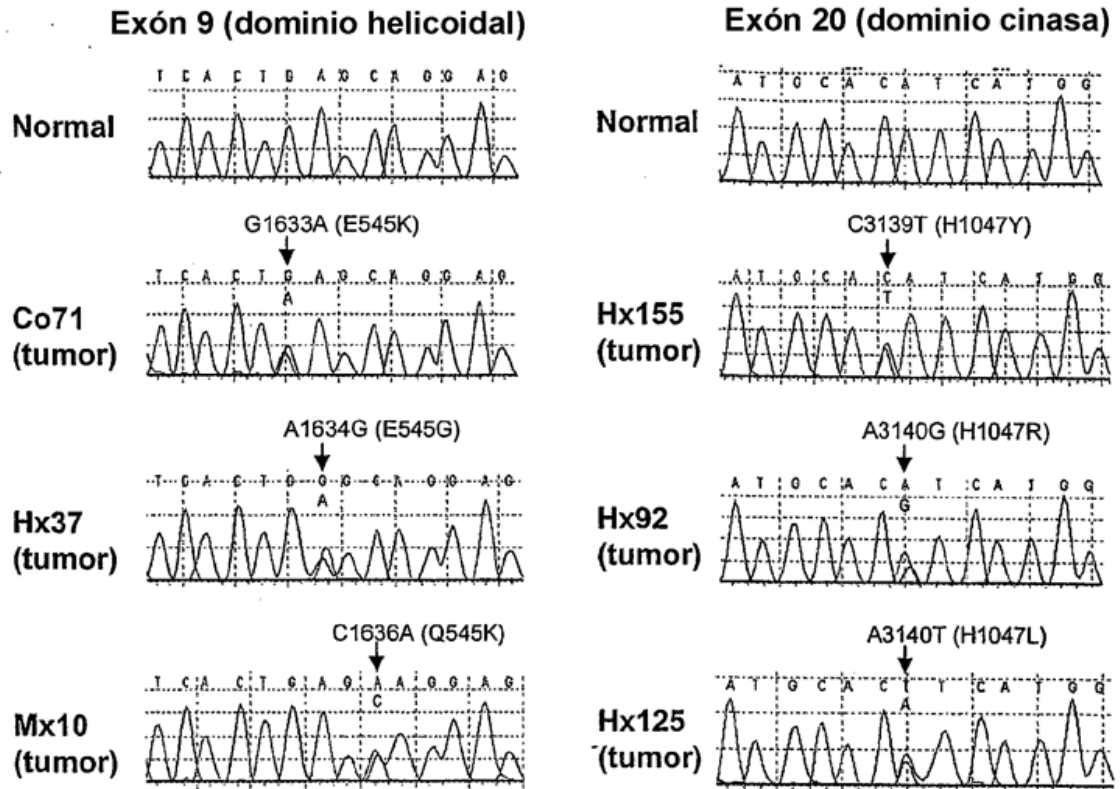


Fig. 2

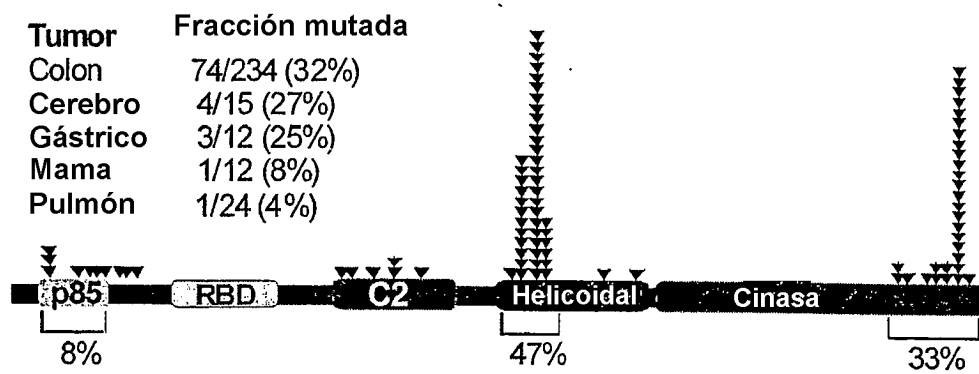


Fig. 3

