

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 100**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/68** (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2016 PCT/EP2016/057229**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16156575**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2016 E 16713459 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 3277835**

54 Título: **Factores de predicción genéticos de una respuesta al tratamiento con antagonistas de CRHR1**

30 Prioridad:

**02.04.2015 US 201562141879 P**

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

**06.09.2019**

73 Titular/es:

**HMNC DIAGNOSTICS GMBH (100.0%)  
Wilhelm-Wagenfeld Straße 20  
80807 München, DE**

72 Inventor/es:

**HOLSBOER, FLORIAN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 724 100 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**

Factores de predicción genéticos de una respuesta al tratamiento con antagonistas de CRHR1

**Antecedentes de la invención**

5 La hormona liberadora de corticotropina (CRH o factor liberador de corticotropina / CRF) es fundamental para modular la actividad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA) durante el estrés, la respuesta al estrés y la adaptación al estrés, así como en la inflamación. CRH es una hormona peptídica de 41 aa derivada de una pre-hormona de 196 aminoácidos, producida en el hipotálamo y transportada en pequeños vasos a la hipófisis desde la cual se libera la hormona del estrés periférica corticotropina (también conocida como hormona adrenocorticotrófica / ACTH) que, a su vez, induce la secreción de cortisol de la glándula suprarrenal. Las fibras nerviosas que contienen CRH también se proyectan a áreas del SNC implicadas en la adaptación del comportamiento al estrés, incluida la amígdala, que está implicada en miedo y ansiedad, la corteza prefrontal y el hipocampo. Se plantea la hipótesis de que el estrés persistente da como resultado ansiedad, síntomas depresivos y otros trastornos relacionados con el estrés en pacientes con vulnerabilidad heredada o adquirida. Entre esos pacientes, los antagonistas de CRH parecen ser la terapia idealmente adaptada. Los efectos de CRH en el cerebro, donde CRH actúa como un neurotransmisor, se transmiten a través del receptor de CRH de tipo 1 (CRHR1 o CRF-R1), que media en una variedad de respuestas al estrés endocrinas, conductuales y autónomas (Heinrichs y Koob, J Pharmacol Exp Ther. Noviembre de 2004; 311 (2): 427-40), incluyendo, pero sin limitarse a, afecciones psiquiátricas tales como trastornos de ansiedad y depresión mayor (Holsboer e Ising, Eur J Pharmacol 2008, 583 (2-3): 350-7; Koob y Zorilla, Neuropsychopharmacology 2012, 37 (1): 308-9). En modelos murinos, deleciones de CRHR1 mostraron menos comportamientos relacionados con depresión, mientras que la sobreexpresión de CRH en el SNC conduce a un aumento de diversos comportamientos que pueden, dentro de ciertas limitaciones, extrapolarse a la depresión humana.

25 La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la depresión como una de las diez causas principales de morbimortalidad, con una prevalencia de por vida de la depresión que oscila, por ejemplo, entre el 12 y el 16% en Alemania. Los trastornos depresivos representan un número en todo el mundo de más de un millón de suicidios anualmente, y crean una carga significativa en los costes de atención médica, permisos de trabajo, pensiones por incapacidad, jubilación anticipada, pérdida de productividad de los trabajadores, superando con creces los costos directos tales como los tratamientos de pacientes hospitalizados y ambulatorios. Finalmente, la depresión también multiplica el riesgo de otros estados tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes y trastornos neurodegenerativos.

35 Se han centrado esfuerzos significativos en el desarrollo de inhibidores de ligandos de receptores de neuropéptidos como fármacos para enfermedades psiquiátricas y estados relacionados, incluyendo antagonistas de CRHR1 para el tratamiento de ansiedad y depresión (Griebel y Holsboer, Nature Reviews Drug Discovery 2012, 11: 462-478). Sin embargo, esencialmente todos los ensayos controlados aleatorizados usando antagonistas de CRHR1 en seres humanos produjeron resultados negativos, lo que ha llevado a varios autores a detener el desarrollo de antagonistas de CRHR1, véase Williams, Expert Opin Ther Pat 2013, 23 (8): 1057-68.

40 La presente invención se basa en parte en el reconocimiento de que varios de estos ensayos anteriores que sometieron a prueba el antagonista de CRHR1 no pudieron mostrar efectos estadísticamente relevantes sólo debido a la falta de estratificación y selección adecuadas de los pacientes según su fisiopatología subyacente individual. En otras palabras, un antagonista de CRHR1 solo puede ser efectivo en patologías en las que la causalidad subyacente está dominada por sobreactividad de CRH o secreción excesiva de CRH. En ausencia de sobreactividad de CRH, es probable que un antagonista de CRHR1 no tenga ningún efecto significativo.

45 En el documento WO 2013/160315 (A2) se han descrito métodos y algoritmos para predecir una respuesta de ACTH a antagonistas de CRHR1 utilizando la prueba de dex/CRH en pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad, así como un conjunto de genotipos de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) para su uso en dichos métodos y algoritmos. Correspondientemente, en el documento WO 2013/160317 (A2) se han descrito antagonistas de CRHR1 para uso en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad en pacientes que tienen sobreactividad de CRH, en donde la sobreactividad de CRH se detecta determinando el estado del mismo conjunto de genotipos de SNP que en el documento WO 2013/160315 (A2). Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de métodos mejorados de predicción de la respuesta al tratamiento con antagonistas de CRHR1. En particular, existe una gran necesidad de proporcionar una predicción directa de la respuesta clínica en sujetos tratados con un tratamiento con un antagonista de CRHR1, por ejemplo, en sujetos con síntomas depresivos o síntomas de ansiedad, u otro estado relacionado con estrés mediado por CRHR1.

55 La presente invención se basa en evidencia adicional desconocida en la técnica anterior, según la cual están presentes muchos polimorfismos esencialmente en todos los nodos relevantes de la cadena de señalización de CRH/CRHR1. Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un conjunto particularmente útil de polimorfismos de ADN genómico para predecir una sobreactividad de CRH central y/o una respuesta clínica al tratamiento con un antagonista de CRHR1, en particular en, pero sin limitarse a, pacientes con síntomas de ansiedad o síntomas depresivos. Por tanto, la presente invención proporciona métodos mejorados para predecir la

respuesta al tratamiento de pacientes a un tratamiento con un antagonista de CRHR1, así como métodos de tratamiento que comprenden un antagonista de CRHR1, composiciones, kits y microalineamientos que comprenden polinucleótidos y usos de los mismos en métodos de predicción de la respuesta al tratamiento.

**Sumario de la invención**

- 5 La presente invención se basa, al menos en parte, en el reconocimiento de genotipos de polimorfismos, incluyendo, pero sin limitarse a, genotipos de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) que son predictivos de la receptividad clínica o ausencia de receptividad del sujeto al tratamiento con un antagonista de receptor de hormona liberadora de corticotropina de tipo 1 (CRHR1). Específicamente, puede usarse la presencia o ausencia de uno o más de los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2 en el presente documento para predecir la probabilidad de que un sujeto dado responda o no al tratamiento con un antagonista de CRHR1. Los conjuntos y subconjuntos de genotipos de polimorfismos, las composiciones y los métodos descritos en el presente documento son por tanto útiles en la selección de modalidades de tratamiento apropiadas (por ejemplo, un tratamiento con un antagonista de CRHR1 o un antagonista que no es de CRHR1) para un sujeto que tiene un estado que puede tratarse mediante un antagonista de CRHR1.
- 10
- 15 Por tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona un método para predecir una respuesta al tratamiento de un sujeto al tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico, comprendiendo el método: proporcionar una muestra biológica obtenida del sujeto, y detectar la presencia o ausencia de uno o más genotipos de polimorfismos en la muestra biológica, en el que el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden: (a) al menos un genotipo de polimorfismo seleccionado del grupo que consiste en rs34169260 (A/G), rs796287 (A/C), rs56149945 (A/G), rs6190 (T/C), rs7179092 (T/C), rs7614867 (A/G), rs920640 (T/C), rs7167722 (T/C), rs920638 (T/C), rs7165629 (T/C), rs80049044 (T/A), rs16941058 (A/G), rs112015971 (A/G), rs10894873 (T/C), rs117455294 (T/G), rs1170303 (T/C), rs16940681 (C/G), rs968519 (T/C), rs28381866 (T/C), rs79320848 (T/G), rs114653646 (T/G), rs2589496 (T/C), rs10482650 (A/G), rs17614642 (A/G), rs73200317 (T/C), rs1380146 (T/A), rs735164 (T/C), rs730976 (T/G), rs55934524 (T/G), rs4570614 (A/G), rs4458044 (C/G), rs77850169 (A/G), rs35339359 (A/G), rs34800935 (T/C), rs72945439 (T/C), rs113959523 (A/G), rs116798177 (A/G), rs11247577 (T/G), rs75869266 (T/C), rs74372553 (T/C), rs11691508 (A/G), rs6493965 (A/G), rs4869476 (T/C), rs3730170 (T/C), rs2145288 (A/C), rs2935752 (A/C), rs146512400 (A/G), rs62057097 (T/C), rs115061314 (T/C), rs34113594 (T/G), rs61751173 (A/G), rs74338736 (A/C), rs10851726 (T/C), rs4610906 (T/C), rs59485211 (T/C), rs7060015 (T/G), rs75710780 (T/G), rs6520908 (T/C), rs487011 (T/G), rs1383699 (A/C), rs67516871 (A/G), rs114106519 (T/C), rs7220091 (T/C), rs12489026 (A/G), rs876270 (T/C), rs4968161 (T/C), rs62056907 (A/G), rs2235013 (T/C), rs16878812 (A/G), rs6549407 (A/G), rs28381848 (A/G), rs79723704 (A/C), rs72814052 (A/G), rs10152908 (T/C), rs172769 (A/C), rs78596668 (T/C), rs73307922 (T/C), rs3842 (A/G), rs7210584 (A/C), rs62402121 (T/C), rs55709291 (A/G), rs72747088 (A/G), rs929610 (G/C), rs6766242 (T/C), rs1468552 (G/C), rs78838114 (T/C), rs62489862 (T/C), rs894342 (A/G), rs58882373 (T/C), rs3811939 (A/G), rs6984688 (T/G), rs1018160 (T/C), rs76602912 (A/G), rs80067508 (A/G), rs74888440 (T/C), rs12481583 (T/C), rs66794218 (A/G), rs16946701 (A/G), rs75726724 (A/G), rs67959715 (T/A), rs11871392 (T/G), rs2044070 (A/G), rs77612799 (T/C), rs6743702 (T/C), rs616870 (T/C), rs79590198 (A/G), rs75715199 (A/G), rs13087555 (T/C), rs4869618 (T/C), rs117397046 (A/G), rs8042817 (A/G), rs6258097 (T/C), rs2260882 (C/G), rs532996 (A/G), rs11747040 (T/C), rs10034039 (T/G), rs116909369 (A/G), rs79134986 (A/G), rs117615688 (T/C), rs8032253 (T/C), rs12818653 (T/A), rs4587884 (A/C), rs77122853 (T/C), rs117615061 (T/C), rs74682905 (A/G), rs2257468 (T/C), rs2032582 (T/G), rs2235015 (T/G), rs2729794 (T/C), rs77549514 (A/G), rs74790420 (A/C), rs73129579 (T/C), rs12913346 (A/C), rs117560908 (T/C), rs72747091 (A/G), rs2935751 (A/G), rs4331446 (A/G), rs7523266 (T/C), rs7648662 (T/C), rs117034065 (A/G), rs4836256 (T/C), rs80238698 (T/C), rs3730173 (T/C), rs11687884 (T/C), rs72693005 (T/C), rs2589476 (T/C), rs9813396 (T/C), rs10482667 (A/G), rs72784444 (A/G), rs75074511 (T/C), rs7951003 (A/G), rs79584784 (A/G), rs2214102 (T/C), rs28811003 (A/G), rs6100261 (A/T), rs77152456 (A/G), rs66624622 (T/G), rs140302965 (A/G), rs11653269 (T/C), rs74405057 (A/G), rs7121 (A/G), rs16977818 (A/C), rs12490095 (T/C), rs118003903 (A/G), rs62377761 (T/C), P1\_M\_061510\_6\_34\_M (-/CACTTACCTTCTTTGTGCCACAGTTTCCCTATCTAAAACACAAGGTTATCAGTTATCAACATCTCTTGGGATTGT GAGGACTAAAGTAATGCACATAAAG), rs375115639
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50 AAGCTAGAATTTCAAAACAG), rs1002204 (A/C), rs10062367 (A/G), rs10482642 (A/G), rs10482658 (A/G), rs1053989 (A/C), rs10851628 (T/C), rs10947562 (T/C), rs11069612 (A/G), rs11071351 (T/C), rs11091175 (A/G), rs11638450 (T/C), rs11715827 (T/G), rs11745958 (T/C), rs11834041 (A/G), rs1202180 (T/C), rs12054781 (A/G), rs12539395 (A/G), rs12720066 (T/G), rs1279754 (A/C), rs12872047 (T/C), rs12876742 (A/C), rs12917505 (A/G), rs13066950 (T/G), rs13229143 (C/G), rs1383707 (T/C), rs1441824 (T/C), rs1652311 (A/G), rs17064 (T/A), rs17100236 (A/G), rs17149699 (A/G), rs1724386 (A/G), rs17250255 (A/G), rs17327624 (T/G), rs17616338 (A/G), rs17687796 (A/G), rs17740874 (T/C), rs17763104 (T/C), rs1880748 (T/C), rs1882478 (A/G), rs1944887 (T/C), rs2028629 (A/G), rs2143404 (A/G), rs2173530 (T/C), rs220806 (T/C), rs2235047 (A/C), rs2242071 (A/G), rs2257474 (T/C), rs2295583 (A/T), rs234629 (T/C), rs234630 (A/G), rs2436401 (A/G), rs258750 (T/C), rs2589487 (T/C), rs28364018 (T/G), rs28381774 (T/C), rs28381784 (A/G), rs2963155 (A/G), rs3133622 (T/G), rs32897 (T/C), rs33388 (A/T), rs3730168 (T/C), rs3735833 (T/G), rs3777747 (A/G), rs3786066 (T/C), rs3798346 (T/C), rs3822736 (A/G), rs389035 (T/C), rs3924144 (A/G), rs4148737 (T/C), rs4148749 (G/C), rs417968 (T/C), rs4458144 (T/C), rs4515335 (T/C), rs4728699 (A/G), rs4758040 (A/G), rs4812040 (A/G), rs4912650 (T/G), rs4957891 (T/C), rs5906392 (A/G), rs6026561 (T/C), rs6026565 (T/A), rs6026567 (A/G), rs6026593 (A/G), rs6092704 (T/G), rs6100260 (A/G),
- 55
- 60

rs6128461 (T/C), rs6415328 (T/C), rs6610868 (T/C), rs6686061 (A/C), rs6730350 (T/G), rs6746197 (T/C), rs6963426 (T/C), rs7121326 (T/C), rs7721799 (A/G), rs7787082 (T/C), rs7799592 (A/C), rs796245 (T/C), rs809482 (A/C), rs8125112 (T/C), rs919196 (A/G), rs920750 (T/C), rs9332385 (A/G), rs930473 (T/G), rs9324921 (A/C), rs9348979 (A/G), rs9571939 (A/C) y rs9892359 (T/C); (b) al menos un genotipo de polimorfismo que está en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a); o (c) una combinación de (a) y (b); y predecir la respuesta al tratamiento a partir de la presencia o ausencia del uno o más genotipos de polimorfismos de (a), (b) o (c).

En otro aspecto, la invención proporciona un método para detectar un genotipo de polimorfismo asociado con una respuesta al tratamiento de un sujeto al tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico, comprendiendo el método proporcionar una muestra biológica obtenida del sujeto tratado con el antagonista de CRHR1 no peptídico, y detectar la presencia o ausencia de uno o más genotipos de polimorfismos en la muestra biológica, en el que el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden: (a) al menos un genotipo de polimorfismo seleccionado del grupo que consiste en rs34169260 (A/G), rs796287 (A/C), rs56149945 (A/G), rs6190 (T/C), rs7179092 (T/C), rs7614867 (A/G), rs920640 (T/C), rs7167722 (T/C), rs920638 (T/C), rs7165629 (T/C), rs80049044 (T/A), rs16941058 (A/G), rs112015971 (A/G), rs10894873 (T/C), rs117455294 (T/G), rs1170303 (T/C), rs16940681 (C/G), rs968519 (T/C), rs28381866 (T/C), rs79320848 (T/G), rs114653646 (T/G), rs2589496 (T/C), rs10482650 (A/G), rs17614642 (A/G), rs73200317 (T/C), rs1380146 (T/A), rs735164 (T/C), rs730976 (T/G), rs55934524 (T/G), rs4570614 (A/G), rs4458044 (C/G), rs77850169 (A/G), rs35339359 (A/G), rs34800935 (T/C), rs72945439 (T/C), rs113959523 (A/G), rs116798177 (A/G), rs11247577 (T/G), rs75869266 (T/C), rs74372553 (T/C), rs11691508 (A/G), rs6493965 (A/G), rs4869476 (T/C), rs3730170 (T/C), rs2145288 (A/C), rs2935752 (A/C), rs146512400 (A/G), rs62057097 (T/C), rs115061314 (T/C), rs34113594 (T/G), rs61751173 (A/G), rs74338736 (A/C), rs10851726 (T/C), rs4610906 (T/C), rs59485211 (T/C), rs7060015 (T/G), rs75710780 (T/G), rs6520908 (T/C), rs487011 (T/G), rs1383699 (A/C), rs67516871 (A/G), rs114106519 (T/C), rs7220091 (A/G), rs12489026 (A/G), rs876270 (T/C), rs4968161 (T/C), rs62056907 (A/G), rs2235013 (T/C), rs16878812 (A/G), rs6549407 (A/G), rs28381848 (A/G), rs79723704 (A/C), rs72814052 (A/G), rs10152908 (T/C), rs172769 (A/C), rs78596668 (T/C), rs73307922 (T/C), rs3842 (A/G), rs7210584 (A/C), rs62402121 (T/C), rs55709291 (A/G), rs72747088 (A/G), rs929610 (G/C), rs6766242 (T/C), rs1468552 (G/C), rs78838114 (T/C), rs62489862 (T/C), rs894342 (A/G), rs58882373 (T/C), rs3811939 (A/G), rs6984688 (T/G), rs1018160 (T/C), rs76602912 (A/G), rs80067508 (A/G), rs74888440 (T/C), rs12481583 (T/C), rs66794218 (A/G), rs16946701 (A/G), rs75726724 (A/G), rs67959715 (T/A), rs11871392 (T/G), rs2044070 (A/G), rs77612799 (T/C), rs6743702 (T/C), rs616870 (T/C), rs79590198 (A/G), rs75715199 (A/G), rs13087555 (T/C), rs4869618 (T/C), rs117397046 (A/G), rs8042817 (A/G), rs2258097 (T/C), rs2260882 (C/G), rs532996 (A/G), rs11747040 (T/C), rs10034039 (T/G), rs116909369 (A/G), rs79134986 (A/G), rs117615688 (T/C), rs8032253 (T/C), rs12818653 (T/A), rs4587884 (A/C), rs77122853 (T/C), rs117615061 (T/C), rs74682905 (A/G), rs2257468 (T/C), rs2032582 (T/G), rs2235015 (T/G), rs2729794 (T/C), rs77549514 (A/G), rs74790420 (A/C), rs73129579 (T/C), rs12913346 (A/C), rs117560908 (T/C), rs72747091 (A/G), rs2935751 (A/G), rs4331446 (A/G), rs7523266 (T/C), rs7648662 (T/C), rs117034065 (A/G), rs4836256 (T/C), rs80238698 (T/C), rs3730173 (T/C), rs11687884 (T/C), rs72693005 (T/C), rs2589476 (T/C), rs9813396 (T/C), rs10482667 (A/G), rs72784444 (A/G), rs75074511 (T/C), rs7951003 (A/G), rs79584784 (A/G), rs2214102 (T/C), rs28811003 (A/G), rs6100261 (A/T), rs77152456 (A/G), rs66624622 (T/G), rs140302965 (A/G), rs11653269 (T/C), rs74405057 (A/G), rs7121 (A/G), rs16977818 (A/C), rs12490095 (T/C), rs118003903 (A/G), rs62377761 (T/C), P1\_M\_061510\_6\_34\_M (-/CACTTACCTTCTTTGTGCCACAGTTTCCCTATCTAAAACACAAGGTTATCAGTTATCAACATCTCTTTGGGATTGT GAGGACTAAAGTAATGCACATAAAG), rs375115639 (-/AAATTACCCTGTTAGGTTTCAATGAAACACCTTTTCTCTTGTAAACAACATCTCCTCCAAGCTAGAAATTTCAAAA CAG), rs1002204 (A/C), rs10062367 (A/G), rs10482642 (A/G), rs10482658 (A/G), rs1053989 (A/C), rs10851628 (T/C), rs10947562 (T/C), rs11069612 (A/G), rs11071351 (T/C), rs11091175 (A/G), rs11638450 (T/C), rs11715827 (T/G), rs11745958 (T/C), rs11834041 (A/G), rs1202180 (T/C), rs12054781 (A/G), rs12539395 (A/G), rs12720066 (T/G), rs1279754 (A/C), rs12872047 (T/C), rs12876742 (A/C), rs12917505 (A/G), rs13066950 (T/G), rs13229143 (C/G), rs1383707 (T/C), rs1441824 (T/C), rs1652311 (A/G), rs17064 (T/A), rs17100236 (A/G), rs17149699 (A/G), rs1724386 (A/G), rs17250255 (A/G), rs17327624 (T/G), rs17616338 (A/G), rs17687796 (A/G), rs17740874 (T/C), rs17763104 (T/C), rs1880748 (T/C), rs1882478 (A/G), rs1944887 (T/C), rs2028629 (A/G), rs2143404 (A/G), rs2173530 (T/C), rs220806 (T/C), rs2235047 (A/C), rs2242071 (A/G), rs2257474 (T/C), rs2295583 (A/T), rs234629 (T/C), rs234630 (A/G), rs2436401 (A/G), rs258750 (T/C), rs2589487 (T/C), rs28364018 (T/G), rs28381774 (T/C), rs28381784 (A/G), rs2963155 (A/G), rs3133622 (T/G), rs32897 (T/C), rs33388 (A/T), rs3730168 (T/C), rs3735833 (T/G), rs3777747 (A/G), rs3786066 (T/C), rs3798346 (T/C), rs3822736 (A/G), rs389035 (A/G), rs3924144 (A/G), rs4148737 (T/C), rs4148749 (G/C), rs417968 (T/C), rs4458144 (T/C), rs4515335 (T/C), rs4728699 (A/G), rs4758040 (A/G), rs4812040 (A/G), rs4912650 (T/G), rs4957891 (T/C), rs5906392 (A/G), rs6026561 (T/C), rs6026565 (T/A), rs6026567 (A/G), rs6026593 (A/G), rs6092704 (T/G), rs6100260 (A/G), rs6128461 (T/C), rs6415328 (T/C), rs6610868 (T/C), rs6686061 (A/C), rs6730350 (T/G), rs6746197 (T/C), rs6963426 (T/C), rs7121326 (T/C), rs7721799 (A/G), rs7787082 (T/C), rs7799592 (A/C), rs796245 (T/C), rs809482 (A/C), rs8125112 (T/C), rs919196 (A/G), rs920750 (T/C), rs9332385 (A/G), rs930473 (T/G), rs9324921 (A/C), rs9348979 (A/G), rs9571939 (A/C) y rs9892359 (T/C); (b) al menos un genotipo de polimorfismo que está en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a); o (c) una combinación de (a) y (b). En una realización de este aspecto, el método comprende además predecir la respuesta al tratamiento a partir de la presencia o ausencia de los genotipos de polimorfismos de (a), (b) o (c).

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un estado que puede tratarse mediante un antagonista de CRHR1 no peptídico en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un antagonista de CRHR1 al sujeto, en el que se ha predicho que el sujeto responde, o tiene una probabilidad aumentada de responder, al tratamiento con un antagonista de CRHR1, tal como se determina mediante el método de predicción de una respuesta al tratamiento descrito anteriormente, en el que el antagonista de CRHR1 no peptídico es un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, o uno cualquiera de "fórmulas I-VI" tal como se da a conocer en las páginas 2-6 y 12-48 del documento WO 2013/160317 (A2) (PCT/EP2013/058413). En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un estado que puede tratarse mediante un antagonista de CRHR1 no peptídico en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un antagonista de CRHR1 no peptídico al sujeto, en el que se ha detectado al menos un genotipo de polimorfismo asociado con una respuesta al tratamiento del sujeto al tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico, tal como se determina mediante el método para detectar un genotipo de polimorfismo asociado con una respuesta al tratamiento, en el que el antagonista de CRHR1 no peptídico es un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, o uno cualquiera de "fórmulas I-VI" tal como se da a conocer en las páginas 2-6 y 12-48 del documento WO 2013/160317 (A2) (PCT/EP2013/058413). Asimismo, se proporciona un antagonista de CRHR1 no peptídico para su uso en el tratamiento de un estado que puede tratarse mediante un antagonista de CRHR1 no peptídico en un sujeto que lo necesita, en el que se ha predicho que el sujeto responde, o tiene una probabilidad aumentada de responder, al tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico, tal como se determina mediante el método de predicción de una respuesta al tratamiento descrito anteriormente, en el que el antagonista de CRHR1 no peptídico es un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, o uno cualquiera de "fórmulas I-VI" tal como se da a conocer en las páginas 2-6 y 12-48 del documento WO 2013/160317 (A2) (PCT/EP2013/058413). En un aspecto alternativo, la invención proporciona un método de tratamiento de un estado que puede tratarse mediante un antagonista de CRHR1 no peptídico en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del antagonista de CRHR1 al sujeto, en el que se ha predicho que el sujeto responde, o tiene una probabilidad aumentada de responder, al tratamiento con el antagonista de CRHR1, tal como se determina mediante el método de predicción de una respuesta al tratamiento descrito anteriormente, en el que el antagonista de CRHR1 se selecciona del grupo que consiste en un antagonista de CRHR1 de tipo I, un antagonista de CRHR1 de tipo II bicíclico, un antagonista de CRHR1 atípico, un antagonista de CRHR1 de ciclohexilamida. En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un estado que puede tratarse mediante un antagonista de CRHR1 no peptídico en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz del antagonista de CRHR1 al sujeto, en el que se ha detectado al menos un genotipo de polimorfismo asociado con una respuesta al tratamiento del sujeto al tratamiento con el antagonista de CRHR1, tal como se determina mediante el método para detectar un genotipo de polimorfismo asociado con una respuesta al tratamiento, en el que el antagonista de CRHR1 se selecciona del grupo que consiste en un antagonista de CRHR1 de tipo I, un antagonista de CRHR1 de tipo II bicíclico, un antagonista de CRHR1 atípico, un antagonista de CRHR1 de ciclohexilamida. Asimismo, se proporciona un antagonista de CRHR1 no peptídico para su uso en el tratamiento de un estado que puede tratarse mediante un antagonista de CRHR1 en un sujeto que lo necesita, en el que se ha predicho que el sujeto responde, o tiene una probabilidad aumentada de responder, al tratamiento con el antagonista de CRHR1, tal como se determina mediante el método de predicción de una respuesta al tratamiento descrito anteriormente, en el que el antagonista de CRHR1 se selecciona del grupo que consiste en un antagonista de CRHR1 de tipo I, un antagonista de CRHR1 de tipo II bicíclico, un antagonista de CRHR1 atípico, un antagonista de CRHR1 de ciclohexilamida.

Los aspectos anteriores de la invención pueden ponerse en práctica en una cualquiera de las siguientes realizaciones.

En una realización, proporcionar una muestra biológica comprende la extracción y/o purificación de ácidos nucleicos tales como ADN o RNA, en particular ADN genómico de una muestra del sujeto. En una realización, la etapa de detección puede comprender la amplificación de ácidos nucleicos extraídos y/o purificados a partir de la muestra obtenida del sujeto, y opcionalmente la limpieza de los productos amplificados. La etapa de detección puede comprender además la fragmentación de ácidos nucleicos amplificados, o el marcaje de ácidos nucleicos amplificados.

En una realización, la etapa de detección puede comprender la hibridación específica de al menos un polinucleótido con un ácido nucleico que comprende al menos un genotipo de polimorfismo seleccionado del grupo dado a conocer en la tabla 2 en el presente documento. La hibridación puede lograrse mezclando y calentando el al menos un polinucleótido y el ácido nucleico de muestra hasta una temperatura a la que se produce desnaturalización, por ejemplo, a aproximadamente 90-95°C y posterior incubación a una temperatura a la que se produce hibridación, por ejemplo, a aproximadamente 45-55°C en condiciones de tampón adecuadas para la hibridación específica. En una realización el polinucleótido está marcado. El polinucleótido puede ser un cebador o una sonda. Específicamente, en algunas realizaciones, la etapa de detección comprende un método seleccionado del grupo que consiste en análisis de transferencia puntual de oligonucleótidos específicos de alelo (ASO), ensayos de extensión de cebadores, genotipado de SNP / polimorfismo iPLEX, genotipado por hibridación específica de alelo dinámica (DASH), el uso de balizas moleculares, ARMS-PCR de tetracebador, un ensayo Invader de endonucleasa flap, un ensayo de oligonucleótido ligasa, análisis de PCR-polimorfismos de conformación de cadena simple, ensayo de PCR en tiempo real cuantitativa, análisis basado en microalineamientos de SNP / polimorfismos, análisis de polimorfismos de

longitud de fragmentos de enzimas de restricción (RFLP), análisis de resecuenciación dirigida y/o análisis de secuenciación del genoma completo.

5 En una realización, la etapa de predicción comprende: (a) determinar si el sujeto responderá, o tiene una probabilidad aumentada de responder al tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico; y/o (b) determinar si el sujeto no responderá, o tiene una probabilidad disminuida de responder al tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico. La etapa de determinación puede comprender además, pero no se limita a, uno o más métodos de análisis estadístico seleccionados del grupo que consiste en aprendizaje de redes neuronales artificiales, aprendizaje de árbol de decisión, aprendizaje de bosque de árboles de decisión, análisis discriminante lineal, análisis discriminante no lineal, programación de expresión genética, máquinas de vectores de relevancia, 10 modelos lineales, modelos lineales generalizados, ecuaciones de estimación generalizadas, modelos mixtos lineales generalizados, la red elástica, el aprendizaje de máquina de vectores de soporte de Lasso, aprendizaje de redes bayesianas, aprendizaje de redes neuronales probabilísticas, agrupamiento y análisis de regresión. La etapa de predicción puede comprender también proporcionar un valor indicativo del sujeto que es sensible, o que tiene una probabilidad aumentada de responder al tratamiento con un antagonista de CRHR1; y/o proporcionar un valor 15 indicativo del sujeto que no es sensible, o que tiene una probabilidad disminuida de responder al tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico.

20 En una realización, el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos 15, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90, al menos 100, al menos 200 o todos (a) los genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2, (b) los genotipos de polimorfismos que están en 25 desequilibrio de ligamiento con los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2; o (c) una combinación de (a) y (b).

25 En una realización específica, el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden (a) al menos dos genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2, (b) al menos dos genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2; o (c) una combinación de (a) y (b). En la tabla 5 se dan a conocer conjuntos a modo de ejemplo de al menos dos genotipos de polimorfismos útiles en los métodos de la invención. Por tanto, las combinaciones específicas de al menos dos genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 5 se usan en realizaciones específicas de la invención, mientras que combinaciones adicionales de al menos dos 30 genotipos de polimorfismos se contemplan expresamente.

35 En otra realización específica, el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden (a) al menos cuatro genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2, (b) al menos cuatro genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2 o (c) una combinación de (a) y (b). En la tabla 6 se dan a conocer conjuntos a modo de ejemplo de al menos cuatro genotipos de polimorfismos útiles en los métodos de la invención. Por tanto, las combinaciones específicas de al menos cuatro genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 6 se usan en realizaciones específicas de la invención, mientras que combinaciones adicionales de al menos cuatro 40 genotipos de polimorfismos se contemplan expresamente.

40 En otra realización específica, el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden (a) al menos ocho genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2, (b) al menos ocho genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2 o (c) una combinación de (a) y (b). En la tabla 7 se muestran conjuntos a modo de ejemplo de al menos ocho genotipos de polimorfismos útiles en los métodos de la invención. Por tanto, las combinaciones específicas de al menos ocho genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 7 se usan 45 en realizaciones específicas de la invención, mientras que combinaciones adicionales se contemplan expresamente.

50 En otra realización, el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden (a) al menos 16 genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2, (b) al menos 16 genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2 o (c) una combinación de (a) y (b). En otra realización, el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden (a) al menos 32 genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2, (b) al menos 16 genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la 55 tabla 2 o (c) una combinación de (a) y (b). En otra realización, el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden al menos 150 genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2, (b) al menos 16 genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2 o (c) una combinación de (a) y (b). En otra realización, el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden todos los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2.

60 En algunas realizaciones, el método puede incluir detectar la presencia o ausencia de (a) uno o más de los

5 genotipos de polimorfismos dados a conocer en las tablas 2, 5, 6 ó 7, (b) uno o más genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con los genotipos de polimorfismos dados a conocer en las tablas 2, 5, 6 ó 7, o (c) una combinación de (a) y (b), predecir que el sujeto responderá, o es probable que responda al tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico y seleccionar un tratamiento con el agente de CRHR1 para el sujeto. El método puede incluir además administrar el antagonista de CRHR1 al sujeto.

En algunas realizaciones, la etapa de predicción puede incluir crear un registro que indica que el sujeto responderá, o es probable que responda al tratamiento con un antagonista de CRHR1. El registro puede crearse en un medio legible por ordenador.

10 En algunas realizaciones, el método puede incluir detectar la presencia o ausencia de (a) uno o más de cualquiera de los genotipos de polimorfismos dados a conocer en las tablas 2, 5, 6 ó 7, (b) uno o más genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con los genotipos de polimorfismos dados a conocer en las tablas 2, 5, 6 ó 7, o (c) una combinación de (a) y (b), predecir que el sujeto no responderá, o no es probable que responda a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico y seleccionar un tratamiento con un antagonista que no es de CRHR1 para el sujeto. El método puede incluir además administrar el tratamiento con el antagonista que no es de CRHR1 al sujeto.

15 En algunas realizaciones, el método puede incluir crear un registro que indica que el sujeto no responderá, o no es probable que responda a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico. El registro puede crearse en un medio legible por ordenador.

20 En una realización, el sujeto es un mamífero. Preferiblemente, en todos los aspectos de la invención, el sujeto es humano.

25 En una realización, el sujeto tiene un estado que puede tratarse mediante un tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico, tal como se describe en el presente documento. El estado puede estar caracterizado, provocado o acompañado por sobreactividad o sobreproducción de CRH. El estado puede estar caracterizado, provocado o acompañado por sobreactividad o sobreproducción de ACTH. El estado puede estar caracterizado, provocado o acompañado por sobreactividad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA).

30 En otra realización, el sujeto tiene y/o el tratamiento es un tratamiento de un estado seleccionado del grupo que consiste en síntomas de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, pánico, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos del sueño tales como insomnio, hipersomnia, narcolepsia, hipersomnia idiopática, somnolencia excesiva, falta de estado de alerta, falta de atención, distracción y/o falta de o aversión al movimiento o ejercicio, trastornos del sueño inducidos por estrés, percepción de dolor tal como fibromialgia, trastornos del estado de ánimo tales como síntomas depresivos, incluyendo depresión mayor, depresión de episodio único, depresión recurrente, depresión inducida por malos tratos a menores, trastornos del estado de ánimo asociados con síndrome premenstrual y depresión posparto, distimia, trastornos bipolares, ciclotimia, síndrome de fatiga crónica, cefalea inducida por estrés, trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia nerviosa, estrés hemorrágico, episodios psicóticos inducidos por estrés, trastornos endocrinos que implican sobreproducción de ACTH, sobreactividad de ACTH, por ejemplo, trastornos suprarrenales, incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia suprarrenal congénita (CAH), síndrome del enfermo eutiroideo, síndrome de hormona antidiurética inapropiada (ADH), obesidad, esterilidad, traumatismos craneales, traumatismo de la médula espinal, daño neuronal isquémico (por ejemplo, isquemia cerebral tal como isquemia hipocámpica cerebral), daño neuronal excitotóxico, epilepsia, demencia senil del tipo de Alzheimer, demencia multiinfarto, esclerosis lateral amiotrófica, adicciones y dependencias químicas (por ejemplo, dependencias de alcohol, nicotina, cocaína, heroína, benzodiazepinas u otros fármacos), síntomas de abstinencia de alcohol y drogas, hipertensión, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, osteoporosis, parto prematuro e hipoglucemia, trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide y osteoartritis, dolor, asma, psoriasis y alergias, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colon espástico, íleo posoperatorio, úlcera, diarrea, fiebre inducida por estrés, infecciones por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, enfermedades gastrointestinales, accidente cerebrovascular, disfunciones inmunitarias inducidas por estrés, espasmos musculares, incontinencia urinaria.

50 En una realización específica, el sujeto tiene y/o el tratamiento es un tratamiento de síntomas depresivos, síntomas de ansiedad o tanto síntomas depresivos como síntomas de ansiedad. En otra realización específica, el sujeto tiene y/o el tratamiento es un tratamiento de trastorno depresivo, trastorno de ansiedad o tanto trastorno depresivo como trastorno de ansiedad. En otra realización específica, el sujeto tiene y/o el tratamiento es un tratamiento de un trastorno del sueño.

55 En contraposición con la técnica anterior, la presente invención identifica conjuntos de polimorfismos indicativos de una respuesta clínica en sujetos que necesitan un tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico. Por tanto, en todos los aspectos de la invención, la respuesta al tratamiento al tratamiento con el antagonista de CRHR1 es preferiblemente una respuesta clínica. Generalmente, la respuesta clínica puede ser una prevención, alteración, alivio o remisión completa de un parámetro clínico en cualquiera de los estados anteriores. En particular, la respuesta clínica puede ser una prevención, alteración, alivio o remisión completa de síntomas depresivos y/o

síntomas de ansiedad, o una disminución en los efectos adversos que resultan del tratamiento.

En algunas realizaciones, la respuesta clínica es una prevención, alteración, alivio o remisión completa de síntomas depresivos, tal como se determina usando una escala seleccionada del grupo que consiste en la escala de clasificación de la depresión de Hamilton (HAM-D), el inventario de depresión de Beck (BDI), la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), la escala de depresión geriátrica (GDS) y/o la escala de depresión de autclasificación de Zung (ZSRDS).

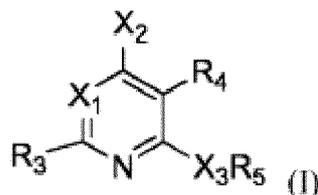
En algunas realizaciones, la respuesta clínica es una prevención, alteración, alivio o remisión completa de síntomas de ansiedad, tal como se determina usando una escala seleccionada del grupo que consiste en escala de clasificación de la ansiedad de Hamilton (HAM-A) y/o la escala de clasificación de la ansiedad de estado-rasgo (STAI).

Cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede incluir además una etapa de prescribir un tratamiento con un antagonista que no es de CRHR1 (cuya elección depende del desenlace de los métodos predictivos descritos en el presente documento) para el sujeto.

En todos los aspectos, la muestra obtenida del sujeto puede comprender cualquier tipo de células que contienen ácidos nucleicos del sujeto, en particular ADN genómico. Específicamente, la muestra puede ser, por ejemplo, una muestra bucal, una muestra de sangre, una muestra de tejido, una muestra de tejido fijada con formalina, incrustada en parafina o un folículo piloso. La muestra obtenida del sujeto puede comprender ácidos nucleicos purificados, tales como ADN genómico purificado.

En cualquiera de los aspectos anteriores, un antagonista de CRHR1 no peptídico puede ser cualquier compuesto que puede unirse directa o indirectamente a un CRHR1 para modular cualquiera de sus actividades biológicas mediadas por receptor, tal como se conoce comúnmente en la técnica. Por ejemplo, antagonistas de CRHR1 se unirán específicamente a CRHR1 con una  $K_D$  de 1  $\mu$ M o menos, preferiblemente con una  $K_D$  de 100 nM o menos y/o inhiben específicamente la unión de CRH a CRHR1 *in vitro* con valores de  $K_i$  de 1  $\mu$ M o menos, preferiblemente con valores de  $K_i$  de 100 nM o menos. Alternativamente o además, un antagonista de CRHR1 también inhibirá la acumulación de AMPc y producción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) *in vitro* y/o atenuará la producción de CRH y ACTH *in vivo*.

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos anteriores, el antagonista de CRHR1 puede ser un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

$X_1$  es  $-CR_6$  o N;

$X_2$  es  $-NR_1R_2$ ,  $-CR_1R_2R_9$ ,  $-C(=CR_2R_{10})R_1$ ,  $-NHCHR_1R_2$ ,  $-OCHR_1R_2$ ,  $-SCHR_1R_2$ ,  $-CHR_2OR_{10}$ ,  $-CHR_2SR_{10}$ ,  $-C(S)R_2$  o  $-C(O)R_2$ ;

$X_3$  es NH, O, S,  $-N(\text{alquil } C_1-C_2)$  o  $-C(R_{11}R_{12})$ , en el que  $R_{11}$  y  $R_{12}$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, trifluorometilo o metilo, o uno de  $R_{11}$  y  $R_{12}$  es ciano y el otro es hidrógeno o metilo, o

$X_3$  es N y  $X_3$  y  $R_4$  forman un anillo de 5 miembros sustituido en  $X_3$  con  $R_5$ ;

$R_1$  es alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes  $R_7$  seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo,  $CF_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , alcoxilo  $C_1-C_4$ ,  $-O-CO-(\text{alquil } C_1-C_4)$ ,  $-O-CO-NH(\text{alquil } C_1-C_4)$ ,  $-O-CO-N(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquil } C_1-C_2)$ ,  $-NH(\text{alquil } C_1-C_4)$ ,  $-N(\text{alquil } C_1-C_2)(\text{alquil } C_1-C_4)$ ,  $-S(\text{alquil } C_1-C_4)$ ,  $-N(\text{alquil } C_1-C_4)CO(\text{alquil } C_1-C_4)$ ,  $-NHCO(\text{alquil } C_1-C_4)$ ,  $-COO(\text{alquil } C_1-C_4)$ ,  $-CONH(\text{alquil } C_1-C_4)$ ,  $-CON(\text{alquil } C_1-C_4)(\text{alquil } C_1-C_2)$ , CN,  $NO_2$ ,  $-SO(\text{alquil } C_1-C_4)$  y  $-SO_2(\text{alquil } C_1-C_4)$ , y en el que dicho alquilo  $C_1-C_6$  y los restos alquilo ( $C_1-C_4$ ) en los grupos  $R_7$  anteriores pueden contener opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono;

$R_2$  es alquilo  $C_1-C_{12}$ , alcoxilalquilo  $C_1-C_{12}$ , arilo o  $-(\text{alquilen } C_1-C_4)\text{arilo}$  en el que dicho arilo es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidilo, imidazolilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, oxadiazolilo o benzoxazolilo;

cicloalquilo de 3 a 8 miembros o  $-(\text{alquilen } C_1-C_6)\text{cicloalquilo}$ , en el que uno o dos de los carbonos de anillo de dicho

cicloalquilo que tienen al menos 4 miembros de anillo y el resto cicloalquilo de dicho -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo que tiene al menos 4 miembros de anillo pueden reemplazarse opcionalmente por un átomo de oxígeno o azufre o por N-R<sub>8</sub> en el que R<sub>8</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

5 y en el que cada uno de los grupos R<sub>2</sub> anteriores puede estar opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de cloro, fluoro y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o con un sustituyente seleccionado de bromo, yodo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil), -O-CO-N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), -S(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CN, NO<sub>2</sub>, -SO(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -SO<sub>2</sub>(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y/o el resto alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de dicho -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) puede contener opcionalmente un doble o triple enlace carbono-carbono;

10 o -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> o -CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>9</sub> pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros saturado que puede contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces carbono-carbono y/o en el que uno o dos de los carbonos de anillo pueden reemplazarse opcionalmente por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre y que puede estar sustituido con al menos un sustituyente;

R<sub>3</sub> es metilo, etilo, flúor, cloro, bromo, yodo, ciano, metoxilo, OCF<sub>3</sub>, metililo, metilsulfonilo, CH<sub>2</sub>OH o CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

15 R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, flúor, cloro, bromo, yodo, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxilo, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, amino, nitro, -NH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub> -NHCONHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>n</sub>(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) en el que n es 0, 1 ó 2, hidroxilo, -CO(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CHO, ciano o -COO(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) en el que dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> puede contener opcionalmente un doble o triple enlace y/o puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), -N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -COO(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, flúor, cloro, ciano y nitro;

20 R<sub>5</sub> es fenilo, naftilo, tienilo, benzotienilo, piridilo, quinolilo, pirazinilo, pirimidilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, o indolilo, en el que cada uno de los grupos R<sub>5</sub> anteriores está sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, iodo, bromo, formilo, ciano, nitro, trifluorometilo, amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOH, -COO(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CO(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>NH(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -S(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y SO<sub>2</sub>(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y en el que los restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de los grupos R<sub>5</sub> anteriores pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos flúor o con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino y acetilo;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, bromo, iodo, ciano, hidroxilo, -O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)O(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

30 R<sub>9</sub> es hidrógeno, hidroxilo, fluoro o metoxilo;

R<sub>10</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Además, los antagonistas de CRHR1 pueden abarcar compuestos de fórmula (I) tal como se definieron anteriormente, en los que X<sub>1</sub> es -CR<sub>6</sub>. Opcionalmente, X<sub>1</sub> es -CR<sub>6</sub>, en el que R<sub>6</sub> es hidrógeno.

35 En una realización adicional, el anillo de 5 a 8 miembros formado por -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> o -CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>9</sub> del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o con un anillo de 4-8 miembros, que puede estar saturado o puede contener de uno a tres dobles enlaces y en el que un átomo de carbono puede reemplazarse por CO o SO<sub>2</sub> y de uno a cuatro átomos de carbono pueden reemplazarse opcionalmente por nitrógeno.

40 En una realización específica, X<sub>2</sub> del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente es -NHCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> o -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>.

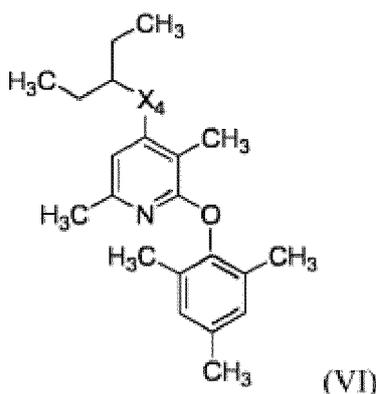
Opcionalmente, en los compuestos de fórmula (I) tal como se definieron anteriormente -NHCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> es -NHCH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NHCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -NHCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, en los que R<sub>1</sub> es etilo y R<sub>2</sub> es oxadiazolilo sustituido con metilo, o -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> es -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>-ciclopropil), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), o -OCHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> es -OCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -OCH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>).

En otra realización, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente son metilo.

En una realización adicional, X<sub>3</sub> del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente es O.

50 En otra realización, R<sub>5</sub> del compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente es fenilo sustituido con desde uno hasta sustituyentes seleccionados independientemente del grupo CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, CF<sub>3</sub>.

En una realización específica de cualquiera de los aspectos anteriores, el antagonista de CRHR1 es un compuesto de fórmula (VI)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

X<sub>4</sub> es O o NH.

5 En algunas realizaciones de los métodos de predicción, o los métodos de detección tal como se describen en el presente documento, el antagonista de CRHR1 es un compuesto de fórmulas I o VI, tal como se definió anteriormente, o una cualquiera de las "fórmulas I-VI" tal como se da a conocer en las páginas 2-6 y 12-48 del documento WO 2013/160317 (A2) (PCT/EP2013/058413) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En realizaciones alternativas de los métodos de predicción, o los métodos de detección tal como se describen en el presente documento, el antagonista de CRHR1 se selecciona del grupo que consiste en GW876008 (emicerfont), GSK-561679 (NBI-77860, verucerfont), GSK586529, BMS-562.086 (pexacerfont), NBI-30775 (R-121919), NBI-34101, CP-316.311, CP-376.395, PF-00572778, NVP-AAG561, Ono-2333MS, E2508, E2009, R317573 (JNJ19567470, CRA5626), R278995 (CRA0450), CRA-1000, CRA-1001, CP154.526, antalarmina, DMP-695, DMP-696, DMP-904, SC-241, BMS-561388, NBI30545, PD-171729, NBI34041, NBI35965, SN003, NBI-27914, *trans*-2-cloro-N-(4-((5-fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-metil)-ciclohexil)-5-(trifluorometil)-benzamida, SSR-125543, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En realizaciones preferidas de los métodos de predicción, o los métodos de detección, tal como se describen en el presente documento, el antagonista de CRHR1 se selecciona del grupo que consiste en BMS-562.086 (pexacerfont), CP-316.311, Ono-2333MS, GW876008 (emicerfont), GSK-561679 (NBI-77860, verucerfont), NBI-30775 (R-121919), DMP-696 y SSR-125543, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En realizaciones preferidas de los métodos de predicción, o los métodos de detección, tal como se describen en el presente documento, el antagonista de CRHR1 es SSR-125543. En una realización del método de tratamiento, el antagonista de CRHR1 no es SSR-125543. En una realización preferida de todos los aspectos, el antagonista de CRHR1 es BMS-562.086 (pexacerfont). En otra realización preferida de todos los aspectos, el antagonista de CRHR1 es CP-316.311. En otra realización preferida de todos los aspectos, el antagonista de CRHR1 es ONO-2333MS. En otra realización preferida de todos los aspectos, el antagonista de CRHR1 es GW876008 (emicerfont). En otra realización preferida de todos los aspectos, el antagonista de CRHR1 es GSK-561679 (verucerfont). En otra realización preferida de todos los aspectos, el antagonista de CRHR1 es NBI-30775 (R121919). En otra realización preferida de todos los aspectos, el antagonista de CRHR1 es DMP-696.

20 En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición que comprende al menos un polinucleótido que puede hibridarse específicamente con ácidos nucleicos que comprenden: (a) al menos un genotipo de polimorfismo seleccionado del grupo que consiste en rs34169260 (A/G), rs796287 (A/C), rs56149945 (A/G), rs6190 (T/C), rs7179092 (T/C), rs7614867 (A/G), rs920640 (T/C), rs7167722 (T/C), rs920638 (T/C), rs7165629 (T/C), rs80049044 (T/A), rs16941058 (A/G), rs112015971 (A/G), rs10894873 (T/C), rs117455294 (T/G), rs1170303 (T/C), rs16940681 (C/G), rs968519 (T/C), rs28381866 (T/C), rs79320848 (T/G), rs114653646 (T/G), rs2589496 (T/C), rs10482650 (A/G), rs17614642 (A/G), rs73200317 (T/C), rs1380146 (T/A), rs735164 (T/C), rs730976 (T/G), rs55934524 (T/G), rs4570614 (A/G), rs4458044 (C/G), rs77850169 (A/G), rs35339359 (A/G), rs34800935 (T/C), rs72945439 (T/C), rs113959523 (A/G), rs116798177 (A/G), rs11247577 (T/G), rs75869266 (T/C), rs74372553 (T/C), rs11691508 (A/G), rs6493965 (A/G), rs4869476 (T/C), rs3730170 (T/C), rs2145288 (A/C), rs2935752 (A/C), rs146512400 (A/G), rs62057097 (T/C), rs115061314 (T/C), rs34113594 (T/G), rs61751173 (A/G), rs74338736 (A/C), rs10851726 (T/C), rs4610906 (T/C), rs59485211 (T/C), rs7060015 (T/G), rs75710780 (T/G), rs6520908 (T/C), rs487011 (T/G), rs1383699 (A/C), rs67516871 (A/G), rs114106519 (T/C), rs7220091 (A/G), rs12489026 (A/G), rs876270 (T/C), rs4968161 (T/C), rs62056907 (A/G), rs2235013 (T/C), rs16878812 (A/G), rs6549407 (A/G), rs28381848 (A/G), rs79723704 (A/C), rs72814052 (A/G), rs10152908 (T/C), rs172769 (A/C), rs78596668 (T/C), rs73307922 (T/C), rs3842 (A/G), rs7210584 (A/C), rs62402121 (T/C), rs55709291 (A/G), rs72747088 (A/G), rs929610 (G/C), rs6766242 (T/C), rs1468552 (G/C), rs78838114 (T/C), rs62489862 (T/C), rs894342 (A/G), rs58882373 (T/C), rs3811939 (A/G), rs6984688 (T/G), rs1018160 (T/C), rs76602912 (A/G), rs80067508 (A/G), rs74888440 (T/C), rs12481583 (T/C), rs66794218 (A/G), rs16946701 (A/G), rs75726724 (A/G), rs67959715 (T/A), rs11871392 (T/G), rs2044070 (A/G), rs77612799 (T/C), rs6743702 (T/C), rs616870 (T/C), rs79590198 (A/G), rs75715199 (A/G), rs13087555 (T/C),

rs4869618 (T/C), rs117397046 (A/G), rs8042817 (A/G), rs2258097 (T/C), rs2260882 (C/G), rs532996 (A/G),  
rs11747040 (T/C), rs10034039 (T/G), rs116909369 (A/G), rs79134986 (A/G), rs117615688 (T/C), rs8032253 (T/C),  
rs12818653 (T/A), rs4587884 (A/C), rs77122853 (T/C), rs117615061 (T/C), rs74682905 (A/G), rs2257468 (T/C),  
5 rs2032582 (T/G), rs2235015 (T/G), rs2729794 (T/C), rs77549514 (A/G), rs74790420 (A/C), rs73129579 (T/C),  
rs12913346 (A/C), rs117560908 (T/C), rs72747091 (A/G), rs2935751 (A/G), rs4331446 (A/G), rs7523266 (T/C),  
rs7648662 (T/C), rs117034065 (A/G), rs4836256 (T/C), rs80238698 (T/C), rs3730173 (T/C), rs11687884 (T/C),  
rs72693005 (T/C), rs2589476 (T/C), rs9813396 (T/C), rs10482667 (A/G), rs72784444 (A/G), rs75074511 (T/C),  
rs7951003 (A/G), rs79584784 (A/G), rs2214102 (T/C), rs28811003 (A/G), rs6100261 (A/T), rs77152456 (A/G),  
rs66624622 (T/G), rs140302965 (A/G), rs11653269 (T/C), rs74405057 (A/G), rs7121 (A/G), rs16977818 (A/C),  
10 rs12490095 (T/C), rs118003903 (A/G), rs62377761 (T/C), P1\_M\_061510\_6\_34\_M  
(-/CACTTACCTTCTTTGTGCCACAGTTTCCCTATCTAAAACACAAGGTTATCAGTTATCAACATCTCTTGGGATTGT  
GAGGACTAAAGTAATGCACATAAAG), rs375115639  
(-/AAATTACCCTGTTAGGTTTCAATGAAACACCTTTTCTCTTGTAAACAACATCTCC  
TCCAAGCTAGAATTTCAAACACAG), rs1002204 (A/C), rs10062367 (A/G), rs10482642 (A/G), rs10482658 (A/G),  
15 rs1053989 (A/C), rs10851628 (T/C), rs10947562 (T/C), rs11069612 (A/G), rs11071351 (T/C), rs11091175 (A/G),  
rs11638450 (T/C), rs11715827 (T/G), rs11745958 (T/C), rs11834041 (A/G), rs1202180 (T/C), rs12054781 (A/G),  
rs12539395 (A/G), rs12720066 (T/G), rs1279754 (A/C), rs12872047 (T/C), rs12876742 (A/C), rs12917505 (A/G),  
rs13066950 (T/G), rs13229143 (C/G), rs1383707 (T/C), rs1441824 (T/C), rs1652311 (A/G), rs17064 (T/A),  
rs17100236 (A/G), rs17149699 (A/G), rs1724386 (A/G), rs17250255 (A/G), rs17327624 (T/G), rs17616338 (A/G),  
20 rs17687796 (A/G), rs17740874 (T/C), rs17763104 (T/C), rs1880748 (T/C), rs1882478 (A/G), rs1944887 (T/C),  
rs2028629 (A/G), rs2143404 (A/G), rs2173530 (T/C), rs220806 (T/C), rs2235047 (A/C), rs2242071 (A/G), rs2257474  
(T/C), rs2295583 (A/T), rs234629 (T/C), rs234630 (A/G), rs2436401 (A/G), rs258750 (T/C), rs2589487 (T/C),  
rs28364018 (T/G), rs28381774 (T/C), rs28381784 (A/G), rs2963155 (A/G), rs3133622 (T/G), rs32897 (T/C), rs33388  
(A/T), rs3730168 (T/C), rs3735833 (T/G), rs3777747 (A/G), rs3786066 (T/C), rs3798346 (T/C), rs3822736 (A/G),  
25 rs389035 (T/C), rs3924144 (A/G), rs4148737 (T/C), rs4148749 (G/C), rs417968 (T/C), rs4458144 (T/C), rs4515335  
(T/C), rs4728699 (A/G), rs4758040 (A/G), rs4812040 (A/G), rs4912650 (T/G), rs4957891 (T/C), rs5906392 (A/G),  
rs6026561 (T/C), rs6026565 (T/A), rs6026567 (A/G), rs6026593 (A/G), rs6092704 (T/G), rs6100260 (A/G),  
rs6128461 (T/C), rs6415328 (T/C), rs6610868 (T/C), rs6686061 (A/C), rs6730350 (T/G), rs6746197 (T/C), rs6963426  
(T/C), rs7121326 (T/C), rs7721799 (A/G), rs7787082 (T/C), rs7799592 (A/C), rs796245 (T/C), rs809482 (A/C),  
30 rs8125112 (T/C), rs919196 (A/G), rs920750 (T/C), rs9332385 (A/G), rs930473 (T/G), rs9324921 (A/C), rs9348979  
(A/G), rs9571939 (A/C) y rs9892359 (T/C), tal como se da a conocer en la tabla 2; (b) al menos un genotipo de  
polimorfismo que está en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a) o  
(c) una combinación de (a) y (b). En una realización, la composición comprende menos de 100.000, menos de  
90.000, menos de 80.000, menos de 70.000, menos de 60.000, menos de 50.000, menos de 40.000, menos de  
35 30.000, menos de 20.000, menos de 15.000, menos de 10.000, menos de 5.000, menos de 4.000, menos de 3.000,  
menos de 2.000, menos de 1.500, menos de 1.000, menos de 750, menos de 500, menos de 200, menos de 100 o  
menos de 50 polinucleótidos diferentes en total. En algunas realizaciones, la composición comprende al menos dos,  
al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al  
menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 15, al menos 20, o al menos 30, o al menos 50, o al menos 100, o al  
40 menos 200, o 274 polinucleótidos que pueden hibridarse específicamente con ácidos nucleicos que comprenden  
cada uno de al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos  
ocho, al menos nueve, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 15, al menos 20, o al menos 30, o al  
menos 50, o al menos 100, o al menos 200, o 274 (a) genotipos de polimorfismos tal como se da a conocer en la  
tabla 2, (b) genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos  
45 de polimorfismos de (a) o (c) una combinación de (a) y (b).

En una realización específica, la divulgación proporciona una composición que contiene al menos dos  
polinucleótidos que pueden hibridarse específicamente con ácidos nucleicos que comprende (a) cada uno de al  
menos dos genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos tal  
como se da a conocer en la tabla 2, (b) cada uno de al menos dos genotipos de polimorfismos que están en  
50 desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a) o (c) una combinación de (a)  
y (b). En otra realización específica, la divulgación proporciona una composición que contiene al menos cuatro  
polinucleótidos que pueden hibridarse específicamente con (a) cada uno de al menos cuatro genotipos de  
polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos tal como se da a conocer en  
la tabla 2, (b) cada uno de al menos cuatro genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con  
55 uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a) o (c) una combinación de (a) y (b). En otra realización  
específica, la divulgación proporciona una composición que contiene al menos ocho polinucleótidos que pueden  
hibridarse específicamente con (a) cada uno de al menos ocho genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo  
que consiste en los genotipos de polimorfismos tal como se da a conocer en la tabla 2, (b) cada uno de al menos  
ocho genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de  
60 polimorfismos de (a) o (c) una combinación de (a) y (b). En otra realización específica, la divulgación proporciona  
una composición que contiene al menos 16 polinucleótidos que pueden hibridarse específicamente con cada uno de  
al menos 16 genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos tal  
como se da a conocer en la tabla 2, (b) cada uno de al menos 16 genotipos de polimorfismos que están en  
desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a) o (c) una combinación de (a)  
65 y (b). En otra realización específica, la divulgación proporciona una composición que contiene al menos 32

5 polinucleótidos que pueden hibridarse específicamente con (a) cada uno de al menos 32 genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos tal como se da a conocer en la tabla 2, (b) cada uno de al menos 32 genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a) o (c) una combinación de (a) y (b). En otra realización específica, la divulgación proporciona una composición que contiene al menos 150 polinucleótidos que pueden hibridarse específicamente con (a) cada uno de al menos 150 genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos tal como se da a conocer en la tabla 2, (b) cada uno de al menos 150 genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a) o (c) una combinación de (a) y (b). En otra realización específica, la divulgación proporciona una composición que contiene 274 polinucleótidos que pueden hibridarse específicamente con cada uno de los 274 genotipos de polimorfismos tal como se da a conocer en la tabla 2.

15 En algunas realizaciones, el al menos un polinucleótido que puede hibridarse específicamente con los genotipos de polimorfismos se selecciona del grupo que consiste en los polinucleótidos dados a conocer como "Sonda de alelo A" en la tabla 2. En particular, la composición puede comprender todos los polinucleótidos dados a conocer como "Sonda de alelo A" en la tabla 2.

En cualquiera de las composiciones descritas anteriormente, el al menos un polinucleótido puede unirse a un soporte sólido. El soporte sólido puede estar en forma de un alineamiento sobre un chip de microalineamientos, una partícula (por ejemplo, una partícula codificada, magnética o magnética y codificada), o cualquier otro soporte sólido descrito en el presente documento.

20 En aún otro aspecto, la divulgación proporciona un kit útil en la determinación de la presencia o ausencia de uno o más genotipos de polimorfismos. El kit puede incluir cualquiera de las composiciones descritas anteriormente y, opcionalmente, instrucciones para detectar uno o más genotipos de polimorfismos. El kit puede incluir también, por ejemplo, uno o más reactivos adicionales para detectar la presencia o ausencia del uno o más genotipos de polimorfismos descritos en el presente documento. Por ejemplo, el kit puede incluir cebadores (por ejemplo, hexámeros al azar o cebadores de oligo(dT)), transcriptasa inversa, una ADN polimerasa (por ejemplo, Taq polimerasa), polinucleótido cinasa de T4, uno o más marcadores detectables (tal como cualquiera descrito en el presente documento), o cualquier otro reactivo descrito en el presente documento.

30 En algunas realizaciones, las composiciones, los kits o alineamientos descritos anteriormente contienen menos de 100.000 polinucleótidos diferentes. En algunas realizaciones, las composiciones, los kits o alineamientos descritos anteriormente contienen menos de 90.000; menos de 80.000; menos de 70.000; menos de 60.000; menos de 50.000; menos de 40.000; menos de 30.000; menos de 20.000; menos de 15.000; menos de 10.000; menos de 5.000; menos de 4.000; menos de 3.000; menos de 2.000; menos de 1.500; menos de 1.000; menos de 750; menos de 500, menos de 200, menos de 100 o menos de 50 polinucleótidos diferentes.

35 En aún otro aspecto, la divulgación proporciona un uso de una composición, un kit o alineamiento tal como se describe en el presente documento para predecir la respuesta al tratamiento de un sujeto a un tratamiento con un antagonista de CRHR1, en el que la composición, el kit o alineamiento se usa para detectar la presencia o ausencia de uno o más genotipos de polimorfismos dentro de una muestra obtenida de un sujeto. En algunas realizaciones, la composición, el kit o alineamiento se usa en un método de predicción de una respuesta al tratamiento de un sujeto a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición, el kit o alineamiento se usa en un método de detección de un genotipo de polimorfismo asociado con una respuesta al tratamiento de un sujeto al tratamiento con un antagonista de CRHR1 tal como se describe en el presente documento.

### Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 muestra una curva de transcurso temporal de la respuesta clínica de pacientes depresivos tal como se mide mediante la escala de HAM-D tras el tratamiento usando placebo, o usando un antagonista de CRHR1 a modo de ejemplo, en el que se predijo que los sujetos analizados respondían positivamente al tratamiento con antagonista de CRHR1 usando el método de predicción. La línea discontinua indica un efecto significativo en respuesta al tratamiento el día 42 (valor de  $p < 0,01$ ).

### Descripción detallada de la invención

#### 50 Definiciones generales

El término "comprender" o "que comprende" tal como se usa en el presente documento ha de interpretarse como "que contiene" o "que incluye" y no excluye generalmente otros elementos o etapas, sino que abarca el término "que consiste en" como realización específica, adicional. Por tanto, un grupo definido como que comprende un determinado número de realizaciones, también ha de interpretarse como una divulgación de un grupo que consiste opcionalmente sólo en estas realizaciones. Cuando se usa un artículo indefinido o uno definido cuando se hace referencia a un nombre singular tal como "un" o "una" o "el/la", incluye una forma plural de ese nombre a menos que se establezca específicamente. A la inversa, cuando se usa la forma plural de un nombre, se refiere también a la forma singular. Por ejemplo, cuando se mencionan genotipos de polimorfismos, esto también ha de entenderse

como un único genotipo de polimorfismo.

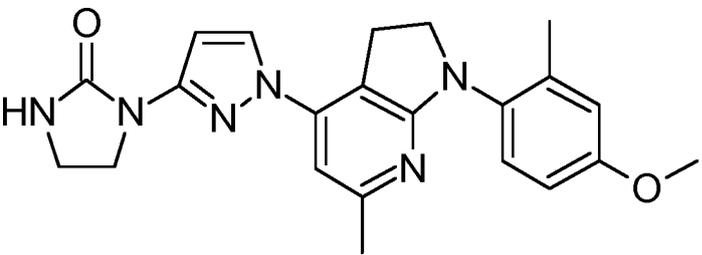
Además, los términos “primero”, “segundo”, “tercero” o “(a)”, “(b)”, “(c)” y similares en la descripción y en las reivindicaciones se usan para distinguir entre elementos y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico. Ha de entenderse que los términos así usados puede ser intercambiables en circunstancias apropiadas y que las realizaciones de la invención descritas en el presente documento pueden funcionar en otras secuencias distintas de las descritas o ilustradas en el presente documento.

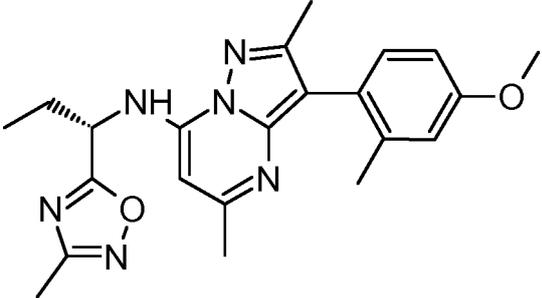
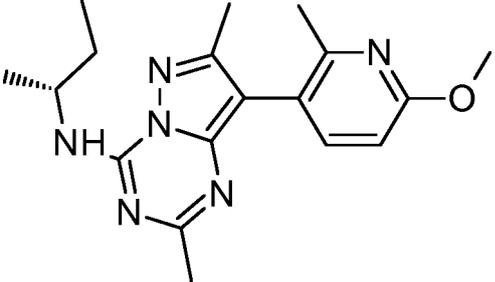
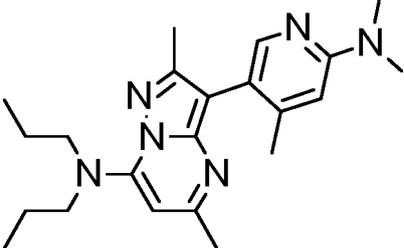
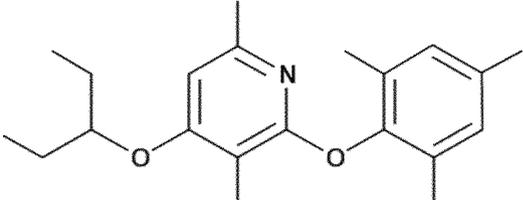
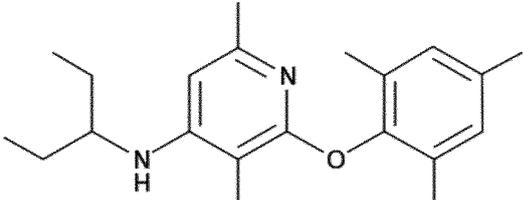
“Hormona liberadora de corticotropina” o “CRH” se usa de manera sinónima con el término “factor liberador de corticotropina” o “CRF” en el presente documento, y se refiere al péptido de 41 aa humano conocido o sus homólogos de mamífero. El término “receptor de hormona liberadora de corticotropina 1” o “CRHR1” se refiere al receptor que se une a CRH y se usa de manera sinónima al término “receptor de factor liberador de corticotropina 1”, o CRF-R1, o CRFR-1 en el presente documento.

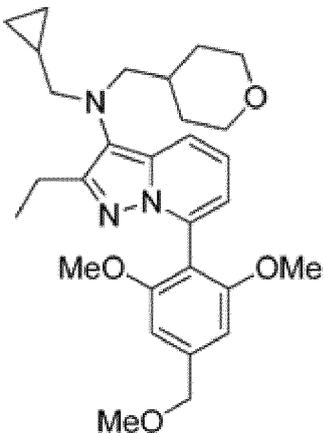
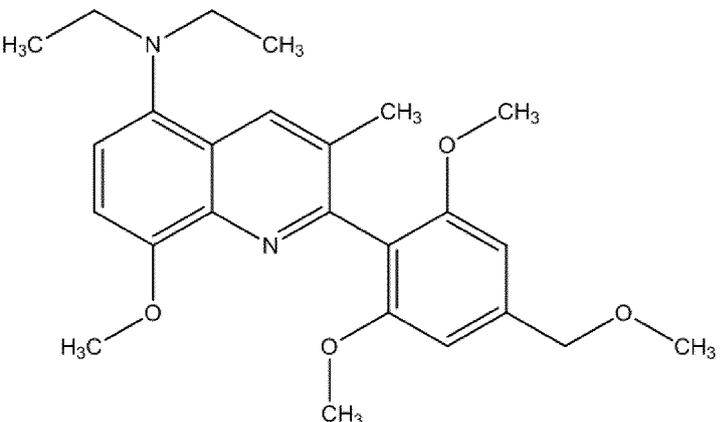
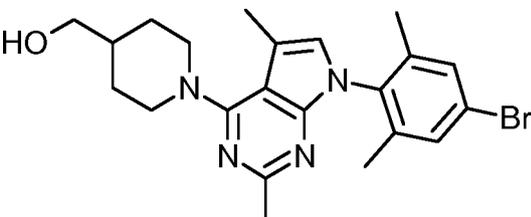
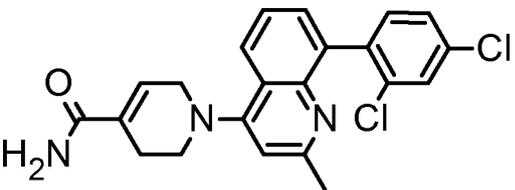
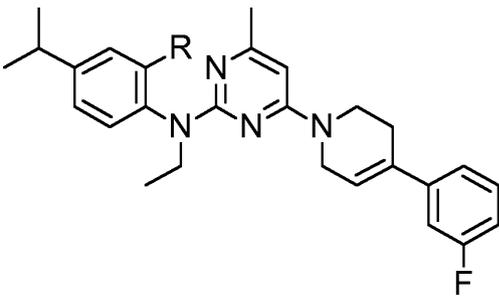
Un “antagonista de CRHR1”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que puede unirse directa o indirectamente a CRHR1 para modular la actividad mediada por el receptor. La actividad mediada por CRHR1 puede ejercerse sobre una diana posterior dentro de la ruta de señalización de CRHR1. Una “diana posterior” puede referirse a una molécula tal como una molécula endógena (por ejemplo péptido, proteína, lípido, ácido nucleico u oligonucleótido), que está regulada por CRHR1 directa o indirectamente, que comprende modulación directa o indirecta de la actividad y/o el nivel de expresión y/o la localización, degradación o estabilidad de la diana posterior. Un antagonista de CRHR1 puede someterse a prueba mediante cualquier prueba *in vitro* o *in vivo* conocida en la técnica que es indicativa de inhibición de CRHR1. Por ejemplo, los antagonistas de CRHR1 se unirán específicamente a CRHR1 con una  $K_D$  de 1  $\mu$ M o menos, preferiblemente con una  $K_D$  de 100 nM o menos y/o específicamente inhiben la unión de CRH a CRHR1 *in vitro* con un valor de  $CI_{50}$  de 1  $\mu$ M o menos, preferiblemente con un valor de  $CI_{50}$  de 100 nM o menos. Alternativamente o además, un antagonista de CRHR1 puede inhibir la acumulación celular de AMPc mediada por CRHR1 y/o atenuar la producción de CRH y ACTH *in vivo*.

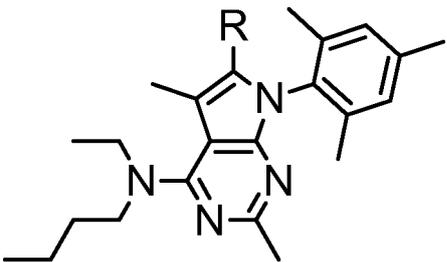
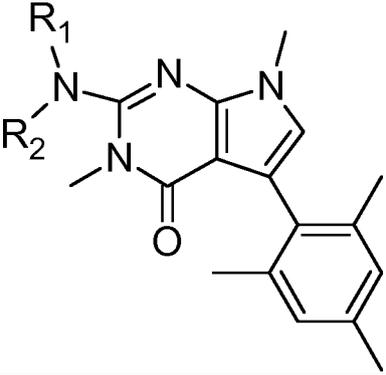
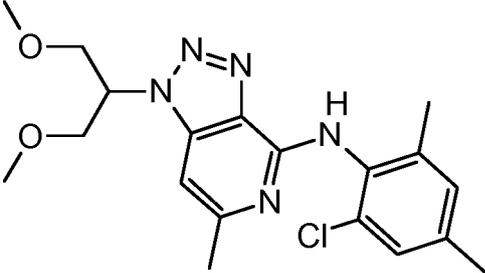
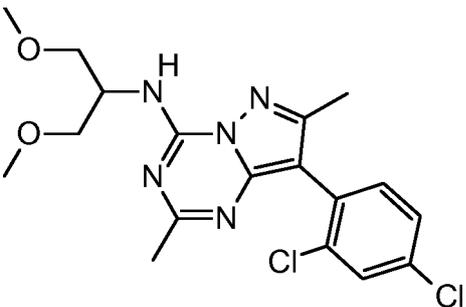
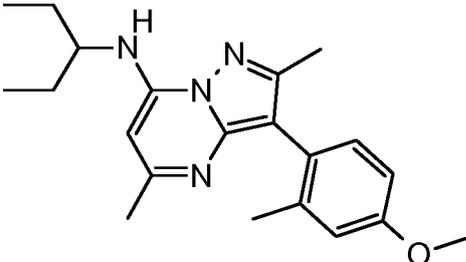
En la bibliografía se conocen bien grupos de antagonistas de CRHR1 y se dan a conocer en la bibliografía de patentes, por ejemplo, en los documentos WO 94/13676, EP 0 773 023, WO 2004/047866, WO 2004/094420, WO 98/03510, WO 97/029109, WO 2006/044958, WO 2001/005776 y WO 95/033750, WO 2009/008552, WO 2010/015655. Grupos de antagonistas de CRHR1 a modo de ejemplo adicionales se revisan y se dan a conocer en la bibliografía científica, por ejemplo, en Williams, Expert Opin Ther Pat. 2013; 23(8):1057-68 (en particular los compuestos 1-48 tal como se dan a conocer allí); Zorilla y Koob, Drug Discovery Today, 2010, 371-383 (en particular la figura 1 y las tablas 1-3 de la misma). Los antagonistas de CRHR1 a modo de ejemplo comprenden, pero no se limitan a, GW876008 (emicerfont), GSK-561679 (NBI-77860, verucerfont), GSK586529, BMS-562.086 (pexacerfont), NBI-30775 (R-121919), NBI-34101, CP-316.311, CP-376.395, PF-00572778, NVP-AAG561, Ono-2333MS, E2508, E2009, R317573 (JNJ19567470, CRA5626), R278995 (CRA0450), CRA-1000, CRA-1001, CP154.526, antalarmina, DMP-695, DMP-696, DMP-904, SC-241, BMS-561388, NBI30545, PD-171729, NBI34041, NBI35965, SN003, NBI-27914, trans-2-cloro-N-(4-((5-fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-metil)-ciclohexil)-5-(trifluorometil)-benzamida, SSR-125543. Ono-2333Ms, NBI-34101, PF-00572778, GSK-561579 y GSK586529 se describen por Zorilla y Koob (Drug Discovery Today, 2010, 371-383) como antagonistas de receptor de factor liberador de corticotropina sometidos a prueba en ensayos clínicos. En la tabla 1 se representan antagonistas de CRHR1a modo de ejemplo.

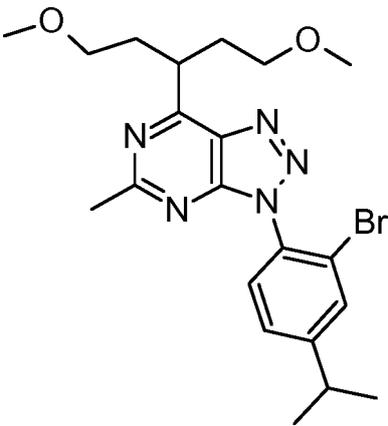
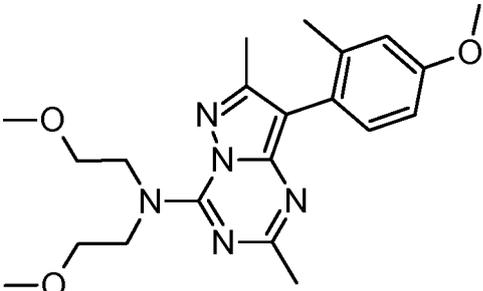
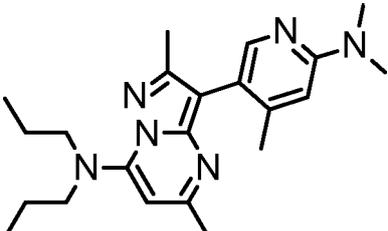
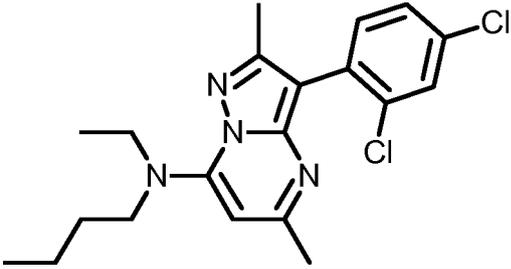
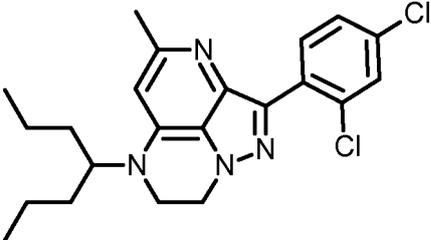
Tabla 1 - Antagonistas de CRHR1 a modo de ejemplo

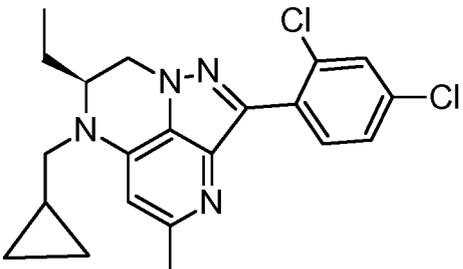
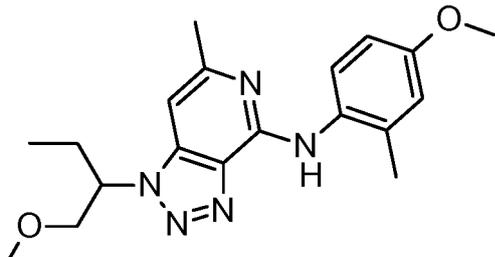
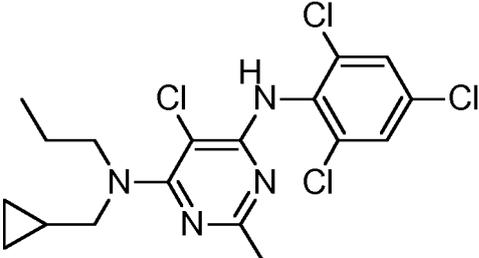
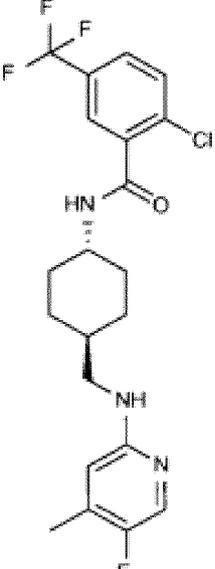
Estructura	Nombre (sinónimo) / referencia
	GW876008 (emicerfont)

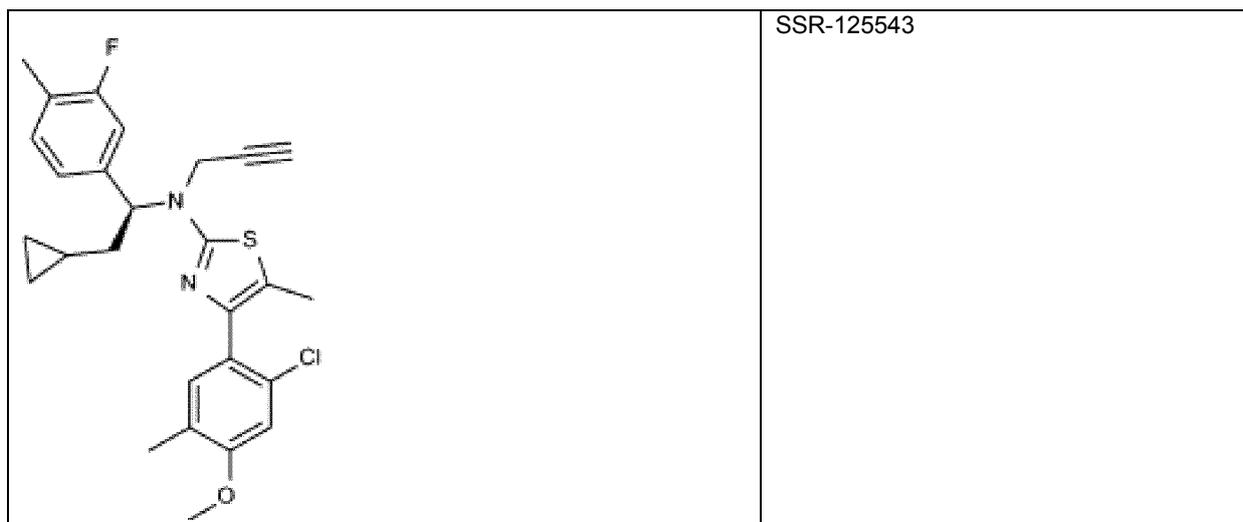
	<p>GSK-561679 (NBI-77860, verucerfont)</p>
	<p>BMS-562,086 (pexacerfont)</p>
	<p>NBI-30775 (R-121919)</p>
	<p>CP-316.311</p>
	<p>CP-376.395</p>

	E2508
	E2009 Terauchi <i>et al.</i> , 244th ACS National Meeting, 19-23 de agosto, 2012, presentación de póster y resumen, 2 págs.
	R317573 (JNJ19567470, CRA5626, TAI-041)
	R278995 (CRA0450)
	CRA-1000 (R = S-CH <sub>3</sub> ) CRA-1001 (R = Br)

	CP154.526 (R = H) Antalarmina (R = CH <sub>3</sub> )
	Compuestos 16a-e K. Aso <i>et al.</i> / <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 21 (2011)2365-2371
	DMP-695
	DMP-696
	DMP-904

	<p>SC-241</p>
	<p>BMS-561388</p>
	<p>NBI30545</p>
	<p>PD-171729</p>
	<p>NBI34041</p>

	NBI35965
	SN003
	NBI-27914
	<p><i>trans</i>-2-cloro-N-(4-((5-fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-metil)-ciclohexil)-5-(trifluorometil)-benzamida</p> <p>Compuesto 46 en Williams Expert Opin Ther Pat, 2013, 23(8):1057-68); documento WO 2010/015655</p>



La mayoría de los antagonistas de CRHR1 no peptídicos pueden describirse mediante un modelo de farmacóforo que comprende un grupo superior lipófilo, un núcleo heterocíclico que contiene un aceptor de enlaces de hidrógeno invariable, que es casi siempre un nitrógeno heterocíclico, y un grupo inferior lipófilo, habitualmente aromático. Los términos “antagonista de CRHR1 de tipo I”, “antagonista de CRHR1 de tipo II”, “antagonista de CRHR1 de tipo II monocíclico”, “antagonista de CRHR1 de tipo II bicíclico”, “antagonista de CRHR1 atípico” o “antagonista de CRHR1 de ciclohexilamida”, tal como se usan en el presente documento, son sinónimos a “antagonista de CRF1 de tipo I”, “antagonista de CRF1 de tipo II”, “antagonista de CRF1 de tipo II monocíclico”, “antagonista de CRF1 de tipo II bicíclico”, “antagonista de CRF1 atípico” o “antagonista de CRF1 de ciclohexilamida”, respectivamente, en referencia a compuestos conocidos y disponibles tal como se define en Williams, Expert Opin Ther Pat. 2013; 23(8):1057-68. En realizaciones específicas, los antagonistas de CRHR1 de tipo I son los compuestos 1-33, los antagonistas de CRHR1 de tipo II monocíclicos son los compuestos 34-36, los antagonistas de CRHR1 de tipo II bicíclicos son los compuestos 37-41, los antagonistas de CRHR1 atípicos son los compuestos 42-45 o los antagonistas de CRHR1 de ciclohexilamida son los compuestos 46-48, respectivamente, tal como se dan a conocer en las figuras 1-11 de Williams, Expert Opin Ther Pat. 2013; 23(8):1057-68. Los “antagonistas de CRHR1 de tipo I” a modo de ejemplo pueden caracterizarse porque el aceptor de enlaces de hidrógeno heterocíclico y el grupo inferior están conectados por un ligador de dos átomos tal como se ejemplifica mediante los antagonistas de CRHR1 R-121919, NBI-30545, CP-154526, DMP-696, pexacerfont (BMS-562086), emicerfont (GW876008) o verucerfont (GSK561679). Los antagonistas de CRHR1 de tipo II pueden caracterizarse por un ligador de un átomo entre el aceptor de enlaces de hidrógeno y el grupo inferior. Cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un antagonista de CRHR1 descrito en el presente documento está abarcado por la presente divulgación.

#### Métodos de predicción de la respuesta al tratamiento al tratamiento con CRHR1

En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para predecir una respuesta al tratamiento de un sujeto (tal como un paciente humano) a un tratamiento con un antagonista de CRHR1, que puede incluir uno o más antagonistas de CRHR1. Por tanto, los métodos de la invención son útiles en la selección de modalidades terapéuticas apropiadas (por ejemplo, un tratamiento con un antagonista de CRHR1 o un tratamiento con un antagonista que no es de CRHR1) para sujetos que padecen estados que pueden tratarse generalmente mediante un antagonista de CRHR1, por ejemplo trastornos psiquiátricos tales como síntomas depresivos o síntomas de ansiedad.

Específicamente, en este aspecto, el método de la invención puede usarse para predecir una respuesta al tratamiento de un sujeto al tratamiento con un antagonista de CRHR1, comprendiendo el método proporcionar una muestra biológica obtenida del sujeto, detectar la presencia o ausencia de uno o más genotipos de polimorfismos en la muestra biológica, en el que el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden : (a) al menos un genotipo de polimorfismo seleccionado del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2, (b) al menos un genotipo de polimorfismo que está en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a); o (c) una combinación de (a) y (b), y predecir la respuesta al tratamiento a partir de la presencia o ausencia del uno o más genotipos de polimorfismos de (a), (b) o (c).

Un “sujeto”, tal como se usa en el presente documento, puede ser generalmente cualquier mamífero, en el que uno o más genotipos de polimorfismos tal como se da a conocer en la tabla 2 o genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de la tabla 2 se conservan o son homólogos. En particular, el término “sujeto” incluye un sujeto humano, y cualquier organismo modelo tal como ratones, ratas, gatos, perros, simios, ganado. Preferiblemente, el sujeto es un sujeto humano.

Un "tratamiento con un antagonista de CRHR1", tal como se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento de un estado en el sujeto que puede tratarse mediante administración de un antagonista de CRHR1, tal como se hizo plausible en el presente documento o en la técnica anterior. "Estados que pueden tratarse con un antagonista de CRHR1", tal como se usa en el presente documento, son estados que pueden tratarse generalmente mediante la administración de un antagonista de CRHR1 y/o están caracterizados, provocados o acompañados comúnmente por sobreactividad de CRH, por sobreactividad de ACTH y/o por sobreactividad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA).

El término "sobreactividad de CRH" se usa en el presente documento de manera sinónima con los términos "sobreactividad del sistema de CRH", "hiperactividad de CRH", "hiperactivación de CRH" o "hiperactivación de CRH central". Una indicación de la sobreactividad de CRH puede ser un aumento en la actividad o concentración de CRH o de una o varias moléculas posteriores del receptor CRHR1, que están activadas o cuya concentración aumenta basándose en la activación del receptor CRHR1 tras la unión de CRH, por ejemplo, pero sin limitarse a, ACTH. Una indicación adicional de la sobreactividad de CRH puede ser una disminución en la actividad o concentración de una o varias moléculas posteriores del receptor CRHR1, que están inactivadas o cuya concentración disminuye como resultado de la activación del receptor CRHR1 tras la unión de CRH. Por ejemplo, las concentraciones o actividades de adrenocorticotropina (ACTH) y/o cortisol pueden usarse para determinar un valor indicativo de la sobreactividad de CRH. La sobreactividad de CRH en cada paciente puede determinarse mediante una prueba de CRH tal como se describe en Holsboer *et al.*, N Engl J Med. 1984; 311(17):1127, o mediante una prueba de estimulación de CRH/supresión de dexametasona combinadas (prueba de dex/CRH) tal como se describe en Heuser *et al.*, J Psychiatr Res 1994, 28(4):341-56.

En particular, los estados que pueden tratarse usando un antagonista de CRHR1 en un sujeto comprenden, pero no se limitan a, trastornos del comportamiento, trastornos neuropsiquiátricos, trastornos del estado de ánimo, trastornos neurológicos, trastornos neurodegenerativos, trastornos endocrinos, trastornos inmunitarios inducidos por estrés o inflamatorios, enfermedades metabólicas o enfermedades cardiovasculares relacionadas con CRH. Específicamente, tales estados comprenden síntomas de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, pánico, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos del sueño tales como insomnio, hipersomnia, narcolepsia, hipersomnia idiopática, somnolencia excesiva, falta de estado de alerta, falta de atención, distracción y/o falta de o aversión al movimiento o ejercicio, trastornos del sueño inducidos por estrés, percepción de dolor tal como fibromialgia, trastornos del estado de ánimo tales como síntomas depresivos, incluyendo depresión mayor, depresión de episodio único, depresión recurrente, depresión inducida por malos tratos a menores, trastornos del estado de ánimo asociados con síndrome premenstrual y depresión posparto, distimia, trastornos bipolares, ciclotimia, síndrome de fatiga crónica, cefalea inducida por estrés, trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia nerviosa, estrés hemorrágico, episodios psicóticos inducidos por estrés, trastornos endocrinos que implican sobreproducción de ACTH, sobreactividad de ACTH, por ejemplo, trastornos suprarrenales, incluyendo, pero sin limitarse a hiperplasia suprarrenal congénita (CAH), síndrome del enfermo eutiroideo, síndrome de hormona antidiurética inapropiada (ADH), obesidad, esterilidad, traumatismos craneales, traumatismo de la médula espinal, daño neuronal isquémico (por ejemplo, isquemia cerebral tal como isquemia hipocámpica cerebral), daño neuronal excitotóxico, epilepsia, demencia senil del tipo de Alzheimer, demencia multiinfarto, esclerosis lateral amiotrófica, adicciones y dependencias químicas (por ejemplo, dependencias de alcohol, nicotina, cocaína, heroína, benzodiazepinas, u otros fármacos), síntomas de abstinencia de alcohol y drogas, hipertensión, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, osteoporosis, parto prematuro e hipoglucemia, trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide y osteoartritis, dolor, asma, psoriasis y alergias, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colon espástico, ileo posoperatorio, úlcera, diarrea, fiebre inducida por estrés, infecciones por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, enfermedades gastrointestinales, accidente cerebrovascular, disfunciones inmunitarias inducidas por estrés, espasmos musculares, incontinencia urinaria. En una realización específica, el sujeto tiene y/o el tratamiento es un tratamiento de síntomas depresivos, síntomas de ansiedad o tanto síntomas depresivos como síntomas de ansiedad. Los síntomas depresivos y/o de ansiedad pueden ser síntomas de un trastorno depresivo, un trastorno de ansiedad o tanto un trastorno depresivo como trastorno de ansiedad. En otra realización específica, el sujeto tiene y/o el tratamiento es un tratamiento de un trastorno del sueño.

Una "respuesta al tratamiento", tal como se usa en el presente documento, generalmente se refiere a cualquier respuesta medible específica para el tratamiento con uno o más antagonistas de CRHR1 y/o el estado que está tratándose, durante y/o poco después del tratamiento en comparación con antes de dicho tratamiento. En general, la respuesta al tratamiento puede ser una respuesta biológica o una respuesta clínica. Una respuesta biológica incluiría, por ejemplo, cualquier alteración en la sobreactividad de CRH, tal como se definió anteriormente.

Preferiblemente, según la invención, la respuesta al tratamiento es una respuesta al tratamiento clínico. Una "respuesta al tratamiento clínico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una prevención, alteración, alivio o remisión completa, tal como se mide por la alteración en la gravedad y/o la frecuencia de la recaída de síntomas individuales y/o el cambio medio en un marcador de diagnóstico o escala de cualquier tipo comúnmente usada para evaluar las respuestas clínicas en los estados descritos en el presente documento, véase, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine, 18ª ed. / editores Longo *et al.*, McGraw-Hill Publ. Comp, NY, EE. UU. (2011). Una respuesta al tratamiento clínico también puede incluir una alteración, un aumento o una disminución de los efectos adversos que resultan del tratamiento con un antagonista de CRHR1. La predicción de una respuesta

clínica, o la falta de la misma, se distingue expresamente de la predicción de respuestas meramente biológicas, ya que una respuesta clínica debe considerarse como una variable objetivo directamente vinculada con el éxito o fracaso del tratamiento, respectivamente. Por tanto, aunque las respuestas biológicas también pueden predecirse mediante los métodos descritos en el presente documento, los métodos de la invención son particularmente adecuados para predecir una respuesta clínica, tal como se definió anteriormente.

En realizaciones preferidas, la respuesta clínica puede ser una prevención, alteración, alivio o remisión completa de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad. En realizaciones preferidas, la respuesta clínica puede ser una prevención, alteración, alivio o remisión completa de un trastorno del sueño. Los síntomas depresivos comprenden, pero no se limitan a, bajo estado del ánimo, baja autoestima, pérdida de interés o placer, psicosis, mala concentración y memoria, aislamiento social, agitación/retraso psicomotor, pensamientos de muerte o suicidio, cambio de peso significativo (pérdida/aumento), fatiga y sensación de inutilidad. Los síntomas depresivos pueden durar de semanas a toda la vida con episodios depresivos recurrentes periódicos. Para el diagnóstico del modo de depresión (por ejemplo depresión moderada o grave), puede usarse la escala de clasificación de la depresión de Hamilton (HAM-D) (Hamilton, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960). Además o alternativamente, el modo de depresión puede clasificarse también mediante escalas alternativas como el inventario de depresión de Beck (BDI), la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), la escala de depresión geriátrica (GDS) y/o la escala de depresión de autclasificación de Zung (ZSRDS). Por tanto, en algunas realizaciones, la respuesta clínica es una prevención, alteración, alivio o remisión completa de síntomas depresivos tal como se determina usando una escala seleccionada del grupo que consiste en HAM-D, BDI, MADRS, GDS, ZSRDS.

Los síntomas de ansiedad comprenden, pero no se limitan a, trastornos de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, fobias y trastorno de estrés postraumático, comportamiento de evitación que puede conducir a aislamiento social, dolencias físicas como taquicardia, mareo y sudoración, aprehensión mental, estrés y/o tensiones. La gravedad de los síntomas de ansiedad oscila entre nerviosismo e incomodidad y pánico y terror en sujetos. Los síntomas de ansiedad pueden persistir varios días, semanas, o incluso meses y años, si no se tratan adecuadamente. La gravedad de los síntomas de ansiedad puede medirse mediante la escala de clasificación de la ansiedad de Hamilton (HAM-A) y/o la escala de clasificación de la ansiedad de estado-rasgo (STAI). Por tanto, en algunas realizaciones, la respuesta clínica es una prevención, alteración, alivio o remisión completa de síntomas de ansiedad tal como se determina usando una escala seleccionada del grupo que consiste en HAM-A y STAI. Los trastornos del sueño comprenden, pero no se limitan a, insomnio, hipersomnia, narcolepsia, hipersomnia idiopática, somnolencia excesiva, falta de estado de alerta, falta de atención, distracción y/o falta de o aversión al movimiento o ejercicio, trastornos del sueño inducidos por estrés.

“Alteración”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier cambio en una respuesta clínica tal como se definió anteriormente. “Alivio”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier mejora en una respuesta clínica, incluyendo mejora parcial de uno o más síntomas, desaparición temporal de uno o más síntomas, en el que no se excluye la recaída, así como la remisión completa de uno o más síntomas. “Remisión completa” se refiere a la desaparición de todas las manifestaciones y síntomas de una enfermedad que va a tratarse, tal como se describe en este documento.

La presente divulgación identifica conjuntos de genotipos de polimorfismos que son predictivos para la respuesta al tratamiento de un sujeto al tratamiento con un antagonista de CRHR1. Por lo tanto, la presencia de uno o más de estos genotipos de polimorfismos puede usarse para predecir la probabilidad de responder o no responder al tratamiento con un antagonista de CRHR1 en un sujeto.

El término “polimorfismo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una variación secuencial de un alelo genómico en el mismo locus dentro de una población de sujetos y que tiene una cierta frecuencia en la población, incluyendo delecciones/inserciones (designadas “[-/+]” en el presente documento), mutaciones puntuales y translocaciones. El término “polimorfismo”, tal como se usa en el presente documento, en particular incluye, pero no se limita a, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Por ejemplo, tal como se usa en el presente documento, el término “polimorfismo” también puede incluir delecciones polimórficas, o inserciones, respectivamente, de más de un nucleótido. El término “polimorfismo de un solo nucleótido” o “SNP” lo entiende bien el experto y se refiere a una mutación puntual de un alelo genómico en el mismo locus dentro de una población de sujetos y que tiene una cierta frecuencia en una población. El término “genotipo”, tal como se usa en el presente documento, abarca uno o ambos alelos genómicos en el mismo locus de un sujeto. El término “genotipo de polimorfismo” o “genotipo de SNP”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la presencia de un polimorfismo o SNP dentro del genotipo de un sujeto, o bien en uno o bien en ambos alelos genómicos en el mismo locus. El alelo que está presente en la mayoría de la población también se denomina en el presente documento alelo silvestre o alelo principal. Tal como se usa en el presente documento, este estado se define como la “ausencia de uno o más genotipos de polimorfismos”. El nucleótido que está presente en la minoría de la población también se denomina en el presente documento variación, mutación puntual, nucleótido mutado o alelo menor. Tal como se usa en el presente documento, este estado se define como “presencia de uno o más genotipos de polimorfismos”. Por ejemplo, P\_ID 1 tal como se identifica en la tabla 2 a continuación, (rs34169260, SUP, [A/G]) presenta una variación con respecto al nucleótido G en lugar del nucleótido A silvestre. Normalmente, un genotipo de polimorfismo o SNP se produce en un determinado porcentaje de una población, por ejemplo en al menos el 5% o al menos el 10% de una población. En otras palabras, la frecuencia de alelos menores (MAF) es igual o superior a aproximadamente 0,05 o aproximadamente 0,10 (MAF >

0,05 o MAF > 0,10).

Teóricamente, un alelo silvestre podría mutarse a tres nucleótidos alternativos. Sin embargo, una mutación a un primer nucleótido dentro de las células de la línea germinal de un individuo que persiste dentro de una población se produce muy raramente. La posibilidad de que el mismo nucleótido se mute a otro nucleótido y que persista nuevamente dentro de una población es prácticamente inexistente y, por tanto, puede despreciarse. Por tanto, tal como se usa en el presente documento, una determinada posición de nucleótido en el genoma de un individuo sólo puede tener los dos estados anteriores, concretamente, el estado silvestre (ausencia de un genotipo de polimorfismo de ambos alelos de un solo sujeto) y el estado mutado (presencia de un genotipo de polimorfismo en uno o ambos alelos de un solo sujeto). La presencia de un genotipo de polimorfismo en ambos alelos puede tener un valor predictivo más alto que la presencia de un genotipo de polimorfismo en un solo alelo, comprendiendo el otro alelo un genotipo silvestre. La presencia o ausencia de un genotipo de polimorfismo en uno o dos alelos puede asociarse con un algoritmo para predecir la respuesta al tratamiento a los antagonistas de CRHR1 tal como se describe en el presente documento.

Los conjuntos de genotipos de polimorfismos útiles en los métodos para predecir una respuesta al tratamiento se dan a conocer en la tabla 2. La tabla 2 proporciona un identificador numerado consecutivamente (P\_ID) para referencia interna, un identificador rs (rs\_ID), tal como se conoce comúnmente en las bases de datos de polimorfismos tales como dbSNP del NCBI, el polimorfismo (P, indicado en negrita y definido como [silvestre/variación]), la designación de la hebra (Str, véase, por ejemplo, Illumina Inc. "TOP/BOT" Strand and "A/B" Alelo - A guide to Illumina's method for determining Strand and Alelo for the GoldenGate® and Infinium™ Assays", Technical Note, © 2006; [http://www.illumina.com/documents/products/technotes/technote\\_topbot.pdf](http://www.illumina.com/documents/products/technotes/technote_topbot.pdf)), secuencias de sondas específicas para el alelo respectivo en seres humanos (Sonda de alelo A, véanse también las SEQ ID NO: 275-548), un identificador cromosómico humano (Cr) y una referencia a la secuencia de la secuencia genómica flanqueante en seres humanos (TopGenomicSequence), tal como se describe en las SEQ ID NO: 1-274. Un experto en la técnica puede derivar la posición exacta y la secuencia del genotipo del polimorfismo a partir de la nomenclatura rs identificada en la Tabla 2 a partir de entradas adecuadas de bases de datos y sistemas de información asociados, por ejemplo, la base de datos de polimorfismos de un solo nucleótido del NCBI (dbSNP; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>), incluso cuando la nomenclatura, o los elementos de la secuencia circundante experimentaron alteraciones a lo largo del tiempo.

Tabla 2 - Genotipos de polimorfismos tal como se usan en el presente documento

P_ID	rs_ID	Str	P	Sonda de alelo A	Cr	TopGenomic Sequence
1	rs34169260	SUP	<b>[A/G]</b>	AGGACTCTATGGCTTCCTTCATGTCATCGTCCA CTCTGCCAAGGGATTTA	17	SEQ ID NO: 1
2	rs796287	SUP	<b>[A/C]</b>	ACGACAGAGATGAATTGAGGGGACAAATGTCAG AGCTCACAGACGACTGT	2	SEQ ID NO: 2
3	rs56149945	SUP	<b>[A/G]</b>	TCAGAAGCCTATTTTTTAATGTCATTCCACCAAT TCCCGTTGGTTCGAAA	5	SEQ ID NO: 3
4	rs6190	INF	<b>[T/C]</b>	TCACAGTAGCTCCTCCTCTTAGGGTTTTATAGA AGTCCATCACATCTCCC	5	SEQ ID NO: 4
5	rs7179092	INF	<b>[T/C]</b>	TTGCATTCTCTCCTAGCACTCCAGTAAATAAAC TATAGTCCTGGTCAAGT	15	SEQ ID NO: 5
6	rs7614867	SUP	<b>[A/G]</b>	ATTCCCAATATTCGTATATGTATTTATAAATTA CATAATGGGCAGGGTGC	3	SEQ ID NO: 6
7	rs920640	INF	<b>[T/C]</b>	AGTGCTTTTTGAGAGGTATGAACTTACTCCATA CTACTTACATCTGCTAA	15	SEQ ID NO: 7
8	rs7167722	INF	<b>[T/C]</b>	TGACTTCTAATTACAGGC AAAATCAACCTTAAT AAGAACAGGCGTTACTA	15	SEQ ID NO: 8
9	rs920638	INF	<b>[T/C]</b>	TACTATTCTGTTTATAAGGTACACTTCTTTTTTA GGGCACACTACCTTGGG	15	SEQ ID NO: 9
10	rs7165629	INF	<b>[T/C]</b>	AGGTGGGATAAACAGAAGCAGCATAACGTGTCT TGATGTGTGCTGTTTAG	15	SEQ ID NO: 10
11	rs80049044	INF	<b>[T/A]</b>	TTGTCATGCAGCAGGTTAACTATGCTTTCTGGA GAAGGTGTCAGCCAACT	4	SEQ ID NO: 11

ES 2 724 100 T3

12	rs16941058	SUP	[A/G]	CCCTCCAGCTGAATGATTTTTGTCTGTGCCTGG CCCAGTCCCCTGAGTCCA	17	SEQ ID NO: 12
13	rs112015971	SUP	[A/G]	GTGAAAATGCATTTTTCCCCCTATTCCTTCTGGA AAGCAACATTAGGGTCC	20	SEQ ID NO: 13
14	rs10894873	INF	[T/C]	TGCTCACCACAGTCCATATCCCTTAAAGGGAC ACCCTAGTGATTACTGA	11	SEQ ID NO: 14
15	rs117455294	INF	[T/G]	CAGTCCCGCCTGCTTGGATCTGACGAGCGTGCC GATTTCGGTCCGAAAATC	20	SEQ ID NO: 15
16	rs1170303	INF	[T/C]	AGAGCACTAACTCTGGAGAGTAAGGATCTGAGT GTAAGTCACCGCTGTGT	4	SEQ ID NO: 16
17	rs16940681	SUP	[C/G]	AAGCAGTCCACAGCAGTCTGAGCTGGCAGGTCA TGGAGCAGCCCCCAAAC	17	SEQ ID NO: 17
18	rs968519	INF	[T/C]	GTAAAGAACAGGGGGAGATAATGATCAGTAAAA TCACAGCAGGGTGAGGG	20	SEQ ID NO: 18
19	rs28381866	INF	[T/C]	TATTTAGGTAGTTGACCACTTCAGCATTCTAGG TACAATAACGTTAGCCC	7	SEQ ID NO: 19
20	rs79320848	INF	[T/G]	AGAACAAAGCCAGGACAAGGTACAAGGTGACCC CAGCAAATTTCCCTTTTC	20	SEQ ID NO: 20
21	rs114653646	INF	[T/G]	TGCTAGAAGCTTATCAACTGCATTAATCTTTTT AAAAACACTTTTAGTTT	7	SEQ ID NO: 21
22	rs2589496	INF	[T/C]	TCTCACCTTCTCCAGGTGCACGGTAGGTGCTGT GTAAATTAACGACTTCA	17	SEQ ID NO: 22
23	rs10482650	SUP	[A/G]	GCCTCCTGCTAGACAATTAGCTTTATCCATGAG TTACCAAAGAGGGAGCC	5	SEQ ID NO: 23
24	rs17614642	SUP	[A/G]	ACCAAAATCTATAACAATAAGGAACTGTGGTT GTTTGCTGCAAATAACT	6	SEQ ID NO: 24
25	rs73200317	INF	[T/C]	TCAAGAGTTGGGAATGATGAGGGCATGACTGT GACTGGCACACAGAATG	7	SEQ ID NO: 25
26	rs1380146	INF	[T/A]	AGTGCCTACTATGTGCTAGTCCCTAGTGACATG AGAGTGAGGAAGGCAGT	12	SEQ ID NO: 26
27	rs735164	INF	[T/C]	CCTTATTTCAAGGTCGGGTCAAGGTGGTCAAA AGAAGTGTTTTGCTCTC	16	SEQ ID NO: 27
28	rs730976	INF	[T/G]	AAGGGTATTTATACCTTTGCTTTCCGCTCAA CCATTGGAACCTGGGAC	5	SEQ ID NO: 28
29	rs55934524	INF	[T/G]	AGCCTCTCTGGGTCTTTGGGGAGCATGAGGATC CTGCAGAAAGCAGAGTG	17	SEQ ID NO: 29
30	rs4570614	SUP	[A/G]	ATGCTCTCTGAACACTATGACCTCTGATTATTT ATCAACCTCCAAGAGCT	11	SEQ ID NO: 30
31	rs4458044	SUP	[C/G]	CCCCTCTTCTGTGAGAGCCAAACAGAGCCCTTC CTGAGTCCCATCCATTC	17	SEQ ID NO: 31
32	rs77850169	SUP	[A/G]	TCTGGGTCCTTTTTATTGCTCTACAAAGAATCC TTTCTTCCCTCCAGGCC	17	SEQ ID NO: 32
33	rs35339359	SUP	[A/G]	CATCAATGCCACGCTACACGAGGCATACTAGA CAGTCGCTGCCTAAGCC	17	SEQ ID NO: 33
34	rs34800935	INF	[T/C]	TCAAGAGTAACAGTATGCCCTGCATTAACAGGG ATAATATATAAGAAAAA	7	SEQ ID NO: 34
35	rs72945439	INF	[T/C]	GAATTTATTACTCCTGGGAGGATTCTGCTCACC ACTGGCAACTATGACCA	2	SEQ ID NO: 35

ES 2 724 100 T3

36	rs113959523	SUP	[A/G]	CATCATGATGTAATGTAGTCATATAGACTAGGACACTTAGATTAGCCCCC	20	SEQ ID NO: 36
37	rs116798177	SUP	[A/G]	GGTTTTAGTATTGCAATGTGGAATCCAAAACGT TTATCAATGAACTTTTG	5	SEQ ID NO: 37
38	rs11247577	INF	[T/G]	TGGGTGAGGGAACCGTTAGTGCCATCCTGAGGC CCCGTGTGAGGAAATAT	17	SEQ ID NO: 38
39	rs75869266	INF	[T/C]	ACTGAACTCCCCATCACAAATCTGTATGCTTTA TTAGAAAGTAAACTCT	15	SEQ ID NO: 39
40	rs74372553	INF	[T/C]	AGTAAACAGACGACGGGATCCCCAGACGCTGC ACATCAGCACCAGGAGC	17	SEQ ID NO: 40
41	rs11691508	SUP	[A/G]	CACACTAATATTCAAACATCCTTGACCTCATCT CATATAAATAAATCCAA	2	SEQ ID NO: 41
42	rs6493965	SUP	[A/G]	CCAAGATTCTGGATGTCTTTAAGGTAACAAGTG TCCATGTTGTTCTTGA	15	SEQ ID NO: 42
43	rs4869476	INF	[T/C]	GAAGCGAAAATAGCTATGCACCAAATCTCTGCA GGCATTTCATTGAGTAC	5	SEQ ID NO: 43
44	rs3730170	INF	[T/C]	TGAATGACAGTGTGTTGATTAGTTCAAGCTCT TGCCTTTCTCTAAACTT	20	SEQ ID NO: 44
45	rs2145288	SUP	[A/C]	GATCTTAGCCAAGGCAGGAAAGCACACGATCAG GTAACCTCCAGATTAC	20	SEQ ID NO: 45
46	rs2935752	SUP	[A/C]	TTACTCGCATTAACTCTTTCAATTTACAACAA ATCTAAGAAAAATGCAA	8	SEQ ID NO: 46
47	rs146512400	SUP	[A/G]	AGTCTAAACACTATCATCTCCTCCTGGATTAC TGCAACAGACTCCTTCT	7	SEQ ID NO: 47
48	rs62057097	INF	[T/C]	TCTGCCCTAAATATTCCTGTTCGGTGGGGTTT GGCGGTCCAGCAGCCCT	17	SEQ ID NO: 48
49	rs115061314	INF	[T/C]	CCATGCGTGTGGAAGTATTTCTCTTGTCTCC TGCTTTTAGAAAGCCAT	6	SEQ ID NO: 49
50	rs34113594	INF	[T/G]	CTTCTGACCCTCGCCGTCTAGAACCAACGGCC CCTCGGTGTCTGGTCT	17	SEQ ID NO: 50
51	rs61751173	SUP	[A/G]	AAAGCTCTAATACCACCTAAAACCATTTCTGTT CTCTACCTCTGTCATTA	5	SEQ ID NO: 51
52	rs74338736	SUP	[A/C]	ACAGGTTCTATATCTTTAGATGGTAAATAAAA ATTCTTGCTGAATTTG	20	SEQ ID NO: 52
53	rs10851726	INF	[T/C]	AATGTGAGTAGATTCCAACCTTTATCCATTCCA TTCACATTTACCTTCTC	15	SEQ ID NO: 53
54	rs4610906	INF	[T/C]	TTGTTTAAAGCTGCTGCAGGTATACTCTTTGGA GGCTAATAATAAGAAC	X	SEQ ID NO: 54
55	rs59485211	INF	[T/C]	TGGAGTAGTCTTCTTCTAGCCCTTGATGACCT CTCTTACTTCACCCATA	X	SEQ ID NO: 55
56	rs7060015	INF	[T/G]	CTTCCACCTGCTGCACTCCAATATAGCCACTAT GTTCCGGCTATATATATA	X	SEQ ID NO: 56
57	rs75710780	INF	[T/G]	TAGAGAGTAATGTGGTGGGTGTGCTGTGTCAGA AAGGCTTCACTAGCAGT	6	SEQ ID NO: 57
58	rs6520908	INF	[T/C]	CTAATTTGATCAATGAATCACTGCTAGCATGTG AATGTCCATAATGGATA	X	SEQ ID NO: 58
59	rs487011	INF	[T/G]	TTATTAGAGGTAACATAGAGATAAGCCCCTAA TAAATAGTAGCTGGAG	X	SEQ ID NO: 59

ES 2 724 100 T3

60	rs1383699	SUP	[A/C]	AGTGTTAATTCTCTAAGAGGAAAAATGTCATTTCTCCAAAAACAAAACCTTTA	4	SEQ ID NO: 60
61	rs67516871	SUP	[A/G]	GTAACAAGGTTACCTCCAGAAAAAAGGCTATTTGCTGAACAGAGGCTTTTC	X	SEQ ID NO: 61
62	rs114106519	INF	[T/C]	AAGAGAGAAAAATATTTTTAAAGTGAAAAGGAACAAAACCTATTCTATACGA	7	SEQ ID NO: 62
63	rs7220091	SUP	[A/G]	GGCTCACACCGAGATCAATCCATGATGACAGCACTTCATGGCCCCGTCTCA	17	SEQ ID NO: 63
64	rs12489026	SUP	[A/G]	GATAATCTAATTCATCTAACTTGCTTTACAAATGAGGAACTGATAATCC	3	SEQ ID NO: 64
65	rs876270	INF	[T/C]	GTGGACCCTTTGAGTGGTTACAGACGGGCCTCAGGATTGGTGTTATTTAA	12	SEQ ID NO: 65
66	rs4968161	INF	[T/C]	AACAGGGGCCACTGTCTGTTTCCCATGGTATCTATAGGGCCTGGTGGACA	17	SEQ ID NO: 66
67	rs62056907	SUP	[A/G]	AGGGGTCAAGATACAAGGAGTCACCAAAGAATGCAGAAGAGACAAGTTCA	17	SEQ ID NO: 67
68	rs2235013	INF	[T/C]	CCTTTTCTAAGACCAATATTAACAAGAATTAGTAGTAGAATGTTCTTATG	7	SEQ ID NO: 68
69	rs16878812	SUP	[A/G]	TGTTGCTAATCCCAACCAGCATGATTTACGGGAAGTAAATCATCTATGAC	6	SEQ ID NO: 69
70	rs6549407	SUP	[A/G]	GCCTGTCTCACAAACATTGGGTTCTATAGACGCTCCTAGATTGCATTTTC	3	SEQ ID NO: 70
71	rs28381848	SUP	[A/G]	CCCAGTGCCTTGACAGGGTATGGGGGGACCTGCATGACTAGCATTAAATG	7	SEQ ID NO: 71
72	rs79723704	SUP	[A/C]	TAACCAGGGATCTGTGCGTTTTGCTATAAATTCA GAAAGTAGCAGACTACT	20	SEQ ID NO: 72
73	rs72814052	SUP	[A/G]	AAAAGTCGGTTCGAGAACCAGGTGGAAAATAGATTGAGGGAAGCAAAAC	17	SEQ ID NO: 73
74	rs10152908	INF	[T/C]	GAGTAAGAGTTAATCACTTCCACTGTGCACTTGT TTTATTCCAAGTAGAAA	15	SEQ ID NO: 74
75	rs172769	SUP	[A/C]	CTCTGGACATCTTCAGAGGGTCCCACTTTAGACTTCACTGATCTCTTTTT	2	SEQ ID NO: 75
76	rs78596668	INF	[T/C]	TCACACTTTACATTTATTATTTCCAGTAAGGGA TATAGCTAAGATAGTTA	6	SEQ ID NO: 76
77	rs73307922	INF	[T/C]	CAGTTTGATGAATGGCAAAATCGTTCAAATGGA AAAGAGGAGAGAGATAG	20	SEQ ID NO: 77
78	rs3842	SUP	[A/G]	TTCGTAATTAAGGAACAGAGTGAGAGACATCA TCAAGTGGAGAGAAATC	7	SEQ ID NO: 78
79	rs7210584	SUP	[A/C]	AGCCAGGGTTGAAGTCACTCACGGGTCTCTCC GAGAACTCGAGTGGTGA	17	SEQ ID NO: 79
80	rs62402121	INF	[T/C]	CAAAGGTGATATGCATTTTAAATTTGATAGTTA TTGCCCAACTGTCTTTA	6	SEQ ID NO: 80
81	rs55709291	SUP	[A/G]	CCCTCAGGCTGCTTGTTACCGTGGAAGCTTCCT GAACTCTCTCCAGACCC	17	SEQ ID NO: 81
82	rs72747088	SUP	[A/G]	TTTTCATTTTTCTCTTCCCAACCAATCCCCCTC TCTCTAAATCTTGGTAT	15	SEQ ID NO: 82
83	rs929610	INF	[G/C]	TTCAATATATGTTTTCTGAACACCTTCTGTGTT CAAGGCACCATGCTGGG	14	SEQ ID NO: 83

ES 2 724 100 T3

84	rs6766242	INF	[T/C]	CCCTTGCATGTTTCACCTTGTTATGTGTACTTTC ATCTCAATTGCCAGTTA	3	SEQ ID NO: 84
85	rs1468552	INF	[G/C]	AAAGTATCTCCCCAAATCATTCCCCAAACTAC AAAGGTAGTGCCATCAG	16	SEQ ID NO: 85
86	rs78838114	INF	[T/C]	TGCTCTAAAACATAATTTGCTTGAAGTGTACAGA ATGGAATTCGGGAAGGA	15	SEQ ID NO: 86
87	rs62489862	INF	[T/C]	ATCACTTTTCCATGAAATTGTCTTTGCATTAGC AAAATGAATCAAGCATA	7	SEQ ID NO: 87
88	rs894342	SUP	[A/G]	TTGGTGATGCTGATAGTTGGAGATACCCAGACA GATAAGGTATATTGCC	15	SEQ ID NO: 88
89	rs58882373	INF	[T/C]	ATCAATATGACTGGTGTCTTCAGGAATGTGGT AGCACAGTGAAAAAGGT	3	SEQ ID NO: 89
90	rs3811939	SUP	[A/G]	GCAGTAGGGGACTGGCTGCCGAGGGGGCATCTA GATTGAGATAGGTGGGA	5	SEQ ID NO: 90
91	rs6984688	INF	[T/G]	ATTGGCAAAGTGCTCATTCTGGAAAAACAAAG AAGTGAGAAAGTGATG	8	SEQ ID NO: 91
92	rs1018160	INF	[T/C]	ATTCTAAAGCTTTGTGTGGTCCACCATGATCAC CTTTTCTGCTTCCCC	5	SEQ ID NO: 92
93	rs76602912	SUP	[A/G]	GCTCCATTTTCTTTGAGGTACATCAACATCAAT AACAGATCAATGGACCC	20	SEQ ID NO: 93
94	rs80067508	SUP	[A/G]	AGCCTGACCTCATGGCTTAGCTGTGCCCTCTGG ACACCATCCCTCTCTGC	17	SEQ ID NO: 94
95	rs74888440	INF	[T/C]	TTCTGAAAGTCACAGCCCAGGGATTGAGACCCA CTAAAAAAACTGAGAT	5	SEQ ID NO: 95
96	rs12481583	INF	[T/C]	ACTACATTACATCATGATGTATTGATTGCCTCT GGCCTAGGAATCTGCAG	20	SEQ ID NO: 96
97	rs66794218	SUP	[A/G]	CCACTCATATGTCTGTTCTCACTCAGAGGTGAG GCCCTGTGTCTTCAGCC	17	SEQ ID NO: 97
98	rs16946701	SUP	[A/G]	GGGGGACAGAGAAGTAACGTCACAAGATTTTAA GCTTGGGCCAGATATGG	15	SEQ ID NO: 98
99	rs75726724	SUP	[A/G]	AAGTAGAGCAGAAAGGGCAAGCAGAGAACTAGA CAGAGAAGACAGATGAC	15	SEQ ID NO: 99
100	rs67959715	INF	[T/A]	TGGCTGCCTCTAGGGCAAGAAGACTGGGGATAT CACCATGGGCTCAATGT	13	SEQ ID NO: 100
101	rs11871392	INF	[T/G]	CCAAGTCCTTCTACCTCCCTGGGTGAGGGAACC GTTAGTGCCATCTGAG	17	SEQ ID NO: 101
102	rs2044070	SUP	[A/G]	AATCTTGGGGAATCTGAGTTTATTAGAGGAATG TAGGGAGGAAGCAGGCT	15	SEQ ID NO: 102
103	rs77612799	INF	[T/C]	TATCATATGCTCTAGTGACTTCATCAAGACAGT CTAAAGGAAGATGGGCC	6	SEQ ID NO: 103
104	rs6743702	INF	[T/C]	CAGAAACACCTTTAATGTTTTTATTCTATGAA TATTCTCCTAATGATTA	2	SEQ ID NO: 104
105	rs616870	INF	[T/C]	TTAAAATGAGATCCCTTCCAACATGCTTTGCTG AGCCAGATTTATAAAAT	3	SEQ ID NO: 105
106	rs79590198	SUP	[A/G]	TAGTACAGTAAGGGCAAAGGGCACTGCAATTGC TATTAAACTGTAAGAAG	5	SEQ ID NO: 106
107	rs75715199	SUP	[A/G]	ATCCCCCGGAAGTGGGGGAATTTCCAGGCACAT GAGGCTCTGTCAACCCA	17	SEQ ID NO: 107

ES 2 724 100 T3

108	rs13087555	INF	[T/C]	AGCCACTTAAAATAAAATTTTTCCAGCAGTTATT CATTTAGTGCCAAAATA	3	SEQ ID NO: 108
109	rs4869618	INF	[T/C]	GCAGGGGCACATGCAATTGCCATTTAAAAATGA GGTCTGGCATGGCCAGA	5	SEQ ID NO: 109
110	rs117397046	SUP	[A/G]	GTACCACAGCTCCCAGCTGCATGTACTTTAAAA ATGTGTCTAAGCCAGGC	17	SEQ ID NO: 110
111	rs8042817	SUP	[A/G]	TGCAAACAGAAAAATCAGAACCTGCTCATGCTG CCATATTAATAGGAACC	15	SEQ ID NO: 111
112	rs2258097	INF	[T/C]	TAACTACACACTCAAGGCTCCCTCTCAAAGTCT CAAACCTTACAACCTTCC	17	SEQ ID NO: 112
113	rs2260882	SUP	[C/G]	AATACAGCCATGCGCTACCTACTGGCATTCCCG TCAGTGGTACACGATC	17	SEQ ID NO: 113
114	rs532996	SUP	[A/G]	AACTGCTTTTCTCATTGGCTTGGTCTCCATAGT GATTCATTTTGTCTGTA	13	SEQ ID NO: 114
115	rs11747040	INF	[T/C]	TGGAAATTTTTTTGTAATTAGAAATGACCTAAA GGATAGTTTTCTATTCTT	5	SEQ ID NO: 115
116	rs10034039	INF	[T/G]	ATTGATTTTTTATGTCAGCAATCTTCCAATCTTG TTAATTCTAAAATACTT	4	SEQ ID NO: 116
117	rs116909369	SUP	[A/G]	GCCTAAGCTGAACCTGAGAGGTGAGGAAAACAG ACCAAGCTGACCAAACC	17	SEQ ID NO: 117
118	rs79134986	SUP	[A/G]	GCGAACTGTGGAGTATCTCAGTAAGAGTGTAG GAGGAATATTTTATAGG	6	SEQ ID NO: 118
119	rs117615688	INF	[T/C]	ACAACAACAAATCTCAAACAACCTGTTCTGCCAA TGGGGTGGAGCACCTTT	17	SEQ ID NO: 119
120	rs8032253	INF	[T/C]	TGATGATTTTCCAGCATGGCAATGGTAAAGCTG CAAATAAAAAGCAGCCA	15	SEQ ID NO: 120
121	rs12818653	INF	[T/A]	TTCTTTTCTCCAAGCAAAAAGAGAGAAGAGTTTA TTTCATTCTCAGCAGCT	12	SEQ ID NO: 121
122	rs4587884	SUP	[A/C]	GGCAAAAGCAGAGATGTGAGCTGTAAATTTGAA TGAAGGACCAGATAGAA	14	SEQ ID NO: 122
123	rs77122853	INF	[T/C]	TAGGAACATAAAAGTTCAGATGTTAGTAGGACT AATAAAAAGTTATTGTT	20	SEQ ID NO: 123
124	rs117615061	INF	[T/C]	TTTTTCAGGTCTAGCTTAACCAAAAACACTTAAA ACTGTTACCAAAAAACT	20	SEQ ID NO: 124
125	rs74682905	SUP	[A/G]	CAAATAAATAAACTTTAAAGAAATGGCCAACCTT GGGAAGGACATTAGGCC	7	SEQ ID NO: 125
126	rs2257468	INF	[T/C]	CAGTCCAACAACCAGTTCAGAAAGATCTCAGAG GTAGGCCGCTCCCCACA	17	SEQ ID NO: 126
127	rs2032582	INF	[T/G]	TGAAAATGTTGTCTGGACAAGCACTGAAAGATA AGAAAGAACTAGAAGGT	7	SEQ ID NO: 127
128	rs2235015	INF	[T/G]	GATTCATTTTTACATGTTTATTTTAAATGGAGA CTAAAGAGACATAAATG	7	SEQ ID NO: 128
129	rs2729794	INF	[T/C]	TCTTGATTCAATTGGAAGTAACTGAGAGGTATA TCACATGTTGTGATTCA	15	SEQ ID NO: 129
130	rs77549514	SUP	[A/G]	TGCTCCATAACACAAATAATTTTCATTCTTCTTC CTTTCTTGCCGAGTAGT	2	SEQ ID NO: 130
131	rs74790420	SUP	[A/C]	ATGAGCAAGGAGGCCAAAACCTGCGTGGACGG TCTGCTTCCCTGCCCTT	17	SEQ ID NO: 131

ES 2 724 100 T3

132	rs73129579	INF	[T/C]	GAGTGCCAAATATGTGCCCTTCCCCGTGGGGAA GACAAAAGTATGAGACA	20	SEQ ID NO: 132
133	rs12913346	SUP	[A/C]	TATTTTTAGCAGCCTATGGATTCTAGGAGTGAC CCAGCTCCAGGGATAGG	15	SEQ ID NO: 133
134	rs117560908	INF	[T/C]	CATGAGGAAAGGCTGCAACTTTGAGCTCCCTCT TTAGCTAGGGAGCCTCC	17	SEQ ID NO: 134
135	rs72747091	SUP	[A/G]	AGCATTAAATGAAGCACAGGGCCTATCACGCAGT CAGGCTCAGTATAAGGT	15	SEQ ID NO: 135
136	rs2935751	SUP	[A/G]	CATACTCAAATTGATACACAGCCTTTGTCTGA GTGTTTGTCTTCCAAA	8	SEQ ID NO: 136
137	rs4331446	SUP	[A/G]	AGAGTAGTATTGCTTAAAAACTGCTCCAACCAC TTCTTAAACCTGAAACC	2	SEQ ID NO: 137
138	rs7523266	INF	[T/C]	TCGGCCAAAATCAGGGACAAGGATGACATGCCA TTGCTTACCAACTGCTA	1	SEQ ID NO: 138
139	rs7648662	INF	[T/C]	CCGTTGTGCAAACCTCCAGAAAGGCATCTCTCT GTCCCACTCCCCATTA	3	SEQ ID NO: 139
140	rs117034065	SUP	[A/G]	ATCTGCGTAAATTGCTGCATCTCTCTTGGCCTC AGTTTTCTTAGCCACAC	15	SEQ ID NO: 140
141	rs4836256	INF	[T/C]	GTAAGTGCCAGCTACTATTATTTAGGAGGCTAA GGCTCTAGGTGATGAGG	5	SEQ ID NO: 141
142	rs80238698	INF	[T/C]	TGCCACCCTATGGCATTCTTGTGTGTAATGAA ATAACTCTCCTATGAAA	7	SEQ ID NO: 142
143	rs3730173	INF	[T/C]	CTGCGCTTGCCAGGAGGCCCTGGTCTGCACTG TTTATAGAGAAGAACCC	20	SEQ ID NO: 143
144	rs11687884	INF	[T/C]	TTAGGAAAGTTCTGTACAGATATGTGTAATCCA GCATCTGTTTATCTATT	2	SEQ ID NO: 144
145	rs72693005	INF	[T/C]	AATGATGGAAAAAACTGCAGCGCACGGTGGAAA TGTCTACTTTGTATGCA	4	SEQ ID NO: 145
146	rs2589476	INF	[T/C]	CTCCTCATTATTGCTTCTGCTGTAAGTGCACC TATGGTAACCCAGGTGC	17	SEQ ID NO: 146
147	rs9813396	INF	[T/C]	AAGTGCTCTGTAACCAAATATTTGGAAATGCT GAGTTGTACCAAGTTGG	3	SEQ ID NO: 147
148	rs10482667	SUP	[A/G]	TTTTGAAATTTCCATTATATGCAAAGCCCATGA AAGGCTAAATATCAGTT	5	SEQ ID NO: 148
149	rs72784444	SUP	[A/G]	GTTTGTAAATGCACACTGTTGGGGGAACCTCT TCCTAGTCCTTGTTTCC	5	SEQ ID NO: 149
150	rs75074511	INF	[T/C]	TGGGCGAGAACTTATTCCTCAGGCCATTAGATT CCCTAATGCTGCACCTT	17	SEQ ID NO: 150
151	rs7951003	SUP	[A/G]	GCCATGGGCAAAAACAGCTCAGGTAGTAATGAA GGTGTGGCTATAGCTGA	11	SEQ ID NO: 151
152	rs79584784	SUP	[A/G]	ACATCAAATAAATTACATCATCAGAGTAAAGA GACAATTTACAAAAAGG	7	SEQ ID NO: 152
153	rs2214102	INF	[T/C]	AAAAAGTTCTTCTTCTTTGCTCCTCCATTGCGG TCCCTTCAAGATCCAT	7	SEQ ID NO: 153
154	rs28811003	SUP	[A/G]	CTGGCTCCAGGCAAAGAATACTACCAGCAACAA AGAGGAACATTTTCAGAT	15	SEQ ID NO: 154
155	rs6100261	SUP	[A/T]	GGACTAGCCTGCTGCTTCATTTCCCCCTCCTC TGCAGCCGATTTTCAGAA	20	SEQ ID NO: 155

ES 2 724 100 T3

156	rs77152456	SUP	[A/G]	ATATTAGTAACCTGGAAAACATACATGGAGGTA TGTTTCATTAACGGCAGT	15	SEQ ID NO: 156
157	rs66624622	INF	[T/G]	ATGGGAAGAGCTGGATTTTTGTCGTGGAGTAAA GGAGAGGGAATCAAGAA	5	SEQ ID NO: 157
158	rs140302965	SUP	[A/G]	AAAATCATAGAAATTGTGTCTAAGGATATGCTT TGGGATATTTGGACTTC	7	SEQ ID NO: 158
159	rs11653269	INF	[T/C]	CATAAACCAAAGGGATCTTCTCTACTCGTGCGT CCCTAGTCTCTCTCCCC	17	SEQ ID NO: 159
160	rs74405057	SUP	[A/G]	GCTGCCTGTACTAGTGATAGTGAGGCTCACTAC CATCCACCACCTAAATT	20	SEQ ID NO: 160
161	rs7121	SUP	[A/G]	GTGTAGCTTACGGGAGGAAGTCAAAGTCAGGC ACGTTTCATCACACTCAG	20	SEQ ID NO: 161
162	rs16977818	SUP	[A/C]	CTCATTGTAAGATTCAAAAACATTCCAGCTTAC AAAACATATCCAGCTTA	15	SEQ ID NO: 162
163	rs12490095	INF	[T/C]	TTTGCAAGGCAATTTGTTCTACTGCTGGACAGC TTCATGTTTTAATGTTTT	3	SEQ ID NO: 163
164	rs118003903	SUP	[A/G]	CTATATTTGAACAAGCTTCTGGGTAATATTTAT GACAGGGAAGTCTTGAG	17	SEQ ID NO: 164
165	rs62377761	INF	[T/C]	CTGTGAACCAGGCACTGTTTGAAATGTTCCATT TATTGACTTATTTAAGT	5	SEQ ID NO: 165
166	P1_M_06151 0_6_34_M	MIN US	[-/!*	ACTACTACTAATGTTGAAAAGTATACCATGTAAC AGGCACTGTACAAAGCC	6	SEQ ID NO: 166
167	rs375115639	MIN US	[-/!*	TTTTGGGTTTTGTTGCTAGCATAAAAATTATTA CCTAGTGGATGGTAACA	6	SEQ ID NO: 167
168	rs1002204	SUP	[A/C]	TTTTTTTTTTCATTTGAAGTAAATATCCACCTTT GTATCTAATTTTGCATT	7	SEQ ID NO: 168
169	rs10062367	SUP	[A/G]	TTATTTTTTAATAGTGTTCTTGCACATGAGGAG AAAGACTGAATTCAATT	5	SEQ ID NO: 169
170	rs10482642	SUP	[A/G]	CGTGTCACTTCGTTTGACTTCAGCTGGGAACAT GCATATCAGTCGACTCA	5	SEQ ID NO: 170
171	rs10482658	SUP	[A/G]	ATCGTCACACAGTTTTAAGACAAATGTTTTTAC CTATTTGACCTAGTCTG	5	SEQ ID NO: 171
172	rs1053989	SUP	[A/C]	TGTGCTACAAACCTGAAACTGGTAAGACAAGCA CAAAGCAACGTGCAATA	5	SEQ ID NO: 172
173	rs10851628	INF	[T/C]	CTTGGATGGAGGCTCAGGGAGCCAAAGGCAAAT GTCTTCATAGAACCAGG	15	SEQ ID NO: 173
174	rs10947562	INF	[T/C]	ATCATGAATTAACAAATTAATTTATGTATTTT GTTTTGAGTCAGTGTCT	6	SEQ ID NO: 174
175	rs11069612	SUP	[A/G]	ACATGTGACCAACAAGATAATTATGAAACCTGA CTGCTGGATATGCTGAT	13	SEQ ID NO: 175
176	rs11071351	INF	[T/C]	GTCTTTTTGGAAAATGCAATCTGCCACTCTGTGC AATGGAAAACCACTGCA	15	SEQ ID NO: 176
177	rs11091175	SUP	[A/G]	TTATTAATATTAGCCTTTCTTCTCTCCCCGTTT ATGCTTTGGTGGGTA	X	SEQ ID NO: 177
178	rs11638450	INF	[T/C]	TTTGGTTTGGGTTTTGTTTGGCAGAGGCAGAAT AGAATAAAGAACATGGG	15	SEQ ID NO: 178
179	rs11715827	INF	[T/G]	AGAATTATTGCTGCACAATCTTATGAAACCGA ACTAGAGCTACACTATT	3	SEQ ID NO: 179

ES 2 724 100 T3

180	rs11745958	INF	[T/C]	CAGGCAGATCACTTGACGTGAGGAGTTCAAGTG AGGAGTTCAAGTCCAGC	5	SEQ ID NO: 180
181	rs11834041	SUP	[A/G]	ACAAACAAACTGAGGTTTAGGTTTAGGTAGCTG GAGTTTATAGGCATGGC	12	SEQ ID NO: 181
182	rs1202180	INF	[T/C]	TCTGGAATAATAGTTACATTTGCTACATCCCTT TCTAGCGTCAACTCACT	7	SEQ ID NO: 182
183	rs12054781	SUP	[A/G]	CATAATGTGATGCCATATTAACCTGTAATCACC TTTCCACCAAATAA	5	SEQ ID NO: 183
184	rs12539395	SUP	[A/G]	CAAAATTCATATGTTGATACCTAATCTCCAAAG CAATAGTATTAAGGGTG	7	SEQ ID NO: 184
185	rs12720066	INF	[T/G]	AATACTGTTTGGTATGGCAAGACAGTATTGGTT TTGGTTCAAGTGCTCCT	7	SEQ ID NO: 185
186	rs1279754	SUP	[A/C]	TTGGTTTTTCTGGGTGGGGAAGGGTGCTGGCCT CATTCAACACAGCAGAT	5	SEQ ID NO: 186
187	rs12872047	INF	[T/C]	GGGAAAGACAGAGTGAGAGAAAGAGAGAGTTAG CCTCTACATATTATAAG	13	SEQ ID NO: 187
188	rs12876742	SUP	[A/C]	GCAGAGAGAGCCCTGTCTCAAAACAGATTTCTG AGTGTGGCTTCTGTCCA	13	SEQ ID NO: 188
189	rs12917505	SUP	[A/G]	TCTCGTAGCTGAGAGAGTCATGACTATGGCGTG TTCTCTGTACTCTGAGG	15	SEQ ID NO: 189
190	rs13066950	INF	[T/G]	CTCAAGCAGAAGGAATCTCTCCCATAGCCGCT ATAGTTTTCAAATGTGCT	3	SEQ ID NO: 190
191	rs13229143	SUP	[C/G]	GTGAGGATAGGTAGCTTTTCTTACTCACTGTTG TTACCAGTACCTAGAAC	7	SEQ ID NO: 191
192	rs1383707	INF	[T/C]	ACGAGCTTGTCACTTCTGTAAATGACATATTCAT ATTCTTGGTATTGTACA	4	SEQ ID NO: 192
193	rs1441824	INF	[T/C]	CAAGGTTAAAATTTCCCGCATTGTGGGCCTTGTA GCTTTTCATGTCTTAATG	15	SEQ ID NO: 193
194	rs1652311	SUP	[A/G]	GGATTTTGGCCATTCTAAGAGATGTGCAGTAGT AACTCAGTGTTTTATTT	2	SEQ ID NO: 194
195	rs17064	INF	[T/A]	CTGAAGACTCTGAACTTGACTGAGGAAATGTTA AACAGATACCTCTTCAT	7	SEQ ID NO: 195
196	rs17100236	SUP	[A/G]	AACATTCCATTATCCTATTGTTTCATTCTTTGGA GCTGTGATTTGTTAAT	5	SEQ ID NO: 196
197	rs17149699	SUP	[A/G]	AGCTTCGGTGAATATTAGAATGGCCTCAAGAGC TAGTAAAAAACACAGCC	7	SEQ ID NO: 197
198	rs1724386	SUP	[A/G]	AGGCATATGGGGAAAAAATAAGGCAGGAAAGGA AGACGGAAAATGCTGTG	17	SEQ ID NO: 198
199	rs17250255	SUP	[A/G]	TTGGTTTTTATAAAGGATCTAAGTGTGTTGAAAAG GTGTGGGACCATGTACT	7	SEQ ID NO: 199
200	rs17327624	INF	[T/G]	ACATGCTCTGCATGCTTTGACAGTACAGTGTAT AGAATAGACACAAAACCT	7	SEQ ID NO: 200
201	rs17616338	SUP	[A/G]	TAAGGTTGTATCATCTACCTGTAGTCACTGCAG TCAGCTGAATTTTACCA	4	SEQ ID NO: 201
202	rs17687796	SUP	[A/G]	CTCTGTAGCCACACAGATGCCAACAGCTGGCAC TTGTCCAAGAAACATGT	17	SEQ ID NO: 202
203	rs17740874	INF	[T/C]	AGAATGGGTCACTTGTGTTAGAAAACAGTCAAGGAT ACATACAAACAGTGGAA	2	SEQ ID NO: 203

ES 2 724 100 T3

204	rs17763104	INF	[T/C]	CCAAGAGTGGTGAAGCCTTCTGTTCACAGAGG ATTTTCATATCTGTTAT	17	SEQ ID NO: 204
205	rs1880748	INF	[T/C]	ACACCCATGGGGCCAAGCCAGGAGCAGTCACCA CAGCCAACCTGCAGGCT	17	SEQ ID NO: 205
206	rs1882478	SUP	[A/G]	TATTCTAAGGAAGTGCCCCCTAAAACAAAGCTC AGGAGCCTCAACCCGGC	7	SEQ ID NO: 206
207	rs1944887	INF	[T/C]	TCCCAACATCAAAAGGCAAATTCTTGCCCCACT TTTACAGATGAGAGCGC	11	SEQ ID NO: 207
208	rs2028629	SUP	[A/G]	TACCATGGGAAACAGACAGTGGCCCCCTGTTCTC AAGTGGCTTAGACTCTA	17	SEQ ID NO: 208
209	rs2143404	SUP	[A/G]	CTTATTGGCCCTAAGTAAATCTTAGGTTAGGTA GAGCTCAGTTCCCAGGG	6	SEQ ID NO: 209
210	rs2173530	INF	[T/C]	GTATTTTTAGGAACATTCAGGAAAAACAGGTAAA GGGTATTCAGGAATTCA	13	SEQ ID NO: 210
211	rs220806	INF	[T/C]	GGCCTTCCTCACTCTGACGGTGAGTTCAGAGG ACAGGGATTTGTGGTTG	6	SEQ ID NO: 211
212	rs2235047	SUP	[A/C]	TGGTTGCTAATTTCTCTTCACTTCTGGGAAACC AGCCCCTTATAAATCAA	7	SEQ ID NO: 212
213	rs2242071	SUP	[A/G]	AACACAGAGCAGTATGTACAGGACAGCGTTAGA ATATAACCAGAGAACAAG	2	SEQ ID NO: 213
214	rs2257474	INF	[T/C]	AAACACACCTGTCACCCACGACCCCTGGCATAGG GCATCGTGAACCCATCA	17	SEQ ID NO: 214
215	rs2295583	SUP	[A/T]	ATAGTATTCTGTTCTTCAGGGAGTTGTGGGTTT GGATCTGTGCAAAGATA	20	SEQ ID NO: 215
216	rs234629	INF	[T/C]	TAGGAATCAGGGAACCTTAGATGCGTCTAGCAG CTAGCCTGTGGCCTCGA	20	SEQ ID NO: 216
217	rs234630	SUP	[A/G]	TTCAAATTGCTTGATTAAAAATGGCAAACAGTTT GAAATTGTATAACCTCT	20	SEQ ID NO: 217
218	rs2436401	SUP	[A/G]	GGATAATGGAAAAGGGGGTTTCTCCCAAGTAGA GAACTTAAACAGTGTGA	5	SEQ ID NO: 218
219	rs258750	INF	[T/C]	CACCTAGTCATGTGTATATAAAAAATCACCATGTT ATTACAGAATTTAGTAA	5	SEQ ID NO: 219
220	rs2589487	INF	[T/C]	CAATCTATTTTCCACCTGGGTTCCTGAACCGAC TTTTCTCCCTCTCTTC	17	SEQ ID NO: 220
221	rs28364018	INF	[T/G]	GGGTCTTCTACGGGACTGCCTTAGACGTGCTG GGCTTTGGCCTCAGTGA	8	SEQ ID NO: 221
222	rs28381774	INF	[T/C]	AGTTTTGGTTGGGGAGGACAATGCCAGGTTAAC AGACACTTAATATACAT	7	SEQ ID NO: 222
223	rs28381784	SUP	[A/G]	AAAGAGAGTGGAAGTACCAGGTGGGCAAAGTTT ACAATTTTAAAGTAGGAT	7	SEQ ID NO: 223
224	rs2963155	SUP	[A/G]	ATGATTCTTTCCATGACACCTAGTGCCCTTCTC CATCTAGAGCTACCTCT	5	SEQ ID NO: 224
225	rs3133622	INF	[T/G]	AAATGAACTCAGCAATGAAATGGAACAAGCTAT CCATACATGCAGCAATT	8	SEQ ID NO: 225
226	rs32897	INF	[T/C]	CCATCATTGCCTGGCTGTTGAAGCAGTTCTTGA CATTTTAAAGTAATATG	5	SEQ ID NO: 226
227	rs33388	SUP	[A/T]	TTGCTACAAGGAGGATTATGGGTGAAAGTCATG GATGGATTATGAGTTAA	5	SEQ ID NO: 227

ES 2 724 100 T3

228	rs3730168	INF	[T/C]	GATGGACATCACTGAAATGTAGTTTTGCCTGAA GTGTGGTTTTGGATGCTC	20	SEQ ID NO: 228
229	rs3735833	INF	[T/G]	CTTGTTTTGTGTATGATACATGAAGTAGAATTCA TACAGCACAAGTACTTT	8	SEQ ID NO: 229
230	rs3777747	SUP	[A/G]	GAAATTCTCCATAATTTCTGATCCACTCTTACA TTCCTCTCCTTTCCAGC	6	SEQ ID NO: 230
231	rs3786066	INF	[T/C]	GGGGGCTGGGGGAAGTCCCGGGACAGGTGCAT GTCATCAACACGACTGT	17	SEQ ID NO: 231
232	rs3798346	INF	[T/C]	AGATCTTTTCAGGCATAAAAAGTTGTCAATAGGT TTTCATAAATTTCTAGG	6	SEQ ID NO: 232
233	rs3822736	SUP	[A/G]	CCCTTGCACAGGCACAGCTATAATTTTTGTCTC TCTTCTGTTGGAAAGGT	5	SEQ ID NO: 233
234	rs389035	INF	[T/C]	GTGGTTTTCTAATGATTTAATACCATCCCCCAGG GTGCTCTTCTTGTGATA	2	SEQ ID NO: 234
235	rs3924144	SUP	[A/G]	GAATATTGAAGGTAGCCAGAAAAGAAAAAAGG CACATTGCATGCAGAGG	2	SEQ ID NO: 235
236	rs4148737	INF	[T/C]	ATGGCAGTTCATTGCTTTACTATTTGGACATTT CAAACGTGCCAAGGTG	7	SEQ ID NO: 236
237	rs4148749	INF	[G/C]	TTTTTTCAAACCTTTAAACAACAGTCCCCTTG GATAAAGTCTGAGAGCG	7	SEQ ID NO: 237
238	rs417968	INF	[T/C]	ATAGCCTAACTTTCCCCCGAAGCTTCCCAAGC CCTCATGATATCTATTA	17	SEQ ID NO: 238
239	rs4458144	INF	[T/C]	ACCTGAGAATTCTCACCCATCCAATTCTACTTG ATATGGGATTCTCTAA	2	SEQ ID NO: 239
240	rs4515335	INF	[T/C]	AATGGGCATGATCTCACTCACATGGAACAGGAT CTCTTTCTTGTAGCA	5	SEQ ID NO: 240
241	rs4728699	SUP	[A/G]	AGTCACAGAAACATAGCAAGCCCTTGAAATCAG GCTTTCTGACTTTGTCT	7	SEQ ID NO: 241
242	rs4758040	SUP	[A/G]	CACCTACACACATGCATGCACACACACATGGCC TCTCTCTCCAGGCTTCT	11	SEQ ID NO: 242
243	rs4812040	SUP	[A/G]	CGTACAGACCTGGTCCAAAAATCCAATTTTCAT AGGTGTGGAGTTTTTCAT	20	SEQ ID NO: 243
244	rs4912650	INF	[T/G]	CAAACAACCACCACATCAAAAATAATAGCAAAGA CAACAATAATACTAAT	5	SEQ ID NO: 244
245	rs4957891	INF	[T/C]	ATAGTAAGTTTTAAAGTAAGAGGTCAGAAACAT ATGTTACTTTACAAACA	5	SEQ ID NO: 245
246	rs5906392	SUP	[A/G]	TTATGTAGCAGGTCTGATGTAACAGAATTAAG ATTGCAGGTGGGATTGG	X	SEQ ID NO: 246
247	rs6026561	INF	[T/C]	TCCCTAGAACAGCAGGACCTGCGAAACTCTGAG GCCGCTTTGTGAGGTCC	20	SEQ ID NO: 247
248	rs6026565	INF	[T/A]	TTGAAAAGAGAAACCCACAGGGCTTTCTGCTTA AATCCCTCGGACACAGT	20	SEQ ID NO: 248
249	rs6026567	SUP	[A/G]	TAAGGATGGGACCCCTACTGTCCATCTCAGGCT CAGCACTGCCTTGGGGC	20	SEQ ID NO: 249
250	rs6026593	SUP	[A/G]	CTTCTACATCTTAGCTCACCTGTCCTCACAAAT AAACATCACTCTTGAAT	20	SEQ ID NO: 250
251	rs6092704	INF	[T/G]	TTGTTGAAATGTGACCACGAACTAGGTCTTAAC CTAGCAAATTCACAAAT	20	SEQ ID NO: 251

ES 2 724 100 T3

252	rs6100260	SUP	[A/G]	CTTTCTAAACACTAGCAGCCCAGAATTCTCAGG CCACTTTTGGGCATTGT	20	SEQ ID NO: 252
253	rs6128461	INF	[T/C]	GTCTATGAATTGGTGAATCAGCCAAGTGAATGC TTCAAAAAGTGGGACTC	20	SEQ ID NO: 253
254	rs6415328	INF	[T/C]	CCTCCTGAGATGAACATCGTGAGGAGTAAATAG AGATGCTATTCTCAGCT	7	SEQ ID NO: 254
255	rs6610868	INF	[T/C]	AACTCCGATTAATCACTAGTTGTTACACACAAA AACCCAAGTGCCATTAC	X	SEQ ID NO: 255
256	rs6686061	SUP	[A/C]	TCACCAAGTCTGGTTGTCCCAGTCTCCTATCTC TGTCTGTTCCCTCTCCTC	1	SEQ ID NO: 256
257	rs6730350	INF	[T/G]	ATGAGTTGGAATTGCATAATGGGTAGATGCTGA TGCTGGAGAACTTTGAG	2	SEQ ID NO: 257
258	rs6746197	INF	[T/C]	GTCATTGACTCGACTATAATTTTCCAAAAGTACC TAAACGTGTTATATCAT	2	SEQ ID NO: 258
259	rs6963426	INF	[T/C]	TGATGATTAGGAGTCTGATGGAGGAAAGTAATT TTAAAACAACCTAATGG	7	SEQ ID NO: 259
260	rs7121326	INF	[T/C]	TGGGGTTTTATTTGCTTTTTTCCCAGTTTCTTA GATGTAAAGTTAGGTTA	11	SEQ ID NO: 260
261	rs7721799	SUP	[A/G]	GGAAGTCTGACGCAATCCAGGGCCGAGGAAAAA TGATTAATAACCAACAA	5	SEQ ID NO: 261
262	rs7787082	INF	[T/C]	TACTGCAGTGAGTTCAAGTGTGTACCTGCTTA AAATGCAGTGACACTAA	7	SEQ ID NO: 262
263	rs7799592	SUP	[A/C]	GGCAGAGGGAACAGCTTGTGCAAAGGCCCTGGG GCAGGCCAAGGGCAGAG	7	SEQ ID NO: 263
264	rs796245	INF	[T/C]	AAAAGAGGATGGCTGGTTTTATCTCAAGTAATCA GACATTTAATAATAATA	2	SEQ ID NO: 264
265	rs809482	SUP	[A/C]	GTGCTATTTTGTGCTGTTAGGTCTATTTTCTT CATCTGTTATTTTCGCAT	2	SEQ ID NO: 265
266	rs8125112	INF	[T/C]	GCCTGGGGGAGCGGGGAATCGCTTTTCGCCGGC CTCCGCGTAACCTTGTT	20	SEQ ID NO: 266
267	rs919196	SUP	[A/G]	GGCTCAACGGAAGTGACCGTCCCACAGTTATGC AGCACTAAGTCAATGGC	20	SEQ ID NO: 267
268	rs920750	INF	[T/C]	TTGTGACAGGTCCCAGCGTGAACACGCACGCCC TAGCCGGGCCCCAAACC	17	SEQ ID NO: 268
269	rs9332385	SUP	[A/G]	AAGGGGACCGCAATGGAGGAGCAAAGAAGAAGA ACTTTTTTAAACTGAAC	7	SEQ ID NO: 269
270	rs930473	INF	[T/G]	GCTGACTTCTTGACTGCAGCCACAGGAAGGACT CAACCCAGGACCATCCA	15	SEQ ID NO: 270
271	rs9324921	SUP	[A/C]	AATTTTTCAATGGTAAACAGACCAGAGTTATTC TAAGAAATTATGAAAAG	5	SEQ ID NO: 271
272	rs9348979	SUP	[A/G]	AGGATTTCAAGACTTGCTGAGCAACATAATGA GATGCCCTCTCTCAAAA	6	SEQ ID NO: 272
273	rs9571939	SUP	[A/C]	AGCAAGCAGAAAACAACAACCTTCATTAAAAAT GAGCAGAGGACCTGAAC	13	SEQ ID NO: 273
274	rs9892359	INF	[T/C]	TTCTGAGACCTTCTTGCCCCCTTGTCTTCTAAGC CCAGGGCCACAATTCCC	17	SEQ ID NO: 274
*[-/ ] designa un polimorfismo de delección/inserción alélica tal como se define en las respectivas SEQ ID NO: 166 y 167						

En las tablas 5, 6 y 7 más adelante se dan a conocer combinaciones útiles adicionales de más de un genotipo de polimorfismo, que se refieren todas al identificador de polimorfismo interno, numerado consecutivamente (P\_ID) de la tabla 2 para especificar la identidad del genotipo.

Para los fines de la presente invención, el uno o más genotipos de polimorfismos descritos anteriormente pueden representarse, por ejemplo, dentro de un ácido nucleico de una longitud de, por ejemplo, 1 nt, 2 nt, 3 nt, 4 nt, 5 nt, 10 nt, 15 nt, 20 nt, 25 nt, 30 nt, 35 nt, 40 nt, 45 nt, 50 nt, 60 nt, 70 nt, 80 nt, 90 nt, 100 nt, 200 nt, 300 nt, 400 nt, 500 nt, 1000 nt, 2000 nt, o más o cualquier longitud entre estas longitudes. El ácido nucleico puede ser cualquier molécula de ácido nucleico, por ejemplo una molécula de ADN, por ejemplo, una molécula de ADN genómico o una molécula de ADNc, una molécula de ARN, o un derivado de las mismas. El uno o más genotipos de polimorfismos pueden representarse además mediante formas traducidas del ácido nucleico, por ejemplo un péptido o proteína, siempre que la modificación polimórfica conduzca a una modificación correspondiente del péptido o proteína. La información correspondiente está fácilmente disponible en la técnica, por ejemplo, de bases de datos como el repositorio de dbSNP del NCBI o el Genbank del NCBI.

Los genotipos de polimorfismos tal como se describen en el presente documento pueden estar presentes en ambas hebras del ADN genómico o sus derivados, es decir, en la hebra cromosómica / genómica 5' → 3' y / o la hebra cromosómica / genómica 3' → 5'. Por ejemplo, un polimorfismo puede estar presente en la hebra 5' → 3' como A, está presente en la cadena 3' → 5' como T y viceversa. También la inserción o delección de bases puede detectarse en ambas hebras de ADN, con la correspondencia tal como se definió anteriormente. Para fines analíticos, la identidad de la hebra puede definirse, o fijarse, o puede elegirse a voluntad, por ejemplo, dependiendo de factores tales como la disponibilidad de elementos de unión, contenido de GC, etc. Además, para una designación aplicable universalmente, puede definirse un genotipo de polimorfismo en ambas hebras al mismo tiempo, o usando las designaciones comúnmente conocidas, tales como la designación de "sonda/diana", la designación "más (+)/menos (-)", la designación "SUP/INF" o la designación "directo/inverso", tal como se describe en Nelson *et al.*, Trends Genet. 2012, 28 (8): 361-3, o Illumina Inc. "TOP/BOT" Strand and "A/B" Alelo - A guide to Illumina's method for determining Strand and Alelo for the GoldenGate® and Infinium™ Assays", Technical Note, © 2006; [http://www.illumina.com/documents/products/technotes/technote\\_topbot.pdf](http://www.illumina.com/documents/products/technotes/technote_topbot.pdf), ambos incorporados como referencia en el presente documento en su totalidad. En aras de la ausencia de ambigüedad en la designación del genotipo de polimorfismo, por ejemplo, la designación "SUP/INF" puede usarse para identificar los genotipos de polimorfismos en la tabla 2 anterior. Como alternativa, la secuencia de sonda o las secuencias flanqueantes genómicas pueden usarse para identificar los genotipos de polimorfismos en la tabla 2 anterior.

Un "sitio polimórfico" o "variante polimórfica" tal como se usa en el presente documento se refiere a la posición de un polimorfismo o SNP tal como se describe en el presente documento dentro del genoma o porción de un genoma de un sujeto, o dentro de un elemento genético derivado del genoma o porción de un genoma de un sujeto.

"Desequilibrio de ligamiento", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la herencia conjunta de dos o más alelos a frecuencias mayores de lo que se esperaría a partir de las frecuencias diferenciadas de aparición de cada alelo en la población de control correspondiente. La frecuencia esperada de aparición de dos o más alelos que se heredan independientemente es la frecuencia poblacional del primer alelo multiplicada por la frecuencia poblacional del segundo alelo. Se dice que los alelos o polimorfismos que coexisten a las frecuencias esperadas están en equilibrio de ligamiento. Los polimorfismos en desequilibrio de ligamiento con un polimorfismo de la tabla 2 pueden identificarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, Devlin y Risch (Genomics 1995, 29 (2): 311-22;) proporcionan orientación para determinar el parámetro delta (también denominado "r") como una medida estándar del desequilibrio de ligamiento. Gabriel *et al.* (Science 2002, 296 (5576): 2225-9) proporcionan instrucciones para encontrar el valor  $r^2$  máximo en poblaciones para el mapeo de genes de enfermedades. Además, Carlson *et al.* (Am J Hum Genet 2004; 74 (1): 106-120) dan a conocer métodos para seleccionar y analizar polimorfismos basados en el desequilibrio de ligamiento para el mapeo de la asociación de genes de enfermedades. Stoyanovich y Pe'er (Bioinformatics, 2008, 24 (3): 440-2) muestran que los polimorfismos en desequilibrio de ligamiento con polimorfismos identificados tienen perfiles de respuesta prácticamente idénticos. Actualmente, varias bases de datos proporcionan conjuntos de datos en los que pueden buscarse polimorfismos en desequilibrio de ligamiento fuerte, a las que puede accederse a través de las siguientes direcciones: <http://1000.genomes.org>, <http://www.hapmap.org>, <http://www.broadinstitute.org/mpg/snap>. Un ejemplo de flujo de trabajo para determinar polimorfismos en desequilibrio de ligamiento con respecto a un polimorfismo específico se explica resumidamente en Uhr *et al.* (Neuron 2008, 57 (2): 203-9). Preferiblemente, el desequilibrio de ligamiento al que se hace referencia en el presente documento es un desequilibrio de ligamiento fuerte. "Desequilibrio de ligamiento fuerte", tal como se usa en el presente documento, significa que el polimorfismo está en desequilibrio de ligamiento con una  $r^2$  mayor de 0,7 o mayor de 0,8 en la población sometida a prueba o una población de referencia étnicamente cercana con el polimorfismo identificado.

Una "muestra obtenida de un sujeto" tal como se usa en el presente documento puede ser cualquier muestra biológica que comprende un fluido corporal, célula, tejido o fracción de los mismos, que incluye biomoléculas de análisis de interés tales como ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN o ARN). Por ejemplo, la muestra obtenida del sujeto puede ser una muestra bucal, una muestra de sangre, plasma, suero, semen, esputos, líquido cefalorraquídeo, lágrimas, una muestra de tejido, una muestra de tejido fijada con formalina, incrustada en parafina o un folículo piloso. Tales muestras se recogen, procesan, conservan y/o almacenan rutinariamente mediante métodos

bien conocidos en la técnica. Una muestra biológica puede fraccionarse adicionalmente, si se desea, para dar una fracción que contiene tipos de células particulares. Si se desea, una muestra puede ser una combinación de muestras de un sujeto tal como una combinación de una muestra de tejido y fluido.

5 En algunas realizaciones, el ácido nucleico o ADN del sujeto se extrae, se aísla y/o se purifica de la muestra por cualquier método comúnmente conocido en la técnica antes del análisis de genotipado de polimorfismos y/o SNP. El término “molécula de ácido nucleico aislada”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una entidad de ácido nucleico, por ejemplo ADN, ARN, etc., que está sustancialmente libre de otras moléculas biológicas, tales como proteínas, lípidos, hidratos de carbono, otros ácidos nucleicos u otro material, tal como residuos celulares y medios de crecimiento. En general, el término “aislado” no pretende referirse a la ausencia completa de tal material, o a la ausencia de agua, tampones o sales, a menos que estén presentes en cantidades que interfieran sustancialmente con los métodos de la presente invención. En realizaciones alternativas, la detección de uno o más genotipos de polimorfismos también puede realizarse utilizando una muestra no extraída, no aislada o no purificada. En algunas realizaciones, se usa amplificación de ADN por cualquier método adecuado conocido en la técnica antes de la detección de uno o más genotipos de polimorfismos.

15 El término “detectar la presencia o ausencia de uno o más genotipos de polimorfismos/SNP” se usa en el presente documento como sinónimo de un “análisis de genotipado de polimorfismos/SNP” y se refiere a una etapa de determinar en uno o varios pacientes la presencia o ausencia de al menos un genotipo de polimorfismo/SNP, normalmente varios genotipos de polimorfismos/SNP, o todos los genotipos de polimorfismo/SNP descritos en la tabla 2 o, en algunas realizaciones, todos los genotipos de polimorfismos/SNP (conocidos) del genoma humano, incluyendo regiones endógenas y exógenas. En particular, detectar la presencia o ausencia de uno o más genotipos de polimorfismos tal como se usa en el presente documento puede no estar limitado al gen CRHR1 o a los genes de la ruta de CRH, sino que puede abarcar un análisis de genoma completo para genotipos de polimorfismos.

25 Puede realizarse una etapa de detección o análisis de genotipado de polimorfismos/SNP mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, métodos relacionados con PCR que usan cebadores y/o sondas específicos de polimorfismos/SNP, una reacción de extensión del cebador, análisis de microalineamientos de polimorfismos/SNP, análisis de secuenciación, espectrometría de masas, ensayos de 5'-nucleasa, hibridación específica de alelo, variantes de alto rendimiento/múltiple de estas técnicas o combinaciones de las mismas, tal como se describe en la técnica anterior, por ejemplo en Rampal, DNA Arrays: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) 2010; Graham & Hill, DNA Sequencing Protocols (Methods in Molecular Biology) 2001; Schuster, Nat. Methods, 2008 y Brenner, Nat. Biotech., 2000; Mardis, Annu Rev Genomics Hum Genet., 2008. Pueden adquirirse alineamientos del genoma completo de diferentes proveedores, tales como Illumina o Affymetrix. Para la selección de cebadores, multiplexación y diseño de ensayos, y la extensión de masa para producir productos de extensión de cebadores, puede usarse el software MassARRAY Assay Designer usando las secuencias presentadas en la tabla 2 como entrada. El software MassARRAY Typer 3.4 puede usarse para la determinación del genotipo.

35 Por ejemplo, la presencia o ausencia de un genotipo de polimorfismo puede detectarse determinando la secuencia de nucleótidos en el locus respectivo y puede llevarse a cabo mediante análisis de transferencia puntual de oligonucleótidos específicos de alelo (ASO), ensayos de extensión de cebadores, genotipado de SNP/polimorfismo iPLEX, genotipado por hibridación específica de alelo dinámica (DASH), el uso de balizas moleculares, ARMS-PCR de tetracebador, un ensayo Invader de endonucleasa flap, un ensayo de oligonucleótido ligasa, análisis de PCR-polimorfismos de conformación de cadena simple, ensayo de PCR en tiempo real cuantitativa, análisis basado en microalineamientos de SNP/polimorfismos, análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de enzimas de restricción, análisis de resecuenciación dirigida y/o análisis de secuenciación del genoma completo. En algunas realizaciones, cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede comprender la determinación del haplotipo para dos copias del cromosoma que comprende los genotipos de polimorfismos identificados en el presente documento.

40 En otro ejemplo, el ADN genómico aislado de una muestra biológica puede amplificarse usando PCR tal como se describió anteriormente. Los amplicones pueden marcarse de manera detectable durante la amplificación (por ejemplo, usando uno o más dNTP marcados de manera detectable) o posteriormente a la amplificación. Tras la amplificación y el marcaje, los amplicones marcados de manera detectable se ponen en contacto entonces con una pluralidad de polinucleótidos, que contienen uno o más de un polinucleótido (por ejemplo, un oligonucleótido) que puede hibridarse específicamente con un amplicón correspondiente que contiene un polimorfismo específico, y donde la pluralidad contiene muchos conjuntos de sondas correspondiente cada uno a un polimorfismo específico diferente. Generalmente, los conjuntos de sondas están unidos a un soporte sólido y la posición de cada conjunto de sondas está predeterminada sobre el soporte sólido. La unión de un amplicón marcado de manera detectable a una sonda correspondiente de un conjunto de sondas indica la presencia de un ácido nucleico que contiene el polimorfismo así amplificado en la muestra biológica. Se describen adicionalmente condiciones y métodos adecuados para detectar un polimorfismo o SNP usando alineamientos de ácidos nucleicos en, por ejemplo, Lamy *et al.* (2006) Nucleic Acids Research 34(14): e100; publicación de patente europea n.º 1234058; publicaciones estadounidenses n.ºs 2006/0008823 y 2003/0059813; y patente estadounidense n.º 6.410.231.

60 En aún otro ejemplo, puede usarse espectrometría de masas de MALDI-TOF (ionización por desorción de láser



aprendizaje de máquina que están disponibles para un experto en la técnica. Específicamente, los métodos de análisis estadístico y/o los métodos de aprendizaje de máquina que van a usarse en la invención pueden seleccionar del grupo que consiste en aprendizaje de redes neuronales artificiales, aprendizaje de árbol de decisión, aprendizaje de bosque de árboles de decisión, análisis discriminante lineal, análisis discriminante no lineal, programación de expresión genética, máquinas de vectores de relevancia, modelos lineales, modelos lineales generalizados, ecuaciones de estimación generalizadas, modelos mixtos lineales generalizados, la red elástica, el aprendizaje de máquina de vectores de soporte de Lasso, aprendizaje de redes bayesianas, aprendizaje de redes neuronales probabilísticas, agrupamiento y análisis de regresión, por ejemplo, tal como se describe y ejemplifica en el presente documento. Los métodos estadísticos y/o los métodos de aprendizaje de máquina del grupo mencionado anteriormente pueden existir en diferentes variantes, especialmente aplicando o no los pesos anteriores y posteriores en el análisis, lo que conduce a soluciones que pueden aplicarse en diferentes entornos y puede llevar a modelos con más o menos variables explicativas. Los resultados de los métodos individuales pueden usarse en un método denominado "aprendizaje CONJUNTO" en el que los resultados de varios análisis individuales con uno de los métodos mencionados anteriormente se combinan para llegar a una mejor predicción o bien usando simplemente el voto mayoritario o bien usando uno de los algoritmos de aprendizaje de máquina con los resultados de los análisis individuales de nuevo como entrada para ese algoritmo específico.

En una realización ejemplar del método de la invención, el número de alelos menores para ambos polimorfismos rs74888440 (P1) y rs9813396 (P2) se codifica como una variable numérica, que puede tomar uno de los siguientes valores: 0, 1 ó 2, indicando las dos variables así creadas como V1 para rs74888440 y V2 para rs9813396. A cada sujeto se le designa un valor de la variable cuantitativa predictiva PQV de manera que  $PQV = 0,3205619 + (0,2923413 * V1) + (0,2362708 * V2) + (-0,0104643 * V1 * V2)$ . Dependiendo de si la PQV de un sujeto está por encima o por debajo de un valor de 0,5, se predice entonces que esa persona no responderá, o tendrá una probabilidad disminuida de responder a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 (si  $PQV \leq 0,5$ ), o responderá, o tendrá una probabilidad aumentada de responder a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 (si  $PQV > 0,5$ ). Por ejemplo, a un sujeto que no tiene alelos menores en ninguno de los dos polimorfismos (homocigoto para el alelo común en ambos loci, de manera que  $V1 = V2 = 0$ ) se le designa una PQV de 0,3205619 y, por consiguiente, se predice que no responde. En otro ejemplo, a un sujeto que es heterocigoto en P1 ( $V1 = 1$ ) y homocigoto para P2 ( $V2 = 2$ ) se le designa entonces una PQV de  $(0,3205619) + (0,2923413 * 1) + (0,2362708 * 2) + (-0,0104643 * 1 * 2) = 1,064516$  y, en consecuencia, se predice que responderá. En este ejemplo, se alcanza una sensibilidad de 0,6285714 y una especificidad de 0,6626506.

En otra realización a modo de ejemplo del método de la invención, el número de alelos menores para ambos SNP rs74888440 (P1) y rs220806 (P2) se codifica como una variable numérica, que puede tomar uno de los siguientes valores: 0, 1 ó 2, indicando las dos variables así creadas como V1 para rs74888440 y V2 para rs220806. A cada sujeto se le designa un valor de la variable cuantitativa predictiva PQV de manera que  $PQV = 0,539548 + (0,460452 * V1) + (-0,1765537 * V2) + (-0,1567797 * V1 * V2)$ . Dependiendo de si la PQV de un sujeto está por encima o por debajo de un valor de 0,5, se predice entonces que ese sujeto no responderá, o tendrá una menor probabilidad de responder a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 (si  $PQV \leq 0,5$ ), o responderá, o tendrá una mayor probabilidad de responder a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 (si  $PQV > 0,5$ ). Por ejemplo, a un sujeto que no tiene alelos menores en ninguno de los dos SNP (homocigoto para el alelo común en ambos loci, de manera que  $V1 = V2 = 0$ ) se le designa una PQV de 0,539548 y, en consecuencia, se predice que responderá. En otro ejemplo, a un sujeto que es heterocigoto en SNP1 ( $V1 = 1$ ) y homocigoto para SNP2 ( $V2 = 2$ ) se le designa entonces una PQV de  $(0,539548) + (0,460452 * 1) + (-0,1765537 * 2) + (-0,1567797 * 1 * 2) = 0,3333333$  y, en consecuencia, se predice que no responderá. En este ejemplo, se alcanza una sensibilidad de 0,6857143 y una especificidad de 0,626506.

De manera similar, un experto en la técnica, teniendo a su disposición los polimorfismos de la tabla 2 y la información adicional anterior, obtendrá fácilmente métodos adecuados, combinaciones de métodos, parámetros y/o coeficientes tales como los ejemplificados en el presente documento, para uso en los métodos de la invención, logrando un alto rendimiento de predicción.

Preferiblemente, la predicción de la respuesta al tratamiento se realiza con una alta exactitud, sensibilidad, precisión, especificidad y/o valor predictivo negativo.

"Exactitud", "sensibilidad", "precisión", "especificidad" y "valor predictivo negativo" son medidas estadísticas a modo de ejemplo del rendimiento del algoritmo de predicción. A continuación, se proporcionan ejemplos para determinar el rendimiento del algoritmo de predicción.

Tal como se usa en el presente documento, la exactitud puede calcularse como  $(\text{número de verdaderos positivos} + \text{número de verdaderos negativos}) / (\text{número de verdaderos positivos} + \text{número de falsos positivos} + \text{número de verdaderos negativos} + \text{número de falsos negativos})$ , por ejemplo,  $(\text{número de pacientes diagnosticados correctamente como que responden al antagonista de CRHR1} + \text{número de pacientes diagnosticados correctamente como que no responden al antagonista de CRHR1}) / (\text{número de pacientes diagnosticados correctamente como que responden al antagonista de CRHR1} + \text{número de pacientes diagnosticados erróneamente como que responden al antagonista de CRHR1} + \text{número de pacientes diagnosticados correctamente como que no responden al antagonista de CRHR1} + \text{número de pacientes diagnosticados erróneamente como que no responden al antagonista de CRHR1})$ .

CRHR1). En algunas realizaciones, la exactitud de la predicción es superior al 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90%.

5 Tal como se usa en el presente documento, la sensibilidad puede calcularse como (verdaderos positivos) / (verdaderos positivos + falsos negativos), por ejemplo, (número de pacientes diagnosticados correctamente como que responden al antagonista de CRHR1) / (número de pacientes diagnosticados correctamente como que responden al antagonista de CRHR1 + número de pacientes diagnosticados erróneamente como que no responden al antagonista de CRHR1). En algunas realizaciones, la sensibilidad de la predicción es superior al 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90%.

10 Tal como se usa en el presente documento, la precisión (también denominada valor predictivo positivo) puede calcularse como (verdaderos positivos) / (verdaderos positivos + falsos positivos), por ejemplo: (número de pacientes diagnosticados correctamente como que responden al antagonista de CRHR1) / (número de pacientes diagnosticados correctamente como que responden al antagonista de CRHR1 + número de pacientes diagnosticados erróneamente como que responden al antagonista de CRHR1). En algunas realizaciones, la precisión de la predicción es superior al 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90%.

15 Tal como se usa en el presente documento, la especificidad se calcula como (verdaderos negativos) / (verdaderos negativos + falsos positivos), por ejemplo: (número de pacientes diagnosticados correctamente como que no responden al antagonista de CRHR1) / (número de pacientes diagnosticados correctamente como que no responden al antagonista de CRHR1 + número de pacientes diagnosticados erróneamente como que responden al antagonista de CRHR1). En algunas realizaciones, la especificidad de la predicción es superior al 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90%.

20 Tal como se usa en el presente documento, el valor predictivo negativo se calcula como (verdaderos negativos) / (verdaderos negativos + falsos negativos), por ejemplo: (número de pacientes diagnosticados correctamente como que no responden al antagonista de CRHR1) / (número de pacientes diagnosticados correctamente como que no responden al antagonista de CRHR1 + número de pacientes diagnosticados erróneamente como que no responden al antagonista de CRHR1). En algunas realizaciones, el valor predictivo negativo es superior al 50%, al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90%.

25 Otras medidas estadísticas útiles para describir el rendimiento del algoritmo de predicción son la media geométrica de sensibilidad y especificidad, la media geométrica del valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo, la medida F y el área bajo la curva ROC, y las razones de probabilidad positiva y negativa, la tasa de falsos descubrimientos y el coeficiente de correlación de Matthews. Estas medidas y el método para su determinación se conocen bien en la técnica.

30 En general, un algoritmo de predicción con alta sensibilidad puede tener baja especificidad y viceversa. Para los propósitos de la presente invención, generalmente es preferible que el algoritmo de predicción se base en varios genotipos de polimorfismos seleccionados de la tabla 2, suficientes para lograr una sensibilidad y especificidad de más del 50% cada uno, opcionalmente al menos el 60% cada uno, al menos el 70% cada uno, al menos el 80% cada uno o al menos el 90% cada uno.

35 Para una predicción de si un paciente responderá o si tiene una probabilidad aumentada de responder a un tratamiento con un antagonista de CRHR1, el algoritmo de predicción puede basarse en varios polimorfismos suficientes para lograr una sensibilidad y/o precisión de predicción de más del 50%, opcionalmente al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90%.

40 Para la predicción de si el sujeto no responderá o si tiene una probabilidad disminuida de responder a un tratamiento con un antagonista de CRHR1, el algoritmo de predicción puede basarse en varios polimorfismos suficientes para lograr una especificidad de predicción y/o un valor predictivo negativo de más del 50%, opcionalmente al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90%.

45 Para una predicción de si un paciente responde o no a un tratamiento con antagonistas de CRHR1, el algoritmo de predicción puede basarse en varios polimorfismos suficientes para lograr una sensibilidad y/o precisión y/o especificidad y/o valor predictivo negativo de más del 50%, opcionalmente al menos el 60%, al menos el 70%, al menos el 80% o al menos el 90%.

50 Basándose en la divulgación de la presente invención, en particular del conjunto altamente útil de genotipos de polimorfismos descrito en la tabla 2, el experto en la técnica puede emplear los métodos de análisis estadístico y/o los métodos de aprendizaje de máquina dados a conocer en el presente documento e identificar parámetros adecuados para mejorar adicionalmente el rendimiento de predicción, tal como se definió anteriormente. Todo el flujo de trabajo estadístico puede automatizarse mediante el uso de un algoritmo tal como se describió anteriormente, implementado y/o almacenado en un medio legible por máquina, por ejemplo, implementado y/o almacenado en un ordenador.

Normalmente, al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al

menos 9, al menos 10, al menos 20, al menos 30, al menos 50, al menos 100, al menos 100, al menos 200 o todos los genotipos de polimorfismos descritos en la tabla 2 se usan para predecir la respuesta al tratamiento a un antagonista de CRHR1.

5 Usando diversos de tales conjuntos de genotipos de polimorfismos y métodos de análisis estadístico tal como se describieron anteriormente, la presente invención logra constantemente un alto rendimiento predictivo al predecir directamente una respuesta clínica. Por ejemplo, el ejemplo 1 describe un estudio con datos clínicos de 300  
10 pacientes inscritos, en donde se usaron 150 genotipos de polimorfismos en un método para predecir la respuesta al tratamiento clínico de los sujetos a un tratamiento con un antagonista de CRHR1. En este caso, se observó una sensibilidad de aproximadamente el 78% y una especificidad de aproximadamente el 73%, lo que se considera que refleja una fiabilidad superior en la predicción de tanto las respuestas positivas verdaderas como las respuestas  
15 negativas verdaderas. Además, el ejemplo 2 proporciona ejemplos de subconjuntos mínimos de sólo uno, dos, cuatro u ocho genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo de genotipos de polimorfismos descritos en la tabla 2, logrando un rendimiento de predicción de una respuesta al tratamiento clínico con valores para la especificidad y sensibilidad que aún son superiores al 60%, o incluso superiores al 70%. El rendimiento predictivo en cuanto a sensibilidad y especificidad puede aumentarse adicionalmente hasta al menos el 75% cada uno, por ejemplo, incluyendo combinaciones específicas de 32 genotipos de polimorfismos, tal como también se muestra en el ejemplo 2.

Además, en pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad, otra realización del método para predecir una respuesta al tratamiento a antagonistas de CRHR1, el método de predicción de una respuesta al tratamiento tal como se describió anteriormente también puede ir acompañado por el análisis del sueño con movimientos oculares  
20 rápidos (REM), por ejemplo durante el sueño nocturno de un paciente en un EEG del sueño. En algunas realizaciones, una alteración en el sueño REM puede servir como biomarcador adicional para identificar sujetos que se beneficiarían del tratamiento con un antagonista de CRHR1. El sueño REM comprende normalmente una coincidencia característica de atonía muscular casi completa, un patrón de oscilaciones cerebrales y movimientos oculares rápidos (REM) similares a la vigilia. La cantidad de REM durante episodios consecutivos de sueño REM generalmente aumenta durante la noche. Los REM simples y cortos con baja amplitud pueden ser característicos de las partes iniciales del sueño REM. La cantidad de REM, en particular dentro del primer episodio de sueño REM, puede ser de relevancia clínica. Datos clínicos y de animales recientes apoyan la correlación de la densidad de REM con una actividad aumentada de CRH. Por ejemplo, Kimura *et al.* (Mol. Psychiatry, 2010) mostraron que ratones que sobreexpresan CRH en el prosencéfalo presentan un aumento constante de sueño con movimientos oculares  
30 rápidos (REM) en comparación con los ratones de tipo natural. Además, pudo demostrarse que el tratamiento con el antagonista de CRHR1 DMP696 podía revertir la potenciación de REM. Además, el análisis de polimorfismos y el análisis de densidad de REM tal como se describe en el presente documento pueden combinarse para predecir la respuesta de pacientes con síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad al tratamiento con un antagonista de CRHR1. El análisis de REM se puede realizar antes, concomitantemente o después del análisis de polimorfismos. Por ejemplo, el análisis de densidad de REM puede realizarse en sujetos que se identificaron por el análisis de polimorfismos como que responden, o que tienen una probabilidad aumentada de responder al tratamiento con un antagonista de CRHR1; o como que no responden, o que tienen una probabilidad disminuida de responder al tratamiento con un antagonista de CRHR1. El registro de un "EEG del sueño" (también denominado "registros polisomáticos") puede comprender electroencefalografía (EEG), electrooculografía vertical y horizontal (EOG),  
40 electromiografía (EMG) y/o electrocardiografía (ECG). En la EOG, pueden registrarse las actividades musculares del ojo derecho e izquierdo mediante electrooculogramas (uno o normalmente dos canales) para visualizar los componentes fásicos del sueño REM. El "análisis de REM" o "el análisis de los movimientos oculares rápidos (REM)" pueden referirse a un método que comprende recodificar las actividades musculares del ojo derecho e izquierdo por EOG y luego analizar el electrooculograma. El reconocimiento de REM en el electrooculograma puede hacerse manualmente, por ejemplo, mediante las directrices convencionales de Rechtschaffen y Kales, 1968, Bethesda, MD: National Institute of Neurological Diseases and Blindness.

#### Métodos de tratamiento

50 En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona métodos de tratamiento de un estado que puede tratarse mediante tratamiento con un antagonista de CRHR1 en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de un antagonista de CRHR1 a un sujeto que lo necesita, en el que se ha predicho que el sujeto responde, o tiene una probabilidad aumentada de responder, al tratamiento con un antagonista de CRHR1, tal como se determina mediante el método descrito anteriormente, y en el que el antagonista de CRHR1 es un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, o una cualquiera de las "formulas I-VI" tal como se da a conocer en las páginas 2-6 y 12-48 del documento WO 2013/160317 (A2) (PCT/EP2013/058413). Asimismo la invención presenta un antagonista de CRHR1 para su uso en el tratamiento de un estado que puede tratarse mediante tratamiento con un antagonista de CRHR1 en un sujeto que lo necesita, en el que se ha predicho que el sujeto responde, o tiene una probabilidad aumentada de responder, al tratamiento con un antagonista de CRHR1, tal como se determina mediante el método descrito anteriormente, y en el que el antagonista de CRHR1 es un compuesto de fórmula I, tal como se define en el presente documento, o una cualquiera de las "fórmulas I-VI" tal como se da a conocer en las páginas 2-6 y 12-48 del documento WO 2013/160317 (A2) (PCT/EP2013/058413).

Los estados que pueden tratarse mediante un tratamiento con un antagonista de CRHR1 se definieron en general

anteriormente. Los estados específicos comprenden, pero no se limitan a, trastornos del comportamiento, trastornos psiquiátricos, trastornos del estado de ánimo, trastornos neurológicos, trastornos neurodegenerativos, trastornos inmunitarios inducidos por estrés o inflamatorios, enfermedades metabólicas o enfermedades cardiovasculares relacionadas con CRH. Específicamente, tales estados comprenden síntomas de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, pánico, fobias, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos del sueño inducidos por estrés, percepción de dolor tal como fibromialgia, trastornos del estado de ánimo tales como síntomas depresivos, incluyendo depresión mayor, depresión de episodio único, depresión recurrente, depresión inducida por malos tratos a menores, trastornos del estado de ánimo asociados con síndrome premenstrual y depresión posparto, distimia, trastornos bipolares, ciclotimia, síndrome de fatiga crónica, cefalea inducida por estrés, trastornos de la alimentación tales como anorexia y bulimia nerviosa, estrés hemorrágico, episodios psicóticos inducidos por estrés, síndrome del enfermo eutiroideo, síndrome de hormona antidiurética inapropiada (ADH), obesidad, esterilidad, traumatismos craneales, traumatismo de la médula espinal, daño neuronal isquémico (por ejemplo, isquemia cerebral tal como isquemia hipocámpica cerebral), daño neuronal excitotóxico, epilepsia, demencia senil del tipo de Alzheimer, demencia multiinfarto, esclerosis lateral amiotrófica, adicciones y dependencias químicas (por ejemplo, dependencias de alcohol, nicotina, cocaína, heroína, benzodiazepinas, u otros fármacos), síntomas de abstinencia de alcohol y drogas, hipertensión, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, osteoporosis, parto prematuro e hipoglucemia, trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide y osteoartritis, dolor, asma, psoriasis y alergias, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, colon espástico, íleo posoperatorio, úlcera, diarrea, fiebre inducida por estrés, infecciones por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, enfermedades gastrointestinales, accidente cerebrovascular, disfunciones inmunitarias inducidas por estrés, espasmos musculares, incontinencia urinaria. En una realización preferida, el estado se selecciona de los grupos que consisten en síntomas depresivos, síntomas de ansiedad o tanto síntomas depresivos como síntomas de ansiedad.

Cualquier antagonista de CRHR1 tal como se define en general mediante la fórmula I en el presente documento, o una cualquiera de las "fórmulas I-VI" tal como se da a conocer en las páginas 2-6 y 12-48 del documento WO 2013/160317 (A2) (PCT/EP2013/058413) puede usarse en el método de tratamiento. En una realización específica del método de tratamiento, el antagonista de CRHR1 se selecciona del grupo que consiste en un antagonista de CRHR1 de tipo I, un antagonista de CRHR1 de tipo II bicíclico, un antagonista de CRHR1 atípico o un antagonista de CRHR1 de ciclohexilamida. En otra realización específica del método de tratamiento, el antagonista de CRHR1 se selecciona del grupo que consiste en GW876008 (emicerfont), GSK-561679 (NBI-77860, verucerfont), GSK586529, BMS-562.086 (pexacerfont), NBI-30775 (R-121919), NBI-34101, CP-316.311, CP-376.395, PF-00572778, NVP-AAG561, Ono-2333MS, E2508, E2009, R317573 (JNJ19567470, CRA5626), R278995 (CRA0450), CRA-1000, CRA-1001, CP154.526, antalarmina, DMP-695, DMP-696, DMP-904, SC-241, BMS-561388, NBI30545, PD-171729, NBI34041, NBI35965, SN003, NBI-27914, *trans*-2-cloro-N-(4-((5-fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-metil)-ciclohexil)-5-(trifluorometil)-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización del método de tratamiento, el antagonista de CRHR1 no es SSR-125543.

Se apreciará que la referencia al tratamiento pretende incluir la prevención así como el alivio parcial, o la remisión completa de los síntomas.

Pueden administrarse antagonistas de CRHR1 como producto químico sin procesar pero el principio activo se formula preferiblemente en una composición farmacéutica adecuada para su administración por cualquier vía conveniente, preferiblemente en una forma adecuada para su uso en medicina humana. El tratamiento puede comprender cualquier vía de administración adecuada, tal como administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), por depósito o rectal o en una forma adecuada para su administración mediante administración por inhalación o insuflación (o bien a través de la boca o bien de la nariz) del antagonista de CRHR1.

Los antagonistas de CRHR1 pueden administrarse a cualquier dosis eficaz adecuada, que un experto en la técnica adaptará fácilmente, por ejemplo, al estado específico que va a tratarse. Para muchas indicaciones terapéuticas abarcadas en el presente documento, será eficaz una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg al día, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 1000 mg al día, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg al día, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg o de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mg diariamente. Se apreciará que puede ser necesario hacer variaciones de rutina en la dosificación, dependiendo de la edad y el estado del paciente y la dosificación precisa estará en última instancia al criterio del médico o veterinario encargado. La dosificación también dependerá de la vía de administración y el compuesto particular seleccionado. Por tanto, para la administración parenteral una dosis diaria estará normalmente en el intervalo de 1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de 1 a 80 mg al día. Para administración oral una dosis diaria estará normalmente dentro del intervalo de 1 a 300 mg por ejemplo de 1 a 100 mg de un antagonista de CRHR1. Por ejemplo, en el tratamiento de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad, pueden ser eficaces dosis orales diarias de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg o aproximadamente 100 mg de un antagonista de CRHR1.

#### Composiciones, kits y alineamientos y usos de los mismos

La divulgación proporciona además composiciones que comprenden polinucleótidos (por ejemplo, sondas), así como kits y alineamientos. Composiciones, kits y alineamientos de polinucleótidos son útiles en, por ejemplo, la detección

de la presencia de (a) uno o más genotipos de polimorfismos tal como se da a conocer en la tabla 2, (b) uno o más genotipos de polimorfismos que están en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a) o una combinación de (a) y (b). Las composiciones, kits y alineamientos son útiles además para predecir la respuesta al tratamiento de un sujeto al tratamiento con un antagonista de CRHR1.

- 5 Las composiciones, kits o alineamientos pueden incluir al menos un polinucleótido que puede hibridarse específicamente con un ácido nucleico que comprende: (a) al menos un genotipo de polimorfismo tal como se da a conocer en la tabla 2; (b) al menos un genotipo de polimorfismo que está en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a) o (c) una combinación de (a) y (b). En una realización, el al menos un polinucleótido comprende menos de 100.000, menos de 90.000, menos de 80.000, menos de 70.000, menos de 60.000, menos de 50.000, menos de 40.000, menos de 30.000, menos de 20.000, menos de 15.000, menos de 10.000, menos de 5.000, menos de 4.000, menos de 3.000, menos de 2.000, menos de 1.500, menos de 1.000, menos de 750, menos de 500, menos de 200, menos de 100 o menos de 50 polinucleótidos diferentes en total. Específicamente, las composiciones, kits o alineamientos pueden incluir al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 15, al menos 20, o al menos 30, o al menos 50, o al menos 100, o al menos 200, o 274 polinucleótidos que pueden hibridarse específicamente con cada uno de al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 15, al menos 20, o al menos 30, o al menos 50, o al menos 100, o al menos 200, o 274 de (a) al menos un genotipo de polimorfismo tal como se da a conocer en la tabla 2; (b) al menos un genotipo de polimorfismo que está en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a) o (c) una combinación de (a) y (b).

- Un polinucleótido puede incluir una secuencia codificante o secuencia no codificante (por ejemplo, exones, intrones o secuencias reguladoras en 5' o 3'). El polinucleótido también puede ser mono o bicatenario y de longitud variable. En algunas realizaciones, la longitud de una hebra de un polinucleótido que puede hibridarse específicamente con un ácido nucleico que comprende: (a) al menos un genotipo de polimorfismo tal como se da a conocer en la tabla 2; (b) al menos un genotipo de polimorfismo que está en desequilibrio de ligamiento con uno cualquiera de los genotipos de polimorfismos de (a) o (c) una combinación de (a) y (b) puede ser de aproximadamente seis nucleótidos (por ejemplo, aproximadamente siete nucleótidos, aproximadamente ocho nucleótidos, aproximadamente nueve nucleótidos, aproximadamente 10 nucleótidos, aproximadamente 12 nucleótidos, aproximadamente 13 nucleótidos, aproximadamente 14 nucleótidos, aproximadamente 15 nucleótidos, aproximadamente 20 nucleótidos, aproximadamente 25 nucleótidos, aproximadamente 30 nucleótidos, aproximadamente 35 nucleótidos, aproximadamente 40 nucleótidos, aproximadamente 50 nucleótidos, aproximadamente 75 nucleótidos, aproximadamente 100 nucleótidos, o aproximadamente 150 o más nucleótidos) de longitud. Tal como se conoce comúnmente en la técnica, un polinucleótido más largo permite a menudo condiciones de hibridación y lavado de rigurosidad superior. El polinucleótido puede ser ADN, ARN, ADN o ARN modificado, o un híbrido, en donde el ácido nucleico contiene cualquier combinación de desoxirribonucleótidos, y cualquier combinación de uracilo, adenina, timina, citosina y guanina, así como otras bases tales como inosina, xantina e hipoxantina.

- Los polinucleótidos pueden unirse a un soporte sólido, por ejemplo, un material poroso o no poroso que es insoluble. Los polinucleótidos pueden disponerse en un alineamiento sobre el soporte sólido, por ejemplo, en un microalineamiento. Un soporte sólido puede estar compuesto de un material natural o sintético, un material orgánico o inorgánico. La composición del soporte sólido sobre el que se unen las secuencias de polinucleótido mediante la unión terminal o bien 5' o bien 3' depende generalmente del método de unión (por ejemplo, unión covalente). Los soportes sólidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, plásticos, resinas, polisacáridos, sílice o materiales a base de sílice, vidrio funcionalizado, silicio modificado, carbono, metales, vidrios inorgánicos, membranas, nailon, fibras naturales tales como seda, lana y algodón, o polímeros. El material que comprende el soporte sólido puede tener grupos reactivos tales como grupos carboxilo, amino o hidroxilo, que se usan para la unión de los polinucleótidos. Los soportes sólidos poliméricos pueden incluir, por ejemplo, poliestireno, tetraftalato de polietilenglicol, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), polivinilpirrolidona, poli(acrilonitrilo), poli(metacrilato de metilo), politetrafluoroetileno, caucho de butilo, caucho de estireno-butadieno, caucho natural, polietileno, polipropileno, (poli)tetrafluoroetileno, (poli)fluoruro de vinilideno, policarbonato o polimetilpenteno (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.427.779). Alternativamente, los polinucleótidos pueden unirse al soporte sólido sin el uso de tales grupos funcionales.

- Los alineamientos de polinucleótidos también pueden conjugarse con partículas de soporte sólido. Muchas partículas de soporte sólido adecuadas se conocen en la técnica e incluyen ilustrativamente, por ejemplo, partículas, tales como partículas codificadas de tipo Luminex®, partículas magnéticas y partículas de vidrio. Partículas a modo de ejemplo que pueden usarse pueden tener una variedad de tamaños y propiedades físicas. Las partículas pueden seleccionarse para que tengan una variedad de propiedades útiles para formatos experimentales particulares. Por ejemplo, pueden seleccionarse partículas que permanecen suspendidas en una disolución de viscosidad deseada o que precipitan fácilmente en una disolución de viscosidad deseada. Las partículas pueden seleccionarse para facilitar la separación de los constituyentes de la muestra, por ejemplo, incluyendo etiquetas de purificación para la separación con un material de unión a etiqueta adecuado, propiedades paramagnéticas para la separación magnética, y similares. En algunas realizaciones, se usan partículas codificadas. Cada partícula incluye un código

único (tal como un código de barras, un código de luminiscencia, un código de fluorescencia, un código de ácido nucleico, y similares). La codificación puede usarse para proporcionar partículas para evaluar diferentes ácidos nucleicos en una sola muestra biológica. El código está incrustado (por ejemplo, dentro del interior de la partícula) o unido de otra manera a la partícula de manera que es estable a través de la hibridación y el análisis. El código puede proporcionarse por cualquier medio detectable, tal como por codificación holográfica, por una propiedad de fluorescencia, color, forma, tamaño, peso, emisión de luz, emisión de puntos cuánticos y similares para identificar partículas y, por tanto, las sondas de captura inmovilizadas a las mismas. La codificación también puede ser la razón de dos o más colorantes en una partícula que es diferente de la razón presente en otra partícula. Por ejemplo, las partículas pueden codificarse utilizando etiquetas ópticas, químicas, físicas o electrónicas. Ejemplos de tales tecnologías de codificación son los códigos de barras ópticos, colorantes fluorescentes u otros medios. En algunas realizaciones, el código de partículas es un ácido nucleico, por ejemplo, un ácido nucleico monocatenario.

Pueden usarse diferentes partículas codificadas para detectar o medir múltiples ácidos nucleicos (por ejemplo, genotipos de polimorfismos o ARNm) en paralelo, siempre que la codificación pueda usarse para identificar el polinucleótido (correspondiente a un ácido nucleico analito) en una partícula particular, y por tanto, la presencia o la cantidad del ácido nucleico analito (por ejemplo, un genotipo de polimorfismo o ARNm de una muestra biológica) que está evaluándose. Una muestra puede ponerse en contacto con una pluralidad de tales partículas codificadas. Cuando se evalúan las partículas, por ejemplo, utilizando un escáner fluorescente, el código de la partícula se lee como lo es la fluorescencia asociada con la partícula de cualquier sonda usada para evaluar la modificación del sustrato intacto asociado con las partículas.

Una plataforma a modo de ejemplo utiliza mezclas de tintes fluorescentes impregnados en partículas de polímero como medio para identificar cada miembro de un conjunto de partículas en el que se ha inmovilizado una sonda de captura específica. Otra plataforma a modo de ejemplo usa códigos de barras holográficos para identificar partículas de vidrio cilíndricas. Por ejemplo, Chandler *et al.* (patente estadounidense n.º 5.981.180) describen un sistema basado en partículas en el que diferentes tipos de partículas están codificados por mezclas de diversas proporciones de dos o más colorantes fluorescentes impregnados en partículas de polímero. Soini (patente estadounidense n.º 5.028.545) describe un sistema de ensayo multiplexado basado en partículas que emplea fluorescencia de resolución temporal para la identificación de partículas. Fulwyler (patente estadounidense n.º 4.499.052) describe un método a modo de ejemplo para usar partículas distinguidas por color y/o tamaño. Las publicaciones estadounidenses n.ºs 2004-0179267, 2004-0132205, 2004-0130786, 2004-0130761, 2004-0126875, 2004-0125424 y 2004-0075907 describen partículas a modo de ejemplo codificadas por códigos de barras holográficos.

La patente estadounidense n.º 6.916.661 describe micropartículas poliméricas que están asociadas con nanopartículas que tienen colorantes que proporcionan un código para las partículas. Las micropartículas poliméricas pueden tener un diámetro de menos de un milímetro, por ejemplo, un tamaño que oscila entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1.000 micrómetros de diámetro, por ejemplo, 3-25  $\mu\text{m}$  o aproximadamente 6-12  $\mu\text{m}$ . Las nanopartículas pueden tener, por ejemplo, un diámetro de desde aproximadamente 1 nanómetro (nm) hasta aproximadamente 100.000 nm de diámetro, por ejemplo, de aproximadamente 10 - 1.000 nm o 200 - 500 nm.

Un "alineamiento", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una pluralidad de polinucleótidos comprendidos en la composición o el kit que está inmovilizándose en posiciones predeterminadas sobre un soporte sólido de manera que cada polinucleótido puede identificarse por su posición.

Las composiciones, kits y alineamientos pueden usarse, pero no necesariamente, en el análisis de genotipado de todo el genoma, pero para el análisis de genotipado eficaz, de bajo coste y específico de la solicitud, se adaptan para usarse en los métodos de predicción de una respuesta al tratamiento a un tratamiento con un antagonista de CRHR1, tal como se describe en el presente documento. Por tanto, en algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones, kits y alineamientos descritos en el presente documento, el alineamiento de polinucleótidos tiene menos de 100.000 (por ejemplo, menos de 90.000; menos de 80.000; menos de 70.000; menos de 60.000; menos de 50.000; menos de 40.000; menos de 30.000; menos de 20.000; menos de 15.000; menos de 10.000; menos de 5.000; menos de 4.000; menos de 3.000; menos de 2.000; menos de 1.500; menos de 1.000; menos de 750; menos de 500; menos de 200, menos de 100 o menos de 50) polinucleótidos diferentes.

Los kits descritos anteriormente pueden, opcionalmente, contener instrucciones para detectar la presencia o ausencia de al menos un genotipo de polimorfismo en una muestra obtenida de un sujeto. En algunas realizaciones, los kits pueden incluir uno o más reactivos para procesar una muestra biológica. Por ejemplo, un kit puede incluir reactivos para aislar ARNm o ADN genómico de una muestra biológica y/o reactivos para amplificar ARNm aislado (por ejemplo, transcriptasa inversa, cebadores para transcripción inversa o amplificación por PCR, o dNTP) y/o ADN genómico. Los kits también pueden, opcionalmente, contener uno o más reactivos para marcar de manera detectable un ARNm, un amplicón de ARNm, un ADN genómico o un amplicón de ADN, reactivos que pueden incluir, por ejemplo, una enzima tal como un fragmento Klenow de ADN polimerasa, polinucleótido cinasa de T4, uno o más dNTP marcados de manera detectable o ATP fosfato gamma marcado de manera detectable (por ejemplo, 33P-ATP). En algunas realizaciones, los kits pueden incluir un paquete de software para analizar los resultados de, por ejemplo, un análisis de microalineamiento. Los kits descritos en el presente documento también pueden incluir, opcionalmente, instrucciones para administrar un antagonista de CRHR1 donde la presencia o ausencia de uno o

más genotipos de polimorfismos detectables por la pluralidad de polinucleótidos o el alineamiento predice que un sujeto responderá a un antagonista de CRHR1.

Los siguientes son ejemplos de la práctica de la invención. No deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención de ninguna manera.

5 **Ejemplos**

Ejemplo 1

Basándose en estudios científicos básicos, se reconoció el papel de CRH como causa de signos y síntomas prevalentes en depresión, haciendo que el bloqueo de la señalización de CRH/CRHR1 sea una opción de tratamiento viable. Hallazgos clínicos adicionales han encontrado que CRH está elevada en un subgrupo de  
10 pacientes con depresión, en donde CRH provoca síntomas centrales. El compuesto SSR-125543 se ha desarrollado en otra parte como antagonista de CRHR1 específico que bloquea el efecto de CRH. Un ensayo clínico que evalúa la eficacia y tolerabilidad de SSR-125543 en comparación con placebo y un antidepresivo convencional se ha llevado a cabo previamente sin haber predicho la respuesta al tratamiento según la invención. Sin embargo, basándose en estudios adicionales (no publicados), se reconoció que entre los pacientes a los que se les  
15 diagnóstica depresión mayor, sólo una fracción del 20-30% tiene sobreactividad de CRH central. Por tanto, una fracción sustancial de pacientes no estratificados podría no mostrar una respuesta al tratamiento, en vista de aproximadamente el 70-80% de pacientes tratados con el antagonista de CRHR1 que no tienen un aumento de CRH central. Dada la especificidad farmacológica, probablemente sólo los pacientes con sobreactividad de CRH central se benefician de los antagonistas de CRHR1, tales como SSR-125543.

20 En el presente documento, se ha ideado un método de predicción de una respuesta clínica al tratamiento (por ejemplo, tal como se mide mediante la puntuación de HAM-D), que detecta uno o más genotipos de polimorfismos seleccionados de los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2, usando un chip que contiene sondas específicas para estos genotipos de polimorfismos, permitiendo la identificación de pacientes depresivos que es probable que respondan a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 tal como SSR-125543. Muestras de ADN obtenidas de 300 sujetos incluidos en el ensayo clínico anterior, tal como se mencionó anteriormente, se analizaron extensamente mediante genotipado de polimorfismos. Usando un algoritmo de aprendizaje de máquina tal como se describe en el presente documento, se identificaron genotipos de polimorfismos predictivos de una  
25 respuesta a SSR-125543, tal como se da a conocer en la tabla 2. Además, se usaron 150 o más genotipos de polimorfismos de este conjunto para “entrenar” adicionalmente al algoritmo, asistido por algoritmos de aprendizaje de máquina comunes tal como se describe en el presente documento, y para someter a prueba la predicción. Por tanto, teniendo a disposición el conjunto de genotipos de polimorfismos útiles tal como se da a conocer en la tabla 2, puede idearse fácilmente un algoritmo de predicción, que proporciona predicción superior de una respuesta clínica con alta sensibilidad y especificidad. Tal como se muestra en la tabla 3, se han logrado predicciones de prueba de una respuesta clínica con una sensibilidad de aproximadamente el 78% y una especificidad de aproximadamente el  
30 73%.

Tabla 3

		Fenotipo observado	
		Buena respuesta	Mala respuesta
Predicción de prueba	Buena respuesta	21	13
	Mala respuesta	6	36
		Sensibilidad 78%	Especificidad 73%

Para excluir la posibilidad de que los genotipos de polimorfismos dados a conocer en el presente documento simplemente identifiquen a los pacientes que responden bien a cualquier tipo de intervención farmacológica, también se sometió a prueba el rendimiento del método entre los pacientes tratados con el antidepresivo convencional escitalopram usado como comparador en el ensayo clínico anterior. La sensibilidad fue del 50% y la especificidad fue del 43% y, por tanto, insensible y no específica con respecto a la predicción de la respuesta a un antidepresivo convencional, véase la tabla 4. Por tanto, el presente método debe considerarse altamente específico para predecir la respuesta a los antagonistas de CRHR1.

45

Tabla 4

		Fenotipo observado	
		Buena respuesta	Mala respuesta
Predicción de prueba	Buena respuesta	23	17
	Mala respuesta	23	13
		Sensibilidad 50%	Especificidad 43%

5 Los resultados anteriores fueron aún más desafiados al considerar una “división afortunada” entre la cohorte de entrenamiento y la de prueba. Se calcularon otras 10.000 divisiones aleatorias que corroboraron el resultado inicial, logrando una razón de probabilidad de 5, lo que indica que las posibilidades de no respuesta son 5 veces mayores si el análisis de genotipado de CRH descrito en el presente documento predice una mala respuesta. Transformar estos hallazgos en una curva de transcurso temporal en la que los pacientes deprimidos que resultaron positivos en el análisis de genotipado de CRH y tratados con SSR-125543 se compararon con los pacientes tratados con placebo dieron como resultado una clara superioridad del fármaco en investigación, véase la figura 1. Las curvas de transcurso temporal revelaron una marcada diferencia entre el placebo y SSR-125543 comenzando después de 2 semanas de tratamiento, según lo medido usando, por ejemplo, la escala HAM-D. La diferencia en la respuesta entre los pacientes tratados con SSR-125543 y los que recibieron placebo es significativa ( $p < 0,01$ ). En esencia, los sujetos con resultados positivos en el método de predicción descrito en el presente documento, basados en un análisis de genotipado de CRH usando 150 de los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2, constituyen el 28% de la muestra general de pacientes y el 78% de los pacientes de esta muestra respondieron cuando se trataron con SSR-125543.

Ejemplo 2

20 Para evaluar aún más la utilidad del conjunto de genotipos de polimorfismos proporcionado en la tabla 2, se han sometido a prueba predicciones adicionales usando subconjuntos mínimos seleccionados como variables de predicción. Tan pocos genotipos de polimorfismos singulares seleccionados de la tabla 2, así como los subconjuntos de dos, cuatro u ocho genotipos de polimorfismos seleccionados de la tabla 2 resultaron útiles en el método de predicción de una respuesta clínica, por ejemplo, según lo medido por la escala HAM-D.

25 La respuesta al tratamiento a una terapia antidepresiva que comprende SSR-125543 se pronosticó basándose en los mismos datos de pacientes del ensayo clínico anterior y el conjunto de genotipado de polimorfismos expuesto tal como se describió anteriormente, usando herramientas estadísticas seleccionadas del grupo que consiste en bosques aleatorios, máquinas de vectores de soporte, redes neuronales, análisis discriminantes lineales, métodos de agrupamiento tales como los vecinos más cercanos a k y sus respectivos derivados, modelos lineales y sus derivados, así como sus combinaciones.

30 Sorprendentemente, incluso este análisis univariado, bivariado, cuadvariado u octovariado usando combinaciones de genotipos de polimorfismos tal como se da a conocer en las tablas 2, 5-7 en el presente documento, proporcionó predicciones de respuesta clínica de una calidad significativamente mejor (es decir, tanto la sensibilidad como la especificidad  $> 50\%$ ) que la aleatoriedad, basándose en la evaluación del valor P de la concordancia entre el resultado observado y el predicho en un procedimiento de validación cruzada de 10 veces.

35 En particular, se identificó un número total de 78 genotipos de polimorfismos singulares con valores de P nominalmente significativos. De ellos, 46 dieron una especificidad y sensibilidad de  $> 50\%$  cada una para predecir una respuesta clínica. Un polimorfismo singular produjo tanto una sensibilidad como una especificidad de más del 60% cada una para predecir una respuesta clínica.

40 De todas las combinaciones sometidas a prueba de dos de los polimorfismos de predicción univariada significativa, 237 mostraron tanto una sensibilidad como especificidad de al menos el 60% cada una para predecir una respuesta clínica. Finalmente, un número de 46 combinaciones sometidas a prueba de dos de los genotipos de polimorfismos de predicción univariada significativa dieron una sensibilidad y especificidad más allá del 65% cada una para predecir una respuesta clínica, véase la tabla 5.

Tabla 5 - Conjuntos bivariados de genotipos de polimorfismos

P_ID1	P_ID2	rs_p1	p2	valor p	sensibilidad	especificidad
11	181	rs74888440	rs9813396	0,00027897	0,62857143	0,6626506
11	192	rs74888440	rs72693005	0,00060709	0,67142857	0,60240964

ES 2 724 100 T3

11	207	rs74888440	rs220806	0,00010088	0,68571429	0,62650602
11	218	rs74888440	rs1944887	0,00015583	0,62857143	0,6746988
11	226	rs74888440	rs532996	0,00082753	0,62857143	0,63855422
11	227	rs74888440	rs9571939	0,00082753	0,62857143	0,63855422
11	228	rs74888440	rs2173530	0,00082753	0,62857143	0,63855422
11	244	rs74888440	rs2044070	0,00352822	0,62857143	0,60240964
11	245	rs74888440	rs920640	0,00352822	0,62857143	0,60240964
112	175	rs2260882	rs7648662	2,12E-05	0,64285714	0,69879518
112	237	rs2260882	rs12917505	0,00090174	0,61428571	0,65060241
112	238	rs2260882	rs16977818	2,19E-05	0,71428571	0,62650602
112	240	rs2260882	rs10851628	0,00039921	0,65714286	0,62650602
112	243	rs2260882	rs6493965	0,00137357	0,62857143	0,62650602
112	245	rs2260882	rs920640	0,0006793	0,65714286	0,61445783
112	246	rs2260882	rs920638	0,00202984	0,64285714	0,60240964
112	250	rs2260882	rs735164	0,00383837	0,61428571	0,61445783
112	277	rs2260882	rs2044230	0,00048656	0,62857143	0,65060241
116	179	rs2257474	rs6549407	0,00352822	0,62857143	0,60240964
116	182	rs2257474	rs12489026	0,00030332	0,61428571	0,6746988
116	191	rs2257474	rs1383699	7,55E-05	0,71428571	0,60240964
116	234	rs2257474	rs8042817	0,00011443	0,67142857	0,63855422
116	235	rs2257474	rs28811003	0,00039921	0,65714286	0,62650602
121	127	rs2028629	rs79320848	0,00383837	0,61428571	0,61445783
121	184	rs2028629	rs11715827	0,00015583	0,62857143	0,6746988
121	185	rs2028629	rs58882373	0,00015583	0,62857143	0,6746988
121	191	rs2028629	rs1383699	0,00082753	0,62857143	0,63855422
121	202	rs2028629	rs4836256	2,30E-05	0,62857143	0,71084337
121	233	rs2028629	rs929610	4,11E-05	0,64285714	0,68674699
121	237	rs2028629	rs12917505	7,00E-05	0,65714286	0,6626506
121	238	rs2028629	rs16977818	7,75E-05	0,64285714	0,6746988
121	239	rs2028629	rs11071351	0,00112948	0,65714286	0,60240964
121	240	rs2028629	rs10851628	3,32E-06	0,7	0,6746988
121	241	rs2028629	rs930473	7,72E-06	0,68571429	0,6746988
121	242	rs2028629	rs1441824	0,00011443	0,67142857	0,63855422
121	243	rs2028629	rs6493965	1,53E-05	0,68571429	0,6626506
121	244	rs2028629	rs2044070	3,32E-06	0,7	0,6746988
121	245	rs2028629	rs920640	3,72E-05	0,65714286	0,6746988
121	246	rs2028629	rs920638	3,32E-06	0,7	0,6746988
123	218	rs4812040	rs1944887	0,00125068	0,64285714	0,61445783
123	235	rs4812040	rs28811003	0,00052981	0,61428571	0,6626506
127	192	rs79320848	rs72693005	0,00035634	0,67142857	0,61445783

ES 2 724 100 T3

127	207	rs79320848	rs220806	0,00025408	0,64285714	0,65060241
127	218	rs79320848	rs1944887	0,00030332	0,61428571	0,6746988
132	184	rs6026567	rs11715827	2,69E-06	0,61428571	0,75903614
132	185	rs6026567	rs58882373	1,22E-05	0,61428571	0,73493976
132	213	rs6026567	rs2935752	0,00030332	0,61428571	0,6746988
132	214	rs6026567	rs2935751	0,00030332	0,61428571	0,6746988
132	237	rs6026567	rs12917505	4,82E-05	0,61428571	0,71084337
132	238	rs6026567	rs16977818	9,16E-05	0,61428571	0,69879518
132	239	rs6026567	rs11071351	0,00242522	0,61428571	0,62650602
132	240	rs6026567	rs10851628	7,00E-05	0,65714286	0,6626506
132	241	rs6026567	rs930473	0,00030332	0,61428571	0,6746988
132	244	rs6026567	rs2044070	0,00027897	0,62857143	0,6626506
133	190	rs968519	rs1383707	0,00016904	0,61428571	0,68674699
133	238	rs968519	rs16977818	0,00052981	0,61428571	0,6626506
133	240	rs968519	rs10851628	9,16E-05	0,61428571	0,69879518
133	241	rs968519	rs930473	9,16E-05	0,61428571	0,69879518
133	243	rs968519	rs6493965	9,16E-05	0,61428571	0,69879518
133	245	rs968519	rs920640	0,00052981	0,61428571	0,6626506
141	157	rs6092704	rs2242071	0,0006793	0,65714286	0,61445783
141	181	rs6092704	rs9813396	4,11E-05	0,71428571	0,61445783
141	187	rs6092704	rs10034039	0,00012826	0,65714286	0,65060241
141	190	rs6092704	rs1383707	0,00012826	0,65714286	0,65060241
141	191	rs6092704	rs1383699	0,00202984	0,64285714	0,60240964
141	212	rs6092704	rs3133622	0,00383837	0,61428571	0,61445783
141	259	rs6092704	rs487011	0,00149683	0,61428571	0,63855422
155	207	rs7523266	rs220806	0,00090174	0,61428571	0,65060241
156	207	rs6686061	rs220806	0,00090174	0,61428571	0,65060241
157	215	rs2242071	rs4570614	0,00352822	0,62857143	0,60240964
168	192	rs809482	rs72693005	0,00352822	0,62857143	0,60240964
176	234	rs616870	rs8042817	0,00593832	0,61428571	0,60240964
179	223	rs6549407	rs876270	0,00039921	0,65714286	0,62650602
179	224	rs6549407	rs11834041	0,00020436	0,67142857	0,62650602
179	248	rs6549407	rs7165629	0,00015717	0,7	0,60240964
180	187	rs6766242	rs10034039	4,11E-05	0,71428571	0,61445783
180	220	rs6766242	rs7121326	0,00082753	0,62857143	0,63855422
180	223	rs6766242	rs876270	7,75E-05	0,64285714	0,6746988
180	224	rs6766242	rs11834041	3,72E-05	0,65714286	0,6746988
180	227	rs6766242	rs9571939	0,00593832	0,61428571	0,60240964
180	234	rs6766242	rs8042817	0,00030332	0,61428571	0,6746988
180	235	rs6766242	rs28811003	0,00090174	0,61428571	0,65060241

ES 2 724 100 T3

182	187	rs12489026	rs10034039	2,94E-05	0,68571429	0,65060241
182	188	rs12489026	rs17616338	0,00052981	0,61428571	0,6626506
182	218	rs12489026	rs1944887	0,00383837	0,61428571	0,61445783
182	224	rs12489026	rs11834041	4,82E-05	0,61428571	0,71084337
184	218	rs11715827	rs1944887	0,00082753	0,62857143	0,63855422
184	219	rs11715827	rs10894873	0,00383837	0,61428571	0,61445783
184	236	rs11715827	rs894342	4,48E-05	0,62857143	0,69879518
184	237	rs11715827	rs12917505	2,30E-05	0,62857143	0,71084337
184	238	rs11715827	rs16977818	2,30E-05	0,62857143	0,71084337
184	239	rs11715827	rs11071351	8,72E-06	0,67142857	0,68674699
184	240	rs11715827	rs10851628	1,14E-05	0,62857143	0,72289157
184	241	rs11715827	rs930473	4,82E-05	0,61428571	0,71084337
184	242	rs11715827	rs1441824	2,30E-05	0,62857143	0,71084337
184	243	rs11715827	rs6493965	9,16E-05	0,61428571	0,69879518
184	244	rs11715827	rs2044070	4,48E-05	0,62857143	0,69879518
184	245	rs11715827	rs920640	1,06E-05	0,64285714	0,71084337
184	246	rs11715827	rs920638	2,12E-05	0,64285714	0,69879518
185	219	rs58882373	rs10894873	0,00137357	0,62857143	0,62650602
185	234	rs58882373	rs8042817	0,00149683	0,61428571	0,63855422
185	236	rs58882373	rs894342	0,00015583	0,62857143	0,6746988
185	237	rs58882373	rs12917505	1,14E-05	0,62857143	0,72289157
185	238	rs58882373	rs16977818	2,30E-05	0,62857143	0,71084337
185	239	rs58882373	rs11071351	8,72E-06	0,67142857	0,68674699
185	240	rs58882373	rs10851628	1,14E-05	0,62857143	0,72289157
185	241	rs58882373	rs930473	4,82E-05	0,61428571	0,71084337
185	242	rs58882373	rs1441824	2,30E-05	0,62857143	0,71084337
185	243	rs58882373	rs6493965	4,48E-05	0,62857143	0,69879518
185	244	rs58882373	rs2044070	4,48E-05	0,62857143	0,69879518
185	245	rs58882373	rs920640	4,48E-05	0,62857143	0,69879518
185	246	rs58882373	rs920638	4,48E-05	0,62857143	0,69879518
186	236	rs12490095	rs894342	2,57E-06	0,62857143	0,74698795
187	188	rs10034039	rs17616338	8,78E-05	0,7	0,61445783
187	193	rs10034039	rs1170303	0,00090174	0,61428571	0,65060241
187	198	rs10034039	rs66624622	0,00015583	0,62857143	0,6746988
187	215	rs10034039	rs4570614	0,00052981	0,61428571	0,6626506
187	216	rs10034039	rs4758040	0,00014215	0,64285714	0,6626506
187	239	rs10034039	rs11071351	0,00030332	0,61428571	0,6746988
188	191	rs17616338	rs1383699	0,00018028	0,68571429	0,61445783
189	218	rs80049044	rs1944887	0,00018028	0,68571429	0,61445783
190	193	rs1383707	rs1170303	0,00039921	0,65714286	0,62650602

ES 2 724 100 T3

190	212	rs1383707	rs3133622	1,61E-06	0,75714286	0,62650602
190	216	rs1383707	rs4758040	0,00039921	0,65714286	0,62650602
190	234	rs1383707	rs8042817	1,53E-05	0,74285714	0,60240964
190	237	rs1383707	rs12917505	0,00027897	0,62857143	0,6626506
190	242	rs1383707	rs1441824	0,00149683	0,61428571	0,63855422
190	252	rs1383707	rs4610906	0,00090174	0,61428571	0,65060241
191	216	rs1383699	rs4758040	0,00137357	0,62857143	0,62650602
191	234	rs1383699	rs8042817	0,00015717	0,7	0,60240964
191	235	rs1383699	rs28811003	0,00031476	0,68571429	0,60240964
191	237	rs1383699	rs12917505	2,19E-05	0,71428571	0,62650602
191	238	rs1383699	rs16977818	4,03E-06	0,74285714	0,62650602
191	240	rs1383699	rs10851628	2,19E-05	0,71428571	0,62650602
191	241	rs1383699	rs930473	0,00010088	0,68571429	0,62650602
191	242	rs1383699	rs1441824	0,00112948	0,65714286	0,60240964
191	243	rs1383699	rs6493965	1,14E-05	0,71428571	0,63855422
191	244	rs1383699	rs2044070	0,0006793	0,65714286	0,61445783
191	245	rs1383699	rs920640	1,14E-05	0,71428571	0,63855422
191	246	rs1383699	rs920638	3,27E-06	0,75714286	0,61445783
191	259	rs1383699	rs487011	4,11E-05	0,71428571	0,61445783
192	252	rs72693005	rs4610906	0,00202984	0,64285714	0,60240964
192	259	rs72693005	rs487011	1,53E-05	0,74285714	0,60240964
193	218	rs1170303	rs1944887	0,00112948	0,65714286	0,60240964
193	259	rs1170303	rs487011	0,00137357	0,62857143	0,62650602
198	226	rs66624622	rs532996	0,00039921	0,65714286	0,62650602
198	227	rs66624622	rs9571939	0,00039921	0,65714286	0,62650602
198	228	rs66624622	rs2173530	0,00137357	0,62857143	0,62650602
199	259	rs72784444	rs487011	0,00149683	0,61428571	0,63855422
201	237	rs62377761	rs12917505	0,00060709	0,67142857	0,60240964
201	238	rs62377761	rs16977818	0,00137357	0,62857143	0,62650602
201	244	rs62377761	rs2044070	0,00052981	0,61428571	0,6626506
202	206	rs4836256	rs730976	0,00593832	0,61428571	0,60240964
202	218	rs4836256	rs1944887	0,00016904	0,61428571	0,68674699
202	225	rs4836256	rs67959715	0,00044281	0,64285714	0,63855422
202	236	rs4836256	rs894342	7,00E-05	0,65714286	0,6626506
202	237	rs4836256	rs12917505	1,82E-06	0,68571429	0,69879518
202	238	rs4836256	rs16977818	2,12E-05	0,64285714	0,69879518
202	239	rs4836256	rs11071351	0,00044281	0,64285714	0,63855422
202	240	rs4836256	rs10851628	4,11E-05	0,64285714	0,68674699
202	241	rs4836256	rs930473	4,27E-06	0,67142857	0,69879518
202	242	rs4836256	rs1441824	0,00012826	0,65714286	0,65060241

ES 2 724 100 T3

202	243	rs4836256	rs6493965	4,27E-06	0,67142857	0,69879518
202	244	rs4836256	rs2044070	1,73E-05	0,67142857	0,6746988
202	245	rs4836256	rs920640	8,72E-06	0,67142857	0,68674699
202	246	rs4836256	rs920638	8,72E-06	0,67142857	0,68674699
206	218	rs730976	rs1944887	0,00242522	0,61428571	0,62650602
211	235	rs3735833	rs28811003	8,47E-05	0,62857143	0,68674699
213	233	rs2935752	rs929610	0,00149683	0,61428571	0,63855422
213	236	rs2935752	rs894342	0,00011443	0,67142857	0,63855422
213	237	rs2935752	rs12917505	9,69E-06	0,65714286	0,69879518
213	238	rs2935752	rs16977818	4,73E-06	0,65714286	0,71084337
213	239	rs2935752	rs11071351	0,00014215	0,64285714	0,6626506
213	240	rs2935752	rs10851628	4,73E-06	0,65714286	0,71084337
213	241	rs2935752	rs930473	1,06E-05	0,64285714	0,71084337
213	242	rs2935752	rs1441824	6,25E-05	0,67142857	0,65060241
213	243	rs2935752	rs6493965	1,06E-05	0,64285714	0,71084337
213	244	rs2935752	rs2044070	9,69E-06	0,65714286	0,69879518
213	245	rs2935752	rs920640	9,69E-06	0,65714286	0,69879518
213	246	rs2935752	rs920638	4,48E-05	0,62857143	0,69879518
214	236	rs2935751	rs894342	0,00044281	0,64285714	0,63855422
214	237	rs2935751	rs12917505	9,69E-06	0,65714286	0,69879518
214	238	rs2935751	rs16977818	4,73E-06	0,65714286	0,71084337
214	239	rs2935751	rs11071351	0,00014215	0,64285714	0,6626506
214	240	rs2935751	rs10851628	2,30E-05	0,62857143	0,71084337
214	241	rs2935751	rs930473	1,06E-05	0,64285714	0,71084337
214	242	rs2935751	rs1441824	6,25E-05	0,67142857	0,65060241
214	243	rs2935751	rs6493965	4,82E-05	0,61428571	0,71084337
214	244	rs2935751	rs2044070	4,48E-05	0,62857143	0,69879518
214	245	rs2935751	rs920640	9,69E-06	0,65714286	0,69879518
214	246	rs2935751	rs920638	9,69E-06	0,65714286	0,69879518
215	218	rs4570614	rs1944887	0,00011443	0,67142857	0,63855422
215	237	rs4570614	rs12917505	0,00137357	0,62857143	0,62650602
215	240	rs4570614	rs10851628	0,00593832	0,61428571	0,60240964
215	246	rs4570614	rs920638	0,00149683	0,61428571	0,63855422
216	237	rs4758040	rs12917505	0,00202984	0,64285714	0,60240964
216	240	rs4758040	rs10851628	0,00112948	0,65714286	0,60240964
216	244	rs4758040	rs2044070	0,00352822	0,62857143	0,60240964
216	245	rs4758040	rs920640	0,00090174	0,61428571	0,65060241
216	246	rs4758040	rs920638	0,00052981	0,61428571	0,6626506
218	234	rs1944887	rs8042817	3,33E-05	0,67142857	0,6626506
218	259	rs1944887	rs487011	0,00593832	0,61428571	0,60240964

ES 2 724 100 T3

223	234	rs876270	rs8042817	0,00022908	0,65714286	0,63855422
223	235	rs876270	rs28811003	0,00039921	0,65714286	0,62650602
223	259	rs876270	rs487011	0,00075306	0,64285714	0,62650602
224	234	rs11834041	rs8042817	0,00011443	0,67142857	0,63855422
224	235	rs11834041	rs28811003	0,00020436	0,67142857	0,62650602
224	248	rs11834041	rs7165629	0,00039921	0,65714286	0,62650602
225	246	rs67959715	rs920638	5,82E-06	0,61428571	0,74698795
233	236	rs929610	rs894342	0,0006793	0,65714286	0,61445783
233	237	rs929610	rs12917505	7,72E-06	0,68571429	0,6746988
233	239	rs929610	rs11071351	0,00039921	0,65714286	0,62650602
233	240	rs929610	rs10851628	4,11E-05	0,64285714	0,68674699
233	243	rs929610	rs6493965	4,11E-05	0,64285714	0,68674699
233	244	rs929610	rs2044070	7,75E-05	0,64285714	0,6746988
233	245	rs929610	rs920640	1,73E-05	0,67142857	0,6746988
233	246	rs929610	rs920638	1,73E-05	0,67142857	0,6746988
234	237	rs8042817	rs12917505	0,00075306	0,64285714	0,62650602
234	240	rs8042817	rs10851628	0,00149683	0,61428571	0,63855422
237	239	rs12917505	rs11071351	6,46E-06	0,75714286	0,60240964
237	259	rs12917505	rs487011	6,73E-06	0,7	0,6626506
238	239	rs16977818	rs11071351	3,27E-06	0,75714286	0,61445783
238	259	rs16977818	rs487011	5,45E-07	0,72857143	0,6746988
239	240	rs11071351	rs10851628	3,27E-06	0,75714286	0,61445783
239	241	rs11071351	rs930473	7,95E-06	0,74285714	0,61445783
239	243	rs11071351	rs6493965	7,95E-06	0,74285714	0,61445783
239	244	rs11071351	rs2044070	3,27E-06	0,75714286	0,61445783
239	245	rs11071351	rs920640	3,27E-06	0,75714286	0,61445783
239	246	rs11071351	rs920638	3,27E-06	0,75714286	0,61445783
240	259	rs10851628	rs487011	5,45E-07	0,72857143	0,6746988
241	259	rs930473	rs487011	1,37E-06	0,71428571	0,6746988
242	259	rs1441824	rs487011	0,00018028	0,68571429	0,61445783
243	248	rs6493965	rs7165629	0,00352822	0,62857143	0,60240964
243	259	rs6493965	rs487011	1,73E-05	0,67142857	0,6746988
244	259	rs2044070	rs487011	6,73E-06	0,7	0,6626506
245	259	rs920640	rs487011	1,16E-06	0,72857143	0,6626506
246	259	rs920638	rs487011	1,16E-06	0,72857143	0,6626506

5 En los análisis de orden superior, al usar conjuntos de cuatro y ocho genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo dado a conocer en la tabla 2, una enumeración completa se vuelve impráctica (más de un millón de combinaciones para los conjuntos de cuatro y más de  $10^{10}$  para el conjunto de ocho genotipos de polimorfismos). Por tanto, los conjuntos muestreados aleatoriamente (1000 combinaciones cada uno) de tales cardinalidades k se presentan en el presente documento.

Para k = 4, el 72,1% de las combinaciones de genotipo de polimorfismo sometidas a pruebas dio una sensibilidad y especificidad de más del 50% cada una, el 20,5% de las combinaciones de genotipo de polimorfismo da una

sensibilidad y especificidad de más del 60% cada una, y el 5,8% de las combinaciones de genotipo de polimorfismo da una sensibilidad y especificidad de más del 65% cada una en la predicción de una respuesta clínica. Dos combinaciones cuadrivariadas incluso dieron al menos el 70% tanto en sensibilidad como especificidad en la predicción de una respuesta clínica, véase la tabla 6.

5 Tabla 6 – Conjuntos cuadrivariados de genotipos de polimorfismos

P_ID1	P_ID2	P_ID3	P_ID4	valor p	sensibilidad	especificidad
233	123	121	127	8,72E-06	0,67142857	0,68674699
236	186	223	215	1,82E-06	0,68571429	0,69879518
202	215	184	233	9,40E-07	0,67142857	0,72289157
207	171	185	121	1,94E-07	0,65714286	0,75903614
240	207	141	157	8,01E-08	0,65714286	0,77108434
158	214	133	246	1,53E-05	0,68571429	0,6626506
241	219	188	127	8,72E-06	0,67142857	0,68674699
233	157	185	158	4,58E-08	0,78571429	0,65060241
188	225	223	237	7,45E-07	0,7	0,69879518
225	247	202	179	3,72E-05	0,65714286	0,6746988
157	213	219	218	7,00E-05	0,65714286	0,6626506
188	242	112	192	6,25E-05	0,67142857	0,65060241
237	226	158	216	6,25E-05	0,67142857	0,65060241
205	226	156	181	2,04E-06	0,67142857	0,71084337
191	239	226	234	0,00012826	0,65714286	0,65060241
116	243	246	158	2,24E-06	0,65714286	0,72289157
193	233	240	198	9,69E-06	0,65714286	0,69879518
202	141	204	160	7,00E-05	0,65714286	0,6626506
184	233	192	215	3,72E-05	0,65714286	0,6746988
191	188	159	243	2,94E-05	0,68571429	0,65060241
246	227	238	224	1,94E-07	0,65714286	0,75903614
202	241	224	183	3,90E-09	0,7	0,77108434
227	191	112	246	7,00E-05	0,65714286	0,6626506
252	161	192	240	4,55E-07	0,65714286	0,74698795
161	207	202	160	1,68E-07	0,75714286	0,6626506
212	243	190	116	4,95E-10	0,65714286	0,8313253
246	184	11	243	3,33E-05	0,67142857	0,6626506
184	241	259	187	7,00E-05	0,65714286	0,6626506
226	243	190	224	4,73E-06	0,65714286	0,71084337
237	157	240	160	1,53E-05	0,68571429	0,6626506
223	245	132	184	1,03E-06	0,65714286	0,73493976
188	207	182	228	1,03E-06	0,65714286	0,73493976
224	205	227	186	7,00E-05	0,65714286	0,6626506
223	176	245	206	4,73E-06	0,65714286	0,71084337
190	204	234	238	6,29E-08	0,7	0,73493976

ES 2 724 100 T3

201	192	240	187	1,73E-05	0,67142857	0,6746988
227	185	190	215	7,45E-07	0,7	0,69879518
185	241	202	186	1,93E-05	0,65714286	0,68674699
214	11	157	220	9,61E-07	0,74285714	0,65060241
242	190	192	245	2,86E-06	0,71428571	0,6626506
121	246	238	190	9,69E-06	0,65714286	0,69879518
223	157	241	190	1,82E-06	0,68571429	0,69879518
233	116	132	243	3,72E-05	0,65714286	0,6746988
218	158	250	244	9,40E-07	0,67142857	0,72289157
250	158	141	213	3,33E-05	0,67142857	0,6626506
240	215	213	158	9,69E-06	0,65714286	0,69879518
235	243	214	208	4,73E-06	0,65714286	0,71084337
202	244	234	127	1,33E-05	0,7	0,65060241
175	184	127	219	4,27E-06	0,67142857	0,69879518
190	240	212	223	1,81E-07	0,67142857	0,74698795
248	219	233	185	6,44E-07	0,71428571	0,68674699
184	234	205	244	9,69E-06	0,65714286	0,69879518
201	246	192	233	4,27E-06	0,67142857	0,69879518
251	245	191	176	1,82E-06	0,68571429	0,69879518
233	223	235	225	3,72E-05	0,65714286	0,6746988
237	220	236	192	9,69E-06	0,65714286	0,69879518
241	236	248	218	4,73E-06	0,65714286	0,71084337
252	218	219	239	6,98E-08	0,68571429	0,74698795

5 Para k = 8, el 93,3% de las combinaciones de genotipo de polimorfismo sometidas a pruebas dio una sensibilidad y especificidad de más del 50% cada una, el 32,6% de las combinaciones de genotipo de polimorfismo da una sensibilidad y especificidad de más del 60% cada una, el 8,7% de las combinaciones de genotipo de polimorfismo da una sensibilidad y especificidad de 65% cada una, y, finalmente, el 0,5% (5 combinaciones) de las combinaciones de genotipo de polimorfismo octovariado da una sensibilidad y especificidad de al menos el 70% en sensibilidad y especificidad en la predicción de una respuesta clínica, véase la tabla 7.

Tabla 7 – Conjuntos octovariados de genotipos de polimorfismos

P_ID1	P_ID2	P_ID3	P_ID4	P_ID5	P_ID6	P_ID7	P_ID8	valor p	sensibilidad	especificidad
201	198	191	248	176	213	220	239	3,85E-06	0,65714286	0,72289157
206	112	186	247	205	171	184	246	2,41E-05	0,65714286	0,68674699
188	243	227	191	240	202	242	176	3,85E-06	0,65714286	0,72289157
160	193	132	235	121	192	188	236	7,10E-07	0,67142857	0,73493976
246	112	237	220	190	185	116	186	6,78E-07	0,65714286	0,74698795
116	189	241	246	213	225	191	132	1,57E-08	0,68571429	0,77108434
132	202	236	245	184	193	192	198	4,11E-08	0,67142857	0,77108434
244	188	225	206	192	214	234	213	2,99E-07	0,68571429	0,73493976
235	214	211	156	245	190	188	237	1,66E-08	0,7	0,75903614
185	238	244	206	237	184	183	259	1,64E-06	0,65714286	0,73493976

ES 2 724 100 T3

185	168	191	193	184	160	238	141	1,93E-05	0,65714286	0,69879518
159	244	202	133	259	243	223	121	4,03E-06	0,67142857	0,71084337
211	238	235	158	228	218	214	189	4,11E-08	0,67142857	0,77108434
190	238	185	259	213	179	184	188	2,71E-07	0,65714286	0,75903614
11	157	223	188	236	185	244	201	2,41E-05	0,65714286	0,68674699
188	246	171	242	127	184	234	132	6,78E-07	0,65714286	0,74698795
240	158	112	235	259	242	226	205	1,06E-05	0,68571429	0,6746988
211	213	205	171	202	185	259	116	1,50E-07	0,72857143	0,69879518
187	121	250	116	233	243	198	220	7,46E-07	0,68571429	0,72289157
216	168	185	132	183	112	213	238	1,49E-08	0,67142857	0,78313253
157	248	236	259	171	238	239	192	4,86E-05	0,65714286	0,6746988
234	227	224	251	277	198	187	245	1,05E-07	0,65714286	0,77108434
237	223	11	215	116	218	182	233	1,49E-08	0,67142857	0,78313253
201	220	127	234	157	219	186	141	6,78E-07	0,65714286	0,74698795
218	247	193	241	192	236	224	186	2,84E-07	0,67142857	0,74698795
233	201	158	226	235	132	223	190	3,85E-06	0,65714286	0,72289157
225	186	156	241	204	214	218	212	2,71E-07	0,65714286	0,75903614
116	179	112	184	190	259	239	215	1,64E-06	0,65714286	0,73493976
121	252	186	189	241	133	141	223	1,41E-08	0,65714286	0,79518072
250	248	241	184	159	206	187	192	7,10E-07	0,67142857	0,73493976
168	277	250	238	245	218	227	184	1,57E-08	0,68571429	0,77108434
212	181	184	159	237	223	179	213	2,84E-07	0,67142857	0,74698795
241	219	175	187	156	233	157	184	2,99E-07	0,68571429	0,73493976
224	192	206	121	202	214	241	239	5,48E-09	0,68571429	0,78313253
241	192	214	141	179	227	212	121	8,76E-06	0,65714286	0,71084337
212	241	239	121	191	187	224	238	5,48E-09	0,68571429	0,78313253
245	225	236	132	160	211	244	238	2,85E-09	0,65714286	0,81927711
121	237	234	205	132	244	190	238	1,22E-07	0,7	0,73493976
121	220	241	245	219	214	248	132	8,76E-06	0,65714286	0,71084337
240	220	252	250	157	214	218	245	5,48E-09	0,68571429	0,78313253
193	211	179	132	185	246	238	240	2,85E-09	0,65714286	0,81927711
243	241	252	237	192	141	259	190	7,10E-07	0,67142857	0,73493976
227	190	213	250	191	218	214	248	4,91E-09	0,65714286	0,80722892
242	214	239	179	201	190	181	192	1,78E-11	0,7	0,8313253
224	121	259	246	207	228	204	219	3,85E-06	0,65714286	0,72289157
236	186	116	187	184	204	219	121	2,84E-07	0,67142857	0,74698795
179	11	239	184	159	202	123	185	4,33E-08	0,68571429	0,75903614
248	127	240	141	133	233	156	201	1,05E-07	0,65714286	0,77108434
185	237	188	191	247	189	216	158	2,84E-07	0,67142857	0,74698795
219	132	176	191	277	214	236	175	1,49E-08	0,67142857	0,78313253

ES 2 724 100 T3

133	241	214	220	189	191	233	211	6,78E-07	0,65714286	0,74698795
202	182	233	259	218	127	243	159	2,71E-07	0,65714286	0,75903614
189	238	216	223	214	158	190	179	2,85E-09	0,65714286	0,81927711
123	112	243	141	202	121	190	116	1,76E-08	0,71428571	0,74698795
237	193	116	185	228	202	186	132	2,71E-07	0,65714286	0,75903614
190	11	237	182	202	132	214	246	1,10E-07	0,67142857	0,75903614
214	237	224	218	250	181	155	160	3,92E-08	0,65714286	0,78313253
237	252	234	133	185	250	239	188	5,48E-09	0,68571429	0,78313253
188	228	245	185	248	234	161	224	4,03E-06	0,67142857	0,71084337
204	228	188	202	212	223	168	141	2,71E-07	0,65714286	0,75903614
206	238	186	245	191	220	155	192	6,78E-07	0,65714286	0,74698795
237	246	168	188	141	198	192	190	3,85E-06	0,65714286	0,72289157
223	252	190	160	205	212	184	233	4,03E-06	0,67142857	0,71084337
141	187	121	188	246	193	185	133	1,16E-07	0,68571429	0,74698795
218	238	228	234	184	213	132	248	1,10E-07	0,67142857	0,75903614
11	213	238	219	246	112	187	248	2,30E-05	0,67142857	0,6746988
121	190	160	213	184	239	246	189	1,10E-07	0,67142857	0,75903614
168	225	176	251	236	189	190	218	4,11E-08	0,67142857	0,77108434
235	116	187	250	168	220	238	190	6,78E-07	0,65714286	0,74698795
216	214	246	116	244	182	240	186	7,10E-07	0,67142857	0,73493976
208	188	187	218	245	238	199	157	1,64E-06	0,65714286	0,73493976
239	112	176	185	246	250	219	202	4,86E-05	0,65714286	0,6746988
250	220	233	127	224	116	226	237	1,72E-06	0,67142857	0,72289157
156	212	204	259	214	237	240	191	1,05E-07	0,65714286	0,77108434
259	204	213	228	180	218	242	193	1,72E-06	0,67142857	0,72289157
218	250	227	211	171	185	251	133	1,05E-07	0,65714286	0,77108434
176	202	185	187	277	248	233	189	1,72E-06	0,67142857	0,72289157
112	277	218	155	156	237	235	244	5,67E-10	0,67142857	0,81927711
187	252	240	116	175	184	239	242	2,84E-07	0,67142857	0,74698795
182	227	206	181	132	224	244	188	1,10E-07	0,67142857	0,75903614
239	238	214	223	242	218	186	192	1,66E-08	0,7	0,75903614
185	188	277	241	219	193	201	176	1,64E-06	0,65714286	0,73493976
116	233	199	247	183	238	214	180	4,11E-08	0,67142857	0,77108434
180	242	116	239	158	238	243	240	7,46E-07	0,68571429	0,72289157
234	237	193	235	224	179	190	233	3,92E-08	0,65714286	0,78313253

Para k = 32, el 99,9% de las combinaciones de genotipo de polimorfismo sometidas a pruebas dio una sensibilidad y especificidad de más del 50% cada una en especificidad y sensibilidad, el 98,9% de las combinaciones de genotipo de polimorfismo sometidas a pruebas dio una sensibilidad y especificidad de más del 60% cada una, el 72,8% de las combinaciones de genotipo de polimorfismo sometidas a pruebas dio una sensibilidad y especificidad de más del 65% cada una, el 15,6% de las combinaciones de genotipo de polimorfismo sometidas a pruebas dio una sensibilidad y especificidad de más del 70% cada una en la predicción de una respuesta clínica. Finalmente, algunas de las combinaciones de genotipo de polimorfismo sometidas a prueba (0,3%) incluso dan una sensibilidad y

5

especificidad de más del 75% cada una (datos no mostrados).

5 Tal como se entenderá a partir de las explicaciones y datos anteriores en la tabla 5, tabla 6 y tabla 7, incluso los subconjuntos mínimos de genotipos de polimorfismo seleccionados del conjunto particularmente útil de genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2 ya permiten predicciones de una respuesta clínica significativamente mejor del 50% ("volteamiento de moneda"). Por tanto, mientras que la presente invención apunta de manera ideal a predecir la respuesta al tratamiento a un antagonista de CRHR1 con una sensibilidad y especificidad de al menos el 75% cada una, al menos el 80% cada una, al menos el 85% cada una, o incluso al menos el 90% cada una, métodos de la predicción que usan subconjuntos más pequeños, por ejemplo, de solo uno, dos, cuatro u ocho genotipos de polimorfismos seleccionados del grupo que consiste en los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2 ya proporcionan un rendimiento significativo en la predicción de respuestas clínicas. Un subconjunto de genotipos de polimorfismos  $k = 32$  ya incluye combinaciones que producen una sensibilidad y especificidad de al menos el 75% cada una en la predicción de una respuesta clínica. El rendimiento predictivo puede aumentarse además incluyendo, por ejemplo, 150 genotipos de polimorfismos, tal como se ha hecho en el ejemplo 1, 200 genotipos de polimorfismos, 250 genotipos de polimorfismos o todos los genotipos de polimorfismos tal como se da a conocer en la tabla 2.

**Lista de secuencias**

<110> HMNC Value GmbH

<120> PREDICTORES GENÉTICOS DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS DE CRHR1

<130> HMN15730PCT1

20 <150> Documento US 62/141.879

<151> 02-04-2015

<160> 548

<170> BiSSAP 1.2

<210> 1

25 <211> 121

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> fuente

30 <222> 1..121

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / organismo = "*Homo sapiens*"

<220>

<221> variación

<222> 61

35 <223> /alelo = "[A / G]"

<400> 1

atgagtctcc aggactctat ggcttccttc atgtcatcgt ccactctgcc aagggattta	60
agcaatcagc cagtaagtgc cctggccagg acgaggttgg gtgggccatt gtggattctg	120
c	121

<210> 2

<211> 121

40 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 5 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 10 <400> 2  
 atgaagatct acgacagaga tgaattgagg ggacaaatgt cagagctcac agacgactgt 60  
 atctctgttc aggaccgctt ccacctcact gaaattcact ccctcaatgt gctggagggc 120  
 a 121  
 <210> 3  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 15 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 20 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 3  
 aacagcagga tcagaagcct atttttaatg tcattccacc aattcccgtt ggttccgaaa 60  
 attggaatag gtgccaagga tctggagatg acaacttgac ttctctgggg actctgaact 120  
 25 t 121  
 <210> 4  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 30 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

ES 2 724 100 T3

<220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

5 <400> 4  
 ccaaagaatc attaactcct ggtagagaag aaaaccccag cagtgtgctt gctcaggaga 60  
 agggagatgt gatggacttc tataaaaccc taagaggagg agctactgtg aaggtttctg 120  
 c 121  
 <210> 5  
 <211> 121  
 <212> ADN

10 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

15 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 5  
 atatgtttga caatTTTTat ttttagctag tcatcaaagc tcttacaagt cagaatttca 60  
 aacttgacca ggactatagt ttatttactg gagtgtctagg agagaatgca aaagtgatgg 120

20 t 121  
 <210> 6  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

25 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

30 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 6

ES 2 724 100 T3

ttgatcatgc attccaata ttcgtatatg tatttataaa ttacataatg ggcaggggtgc 60  
 aatggctcac acctgtaatc ccagcactgg gggaagctga ggtgggtgga tcacctgaag 120  
 t 121  
 <210> 7  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 5 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 10 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 7  
 cactggatag tctaaggagt gttttgaact aatcttgttc ccttgaagtt cctggagttt 60  
 attagcagat gtaagtagta tggagtaagt tcatacctct caaaaagcac tataatttag 120  
 15 g 121  
 <210> 8  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 25 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 8  
 cgacgatgta taccagaata tttgttcaga ttaatatttt ccttattctg gcttattaaa 60  
 atagtaacgc ctgttcttat taaggttgat tttgcctgta attagaagtc atgggcaact 120  
 t 121  
 30 <210> 9  
 <211> 121

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 9  
 aaacactcct tagaatatcc agtggaagc actgggactg attttcattc gttgagcatt 60  
 acccaaggta gtgtgcccta aaaagaagtg taccttatga acagaatagt agaaactatc 120  
 c 121  
 <210> 10  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 25 <400> 10  
 gtgcatgtgg gatttattct tctgactcag gaaagcaatt tgatgaagtg acatgtttct 60  
 actaaacagc acacatcaag acacgttatg ctgcttctgt ttatcccacc tactggaagg 120  
 a 121  
 <210> 11  
 <211> 121  
 30 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / T]"  
 <400> 11  
 catataatat cttaatttaa caagtaaag cagatgcctt aagattccct atcttgaggt 60  
 agttggctga caccttctcc agaaagcata gttaacctgc tgcattgaaa agggcaagtt 120  
 a 121  
 <210> 12  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

20 <400> 12  
 catcaggcag ccctccagct gaatgatttt tgtctgtgcc tggcccagtc cctgagtcca 60  
 aagtggtttt taggattcac atcggttaca ggaccgggcc atggtctgcc cacctgaagc 120  
 t 121  
 <210> 13  
 <211> 121  
 <212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

30 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

ES 2 724 100 T3

<400> 13  
 taaaaaatat gtgaaaatgc attttcccc tattccttct ggaaagcaac attaggggcc 60  
 agcagttctg tctggaagga gggagatgca ggagcagcat cctggcttat gaccgcgtgg 120  
 c 121  
 <210> 14  
 <211> 121  
 5 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 10 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 15 <400> 14  
 cagtatttaa gatgaaagga gatcagattt ggtttcggag aacagagcag atgtcgtggc 60  
 atcagtaatc actaggggtgt ccctttaagg atatgaggac tgtggtgagc agggatggct 120  
 a 121  
 <210> 15  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 25 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 15  
 ccggagccag ctcggcactg gaaccggcgt cctctggtgg cagagagaga gcgctactgg 60  
 agattttcgg accgaatcgg cacgctcgtc agatccaagc aggcgggact ggcctggagc 120  
 30 a 121  
 <210> 16

ES 2 724 100 T3

<211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 5 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 10 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 16  
 agaggcaact gtgtctcggg aaggtaaagt gaacatctca gggtcattgta agtcggaagc 60  
 aacacagcgg tgacttacac tcagatcctt actctccaga gttagtgtct ttaaccagta 120  
 g 121  
 <210> 17  
 15 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 20 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 25 <223> /alelo = "[C / G]"  
 <400> 17  
 ttcacagcat caagcagtcc acagcagtct gagctggcag gtcattggagc agccccaaa 60  
 cagctgtggc tggggggatg acggccaggc tccctgacca cctgcctgt ggaggtgacc 120  
 t 121  
 <210> 18  
 <211> 121  
 30 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

ES 2 724 100 T3

<222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

5 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 18  
 cttctagttg tattttattgt taaaatgaca tcataatatt acaggaaatc cccccagcct 60  
 accctcacc tgetgtgatt ttactgatca ttatctcccc ctgttcttta ctcaggtgta 120

10 t 121  
 <210> 19  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

15 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

20 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 19  
 tgc atgaact tgggtcccag agggctcctat tatgaaagct ggatcaattg caatgggaaa 60  
 agggctaacg ttattgtacc tagaatgctg aagtgggtcaa ctacctaaat aaagattaca 120  
 c 121

25 <210> 20  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

30 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

ES 2 724 100 T3

<222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 20  
 aatattagaa gtttcctttg tctcccctta tttgtcacc aggagtaaaa attaacttta 60  
 agaaaaggaa atttgctggg gtcaccttgt accttgcctt ggctttgttc tcgggtgctg 120  
 g 121

5 <210> 21  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

10 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

15 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 21  
 aaggaaagaa ataacagtaa aaattcaata aaattgaaac aaatatataa gaaaatcaac 60  
 aaaactaaaa gtgttttttaa aaagattaat gcagttgata agcttctagc aagactattc 120  
 a 121  
 <210> 22

20 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

25 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

30 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 22

ES 2 724 100 T3

tctgagggcg ggaaccaggt ctcctttacc ctgggatgca tgggagctca gaaatgtgga 60  
atgaagtcgt taatttacac agcacctacc gtgcacctgg agaagtgag aacatggctg 120  
g 121  
<210> 23  
<211> 121  
<212> ADN  
5 <213> *Homo sapiens*  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
10 <220>  
<221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / G]"  
<400> 23  
caagcaacct gcctcctgct agacaattag ctttatccat gagttaccaa agagggagcc 60  
aaaacccagg gaagctgaaa gagctgttga ttgtcacctc gtgagttggt gatagaaaga 120  
15 t 121  
<210> 24  
<211> 121  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*  
20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
<220>  
25 <221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / G]"  
<400> 24  
gattgtacc accaaaatct ataaacaata aggaactgtg gttgtttgct gcaaataact 60  
atgataaacc acaactgtttg tatcacatgt attagcccat tgtgacattg tcaattgacc 120  
a 121  
30 <210> 25  
<211> 121

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 25  
 gtagggattt gtagtggggg ttgttatctt cagtcaatcc atcaattaat ttgtattaga 60  
 acattctgtg tgccagtcac agtacatgcc ctcatcattc ccaactcttg aggagcttag 120  
 t 121  
 <210> 26  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / T]"  
 25 <400> 26  
 attttgcagt tatctcagaa tattaactag aatatatggc tcatgagagc aggccctgtg 60  
 actgccttcc tcactctcat gtcactaggg actagcacat agtaggcact caagaaacgt 120  
 t 121  
 <210> 27  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 27  
 gcgcttagtt tcctgccaca gggagacagt aagaaaggtg acgtcaatct gagatgagag 60  
 agagagcaaa acagttcttt tgaccacctt gaccccgacc ttgaaataag gtggaactaa 120  
 t 121  
 <210> 28  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"

20 <400> 28  
 acgggctttg tgcgaagttc gtcggcgtg gtgtccacag caagtgaagt gggttcagtt 60  
 agtcccaggt tccaatggtt gaggcggaaa ggcaaaggta taaataccct tgatagcctt 120  
 t 121  
 <210> 29  
 <211> 121  
 <212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

30 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"

ES 2 724 100 T3

<400> 29  
 ggcctctgct tcccaccaag gtgctggggg aagtgggctg ctgtggacct ccaccccgga 60  
 acactctgct ttctgcagga tcctcatgct cccaaggac ccagagaggc tggggtgggg 120  
 g 121

<210> 30  
 <211> 121  
 5 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 10 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

15 <400> 30  
 cacaacattg atgctctctg aacactatga cctctgatta tttatcaacc tccaagagct 60  
 atcactgtca ctggggacag agagcagaca aaataaaca cctgggagtg gggcgcagaa 120  
 g 121

<210> 31  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

25 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[C / G]"

<400> 31  
 tgggctgggc tcccctcttc tgtgagagcc aaacagagcc cttcctgagt cccatocatt 60  
 30 cgcagggtcc tactgttgtc cgccccctcg ttcccactgc cagctctggg ggagctgggc 120  
 t 121

ES 2 724 100 T3

<210> 32  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

10 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 32  
 cttgcctcta tctgggtcct tttcattgct ctacaaagaa tcctttcttc ctcccaggcc 60  
 aactaagta ataacaactg gggacttttc tcacgccaac ttctgagccg cttcaagtgt 120  
 c 121

15 <210> 33  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

20 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

25 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 33  
 aggcccggcc catcaatgcc cacgctacac gaggcactact agacagtgcg tgcctaagcc 60  
 aaagtcagat caccgatatt cttccaggaa aaggctcctc ttgccccctt tcccacaaga 120  
 a 121

<210> 34

30 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

5 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 34  
 tacttttgaa gtttctgtca aagaatgtca gagaatatat agttttgtgt ggctatctct 60  
 atttttctta tatattatcc ctgttaatgc agggcatact gttactcttg aatgttttaa 120  
 c 121

10 <210> 35  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

15 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

20 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 35  
 tctgtgaacg tgttggcact aactgaaaat gaatgtttgc tacattatag tccattaggt 60  
 atggtcatag ttgccagtgg tgagcagaat cctcccagga gtaataaatt catcagtata 120  
 c 121

<210> 36

25 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

30 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

ES 2 724 100 T3

<222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 36  
 gcaatcaata catcatgatg taatgtagtc atatagacta ggacacttag attagcccc 60  
 atgacgcaag gcgtggttctg agtaacagtc tcaaattaag tggagacttt gtgatcactg 120  
 c 121

5 <210> 37  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

10 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

15 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 37  
 gttttttaa ggttttagta ttgcaatgag gaatccaaaa ctggtatcaa tgaacttttg 60  
 attggtacat tgaaatatgt cagtctatct tgcactttga atgtatcttt taccatgca 120  
 t 121

<210> 38

20 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

25 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

<222> 61

30 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 38

ES 2 724 100 T3

aagagcaaag ctccgtctta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aagaacacag cctcccacct 60  
aatatttctt gacacggggc ctccagatgg cactaacggt tccctcaccc agggaggtag 120  
a 121  
<210> 39  
<211> 121  
<212> ADN  
5 <213> *Homo sapiens*  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
10 <220>  
<221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / G]"  
<400> 39  
15 tctgttccct aaaattttga tgtacccaga aaagcatatt gtaaaaaatg ttcagatggt 60  
aagagtttta ctttctaata aagcatacag atttgtgatg gggagttcag ttcattgggca 120  
g 121  
<210> 40  
<211> 121  
<212> ADN  
20 <213> *Homo sapiens*  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
25 <220>  
<221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / G]"  
<400> 40  
gaaagtgggtg agggacaggc ctggacagtg tccactgggc agagagagcc gattccgtgc 60  
agctcctggt gctgatgtgc agcgtctggg gatcccgtcg tctgttttac tctggggata 120  
30 t 121  
<210> 41  
<211> 121

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 41  
 ttaatgtcag cacactaata ttcaaacatc cttgacctca totcatataa ataaatccaa 60  
 atgcaaatat cagtcagtca atatatgttg tatgtctagc toccacacaa tttttatagc 120  
 a 121  
 <210> 42  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 25 <400> 42  
 cctgcactat ccaagattct ggatgtcttt aaggtaacaa gtgtccatgt tgttccttga 60  
 aagcctggag aaatctggtg tgggaaatgt aggactcttg gtgtgggggg actggtcaag 120  
 a 121  
 <210> 43  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 43  
 tagcaatggt cctctgtctg cacttaagcc ataagaactc tttttccttg taagcccatc 60  
 agtactcaat gaaatgcctg cagagatttg gtgcatagct attttcgctt ctgctgagaa 120  
 c 121  
 <210> 44  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

20 <400> 44  
 ctccctcatc ctcccacaga gccttggcat gctcatagaa ttcctgaaag tgaacacaag 60  
 aaagtttaga gaaaggcaag agcttgaact aatcaacaac actgtcattc aaaccctgag 120  
 a 121  
 <210> 45  
 <211> 121  
 <212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

30 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"

ES 2 724 100 T3

<400> 45  
 tggatctgaa gatcttagcc aaggcaggaa agcacacgat caggtaacct ccagattcac 60  
 agccctggtg ccccggttct cctgggaact ggtcctgaga tcttgacaa atccctggtt 120  
 c 121  
 <210> 46  
 <211> 121  
 5 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 10 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 15 <400> 46  
 aaaacatttt ttactcgcac taactctttc aatttcacaa caaatctaag aaaaatgcaa 60  
 aaacaggaaa attaaaacaa atggaaacat taaaagtatc catcaatata tacaatatt 120  
 g 121  
 <210> 47  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 25 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 47  
 taaccaaaatt agtctaaaac actatcatct cctcctggat tactgcaaca gactccttct 60  
 atgcttgccc ccttcggcct attcacacag tttctatagt gatcctttca aaatttcaga 120  
 30 t 121  
 <210> 48

ES 2 724 100 T3

<211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 5 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 10 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 48  
 gctttggggc tgtttttcct ggaaaaacga ctgccttcta aggccaaagg tcagttaa 60  
 aagggtgct ggaccgcaa accccaccga acaggaata tttaggcag aaataaggac 120  
 t 121  
 <210> 49  
 15 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 20 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 25 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 49  
 taatagagca cagtatcaa gagagtagga tcttaataac cccctgaaa agcaagcaga 60  
 aatggctttc taaaagcagg agaacaagag aaatacttcc aacacgcatg gtggtcagat 120  
 t 121  
 <210> 50  
 <211> 121  
 30 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

<222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

5 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 50  
 tgcgactcaa gccaccctg cctggcctgc accaggtgga accccatgcg cttgcctagc 60  
 aaggaccaga caccgagggg ccgttggttc taggacggcg agggtcagaa ggagaggcct 120  
 g 121

<210> 51

10 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

15 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

<222> 61

20 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 51  
 aatcccaata aaagctctaa taccacctaa aaccatttct gttctctacc tctgtcatta 60  
 atgcttaaat gaaacaaggc tgaaaatcaa ataatgcaga aatgtgcctt cgtcaataag 120  
 t 121

<210> 52  
 <211> 121

25 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

<222> 1..121

30 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

ES 2 724 100 T3

<223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 52  
 atgacacagc acaggttcta tatctttaga tggtaaatta aaaattcctg gctgaatttg 60  
 attgattgtc atttttaaaa attgttaaag acttgtaaga gggaagaata ggccagacat 120  
 t 121

5 <210> 53  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

10 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

15 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 53  
 aatgatcctg ggtaacaaat gtgatatgaa tgacaaaaga caagtgtcaa aagaagagg 60  
 agagaaggta aatgtgaatg gaatggataa aggttggat ctactcacat taagcatttc 120  
 t 121  
 <210> 54

20 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

25 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

30 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 54  
 aaaataataa tttctcacgc tcacttcggc agcacatata ctaaaataat aatttctccc 60  
 agttctttat tattagcctc caaagagtat acctgcagca gctttaaaca acatgccact 120  
 c 121

ES 2 724 100 T3

<210> 55  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

10 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 55  
 tgctatttta cattgggtga tcaggaaatg ctctaggag gaggtggtat ttgagcaggg 60  
 atatgggtga agtaagagag gtcatgcaag ggctagaaga agactactcc aggcagagga 120  
 g 121

15 <210> 56  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

20 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

25 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 56  
 aaaatctggc aagatagcct atacaacatg gtgagaccct gtctctacaa aaattaaana 60  
 atatatatat agccgaacat agtggctata ttggagtgca gcaggtggaa ggagtgcttg 120  
 a 121

<210> 57

30 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

5 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 57

agttctccag	aggacctgcc	tacctccaga	cggtcactc	actcccactc	attctgtata	60
aactgctagt	gaagcctttc	tgacacagca	caccaccac	attactctct	aattcatgga	120
c						121

10 <210> 58  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

15 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

<221> variación

20 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 58

ttaagacctc	agaaaactct	tgtaaagt	gaaatctatt	ccctaaaaga	gattatacac	60
atatccatta	tgacattca	catgctagca	gtgattcatt	gatcaaatta	gttgtcactt	120
t						121

<210> 59

25 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

<221> fuente

30 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

<221> variación

ES 2 724 100 T3

<222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 59  
 gtttatttgt tgattttatc tgtggaagat cagtccaacg tttaaagtgg ggtggtgaag 60  
 actccagcta ctattttatt aggggcttat ctctatgttt acctctaata atattttctt 120  
 t 121

5 <210> 60  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

10 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

15 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 60  
 tttgctaaga agtggttaatt ctctaagagg aaaatgtcat ttctcaaaa caaaacttta 60  
 agcaggtgat tttttttaa agccctgtca ggttgacaag tgctataaga taataaacct 120  
 t 121

20 <210> 61  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

25 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

30 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 61

ES 2 724 100 T3

tcctcaatcac gtaacaaggt tacctccaga aaaaaaggct attgctgaac agaggctttc 60  
 atttttactt ttattcccca gaattttttg aatgcttttag aacattgatt ctcaaaccgt 120  
 a 121  
 <210> 62  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 5 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 10 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 62  
 gagggaaagct ggctctcttt gaatggaat ttaaccagaa gttaaaataa attccattca 60  
 atcgtataga atagttttgt tccttttcac ttaaaaatat ttttctctct tttatgtgcc 120  
 15 t 121  
 <210> 63  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 25 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 63  
 ctcgaggagg ggctcacacc gagatcaatc catgatgaca gcacttcattg gcccgctctca 60  
 aacacacagg cccactccct ggtctggccc aggctggggg gctcagggcc tctgtgttgt 120  
 t 121  
 30 <210> 64  
 <211> 121

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 64  
 aaaatgatgg gataatctaa ttcacctaac ttgctttaca aatgaggaaa ctgataatcc 60  
 aaaagattta atctcatagg aaccaggtga cagagcagga aataggccac tggctcctg 120  
 c 121  
 <210> 65  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 25 <400> 65  
 catctgcaga tttaacgatt tcattgaaaa aaaaatcctc cagatcaggt atttagaat 60  
 attaaataac accaatcctg aggcccgtct gtaaccactc aaagggtcca ccttgcccac 120  
 t 121  
 <210> 66  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 66  
 cttggggatt ccaactgggct atgtgtccat ttatttattc attcaataaa tatttactga 60  
 atgtccacca ggcctatag ataccatggg aaacagacag tggcccctgt tctcaagtgg 120  
 c 121  
 <210> 67  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

20 <400> 67  
 gaaggactaa aggggtcaag atacaaggag tcaccaaaga atgcagaaga gacaagttca 60  
 agaagactac cacatagta ttggttacc agagagaacc tgaaaacagc agcaccattg 120  
 g 121  
 <210> 68  
 <211> 121  
 <212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

30 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

ES 2 724 100 T3

<400> 68  
 tggttcaggt ggctctggat aaggtcagtg aggcttagtt caaaccaacc tgatttataa 60  
 acataagaac attctactac taattcttgt taatattggt cttagaaaag gaaatttctg 120  
 a 121  
 <210> 69  
 <211> 121  
 5 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 10 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 15 <400> 69  
 tcaggaggtc tgttgctaat cccaaccagc atgatttacg ggaagtaaat catctatgac 60  
 atgcccaaag agaataaaag tacatacagg atgcttctac ttagggcttt tttggtagag 120  
 a 121  
 <210> 70  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 25 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 70  
 atcctgatca gcctgtctca caaacattgg gttctataga cgctcctaga ttgcattttc 60  
 atttaagctg agccttgatg gtctgctgga atatggtagg ctacacttta cacacacaag 120  
 30 g 121  
 <210> 71

ES 2 724 100 T3

<211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 5 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 10 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 71  
 tccttttgtt cccagtgctt tgacagggtt tggggggacc tgcattgacta gcattaaatg 60  
 aaggactggg ctttgccaga atgaagaaat cctctgagaa tgtgcagtag agcaaaacaa 120  
 g 121  
 <210> 72  
 15 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 20 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 25 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 72  
 tggacattta taaccagga tctgtgcggt ttgctataat tcagaaagta gcagactact 60  
 agacacgtgt catttggcaa gggattttaa gagcacatag tataactaga ataactatgc 120  
 t 121  
 <210> 73  
 <211> 121  
 30 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

<222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

5 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 73  
 gagagggagg aaaagtcggt tcgagaaccc aggtggaaaa tagattgagg gaagcaaac 60  
 aagatgttac aggaggaata tgggtgattg tcttttcctt ttatatttct gcatgttttg 120  
 t 121

10 <210> 74  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

15 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

20 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 74  
 taaaaaataa ttttaaagca gtgtggtctc aatcttagta gaagagtaga aagcaagata 60  
 atttctactt ggaataaaca agtgcacagt ggaagtgatt aactcttact ctcaatgtta 120  
 t 121

<210> 75

25 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

30 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

ES 2 724 100 T3

<223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 75  
 aaatagaggg ctctggacat cttcagaggg tcccacttta gacttcaactg atctcttttt 60  
 aacatttttt atcaatacat aatatttgta cattttatgg ggtatttggt atattttgct 120  
 a 121  
 <210> 76  
 5 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 10 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 15 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 76  
 cctaatactca ttcacaaata tatctgaata aaaatggtaa atccaaagac aacaacatca 60  
 ataactatct tagctatatc ccttactgga aataataaat gtaaagtgtg aaagaatcaa 120  
 t 121  
 <210> 77  
 <211> 121  
 20 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 25 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 30 <400> 77  
 cctcgcctct ctcttctgat ttatctggct cttgcctctc cccctccatc aaaagaccac 60  
 actatctctc tcctcttttc catttgaacg attttgccat tcatcaaact gattgctaata 120  
 g 121

ES 2 724 100 T3

<210> 78  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

10 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 78  
 cttcagagac ttcgtaatta aaggaacaga gtgagagaca tcatcaagtg gagagaaatc 60  
 atagtttaaa ctgcattata aattttataa cagaattaa gtagatttta aaagataaaa 120  
 t 121

15 <210> 79  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

20 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

25 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 79  
 ctggtatggg agccagggtt gaagtcactc acgggtcctc tccgagaact cgagtgggtga 60  
 aatggagagc cggggcctgc ccttgtccct gcagcaggac tggggaggag ggggtgcctg 120  
 a 121

<210> 80

30 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

5 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 80

gtctgtgtga cagagcaaga ccctgtctct taaaaaaaaaaa aaaagtgatg tagccatttc	60
ataaagacag ttgggcaata actatcaaat ttaaaatgca taccaccttt gcacttccag	120
g	121

10 <210> 81  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

15 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

<221> variación

20 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 81

accacacggg ccctcaggct gcttgttacc gtggaagctt cctgaactct ctccagaccc	60
acagacctcc cttcttgggg gctgccgctg aggagcttct ggctagtgag ctctgaagca	120
c	121

25 <210> 82  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

30 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 82  
 aagggaatg ttttcatttt tctcttccca acccaatccc ctctctctaa atcttggtat 60  
 aggtgaggtg ctaacagaca gtgaaacaag aaagtgggtg gagtcattcc aaaaggggaa 120  
 5 c 121  
 <210> 83  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 15 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[C / G]"  
 <400> 83  
 tatgagttct gtaagaacag gtactggggt caggcttttc accactgagt cccctagaa 60  
 cccagcatgg tgccttgaac acagaaggtg ttcagaaaac atatattgaa tgatgaacga 120  
 a 121  
 20 <210> 84  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 25 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 30 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 84

ES 2 724 100 T3

ggaagaccca tttgcttcct ttccccaatt ctaccaacac atttattgag cacttactat 60  
 ataactggca attgagatga aagtacacat aacaagggtga acatgcaagg ggtccaccag 120  
 t 121  
 <210> 85  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 5 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 10 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[C / G]"  
 <400> 85  
 ggcacatcttta gaccaaagaa tctactgcac ttcaaattct tcatgtgtgt aatgagaata 60  
 ctgatggcac tacctttgta gtgtttggga atgatttggg gagatacttt tttgtgtaaa 120  
 15 g 121  
 <210> 86  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 25 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 86  
 tcctggactt tgccatgtcc ttctaagtga cccgagcact tccagtctca tttgggcagc 60  
 atccttcccg aattccattc tgtacaacttc aagcaaatta gttttagagc atagctctga 120  
 t 121  
 30 <210> 87  
 <211> 121

ES 2 724 100 T3

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 87  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaag aatagaatag aatagagagt ttggaaaaag atacacataa 60  
 atatgcttga ttcattttgc taatgcaaag acaatttcat ggaaaagtga taacctttaa 120  
 g 121  
 <210> 88  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 25 <400> 88  
 ttgttgagtg ttggtgatgc tgatagttgg agataccag acagataagg tatattgcc 60  
 actttcaaaa cttggctgcg ttagttacat ccctatcgat gcaattttct tttcttttg 120  
 a 121  
 <210> 89  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 89  
 ttcttctaag actgctcttc ctggcttgca gatggccgcc ttcattgctgg gtctttacac 60  
 aacctttttc actgtgctac cacattcctg aaggacacca gtcattattga ttagagtccc 120  
 a 121  
 <210> 90  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

20 <400> 90  
 cgattttgga gcagtagggg actggctgcc gagggggcat ctgattgag ataggtggga 60  
 aggcaggaca agaccctaa gctcactgcc tcctcgattc cagtcgtcag actccataag 120  
 t 121  
 <210> 91  
 <211> 121  
 <212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

30 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"

ES 2 724 100 T3

<400> 91  
 tacacttaca aaagaataga gaatcggcta taaatttgct gagtcagaac attatactgg 60  
 acatccactt tctcacttct ttgtttttcc agaatgagca cttttgccaa tcccggtttg 120  
 t 121  
 <210> 92  
 <211> 121  
 5 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 10 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 15 <400> 92  
 caagaccggc ctgggcaaca tatcaaggac ccatctctac aaaattgaaa aaaaaaaaaa 60  
 agggggaagc aggaaaaggt gatcatggtg gaccacacaa agctttagaa tgaattcttt 120  
 t 121  
 <210> 93  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 25 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 93  
 gactgaggaa gctccatttt ctttgaggta catcaacatc aataacagat caatggaccc 60  
 acttaatgga gctcttaatt gagtagaaaa aatatattaa gagttttgcc gctctacggc 120  
 30 a 121  
 <210> 94

ES 2 724 100 T3

<211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 5 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 10 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 94  
 tgcgacctgc agcctgacct catggcttag ctgtgcctcc tggacacat ccctctctgc 60  
 aatggcgtgt ggtcctgagt cactgacagc actgaccgc tcctctgagc accagccctg 120  
 t 121  
 15 <210> 95  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 20 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 25 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 95  
 ttatatggtg gtaaggtgtt ggggagggg aggggaattg tttttaatc tttatgatta 60  
 aatctcagtt ttttttagtg ggtctgaatc cctgggctgt gactttcaga aatgagacaa 120  
 g 121  
 <210> 96  
 30 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

5 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 96

gaggcattat ttggtgagaa tcaccattta aaaatgcaaa atattgtgtc actggcttaa	60
actgcagatt cctaggccag aggcaatcaa tacatcatga tgtaatgtag tcatatagac	120
t	121

10 <210> 97  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

15 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

<221> variación

20 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 97

caccctgac ccactcatat gtctgttctc actcagaggt gaggccctgt gtcttcagcc	60
atggtaaact caggacctct ggacaggcag gccaggggtg taggcacat gacttttctc	120
g	121

<210> 98

25 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

<221> fuente

30 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

<221> variación

ES 2 724 100 T3

<222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 98  
 ctgggggtta gggggacaga gaagtaacgt cacaagattt taagcttggg ccagatatgg 60  
 aaaataattt aatcctagat cacattttac acatgaataa ctgagaacag aaagaagtga 120  
 t 121

5 <210> 99  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

10 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

15 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 99  
 ataggggtga aagtagagca gaaagggcaa gcagagaact agacagagaa gacagatgac 60  
 agaggagagg aggggaatga ctgccagggc caggtcccag gagagtggga aggtattatt 120  
 a 121  
 <210> 100

20 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

25 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

30 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / T]"  
 <400> 100

ES 2 724 100 T3

tatgtcattt gtaaaattht aatcataagg tacaatttcc ttgaggcttc ttcacaatga 60  
acattgagcc catggtgata tccccagtct tcttgcccta gaggcagcca catatgctta 120  
t 121  
<210> 101  
<211> 121  
<212> ADN  
5 <213> *Homo sapiens*  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
10 <220>  
<221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / C]"  
<400> 101  
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagaacaca gcctcccacc tcatatttcc tgacacgggg 60  
actcaggatg gcaactaacgg ttccctcacc caggagggta gaaggacttg gacacaagac 120  
15 g 121  
<210> 102  
<211> 121  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*  
20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
<220>  
25 <221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / G]"  
<400> 102  
caacacactt aatcttgggg aatctgagtt tattagagga atgtagggag gaagcaggct 60  
acatgccctc ccagcttaga tttagattta gccagaagaa tgtctgcact tctttgctag 120  
30 a 121  
<210> 103  
<211> 121

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 103  
 agcaatcctc ccacctcagc ttcccaaagt gctgagatta caggcgtgag cactgcacc 60  
 aggccatct tcctttagac tgtcttgatg aagtcactag agcatatgat aaaaggagag 120  
 a 121  
 <210> 104  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 25 <400> 104  
 aaggaaataa agaacatgac agaaaaaccg tctatcattt taaagaatat atatatatat 60  
 ataatcatta ggagaatatt catagaaata aaaacattaa aggtgtttct ggtgagatct 120  
 c 121  
 <210> 105  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 105  
 agaagtaatt tgagtatctt ttccttgttt ttctcttttg tccagcttat atttatccac 60  
 aattttataa atctggctca gcaaagcatg ttggaagga tctcatttta aacaattctg 120  
 t 121  
 <210> 106  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

20 <400> 106  
 ggtcgtcttc tagtacagta agggcaaagg gcactgcaat tgctattaaa ctgtaagaag 60  
 aaggaaaaaa tggacagatt tcgtagccta gtccatcaaa atcattactt tgtagttgat 120  
 a 121  
 <210> 107  
 <211> 121  
 <212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

30 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

ES 2 724 100 T3

<400> 107  
tctggaaggg atcccccgga actgggggaa tttccaggca catgaggctc tgtcaaccca 60  
accaggaaca tccgccctg ccatctgctc cagacgtcat tgcagagtct gtgtgagagg 120  
a 121  
<210> 108  
<211> 121  
5 <212> ADN  
<213> *Homo sapiens*  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
10 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
<220>  
<221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / G]"  
15 <400> 108  
aaaaaaaaagt atgaatgaaa gtagatttta agtatgccat gttagataaa taatacgtac 60  
atattttggc actaaatgaa taactgctgg aaaaatttat ttttaagtggc ttttaaaatg 120  
c 121  
<210> 109  
<211> 121  
<212> ADN  
20 <213> *Homo sapiens*  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
25 <220>  
<221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / G]"  
<400> 109  
ttaaatttag tagttttaca taaaaatctg aatgtctggc ttttcttggg aaattggaaa 60  
atctggccat gccagacctc atttttaa atggcaattgca tgtgccctg caagcaggga 120  
30 t 121  
<210> 110

<211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 5 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 10 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 110  
 ataggtgtgt gtaccacagc tcccagctgc atgtacttta aaaatgtgtc taagccaggc 60  
 atggtggctc acgcccgtaa tcccagcaact ttggggaggcg gaggcgggtg gatcacctga 120  
 g 121  
 <210> 111  
 15 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 20 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 25 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 111  
 tgcaataatg tgcaaacaga aaaatcagaa cctgctcatg ctgcatatt aataggaacc 60  
 atcagtcagc cagagaggga ctcacatatc gaacttacat attactaac tattttctgt 120  
 g 121  
 <210> 112  
 <211> 121  
 30 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

5 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 112  
 cagagcttgg tatctgagcc tggggccctt tgagccagct gtggtggggg aggtggaggc 60  
 aggaagtgtg aaggtttgag actttgagag ggagccttga gtgtgtagtt actaaggaa 120  
 a 121

10 <210> 113  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

15 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

20 <222> 61  
 <223> /alelo = "[C / G]"  
 <400> 113  
 gaaactggga taatacagcc atgcgctacc tactggcatt cccgtcagtg cgtacacgat 60  
 catggtccca gactgcaatt tttttttttt ttttttgaga cagagtctca ctctgtcacc 120  
 c 121  
 <210> 114

25 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

30 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

ES 2 724 100 T3

<222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 114  
 tccttaactt aactgctttc ctcattggct tggctccat agtgattcat tttgctgtaa 60  
 aaagtagaca attatagaca attatgaaa atatgaatac tgtggtctct gagtctgaat 120  
 t 121

5 <210> 115  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

10 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

15 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 115  
 aaattagtat actacctaac ctgggaaata aattaaaac tgtgatttga tttcataat 60  
 aaagaataga aactatcctt taggtcattt ctaattacaa aaaaatttcc attcaaatca 120  
 t 121

20 <210> 116  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

25 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

30 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 116

ES 2 724 100 T3

atatgaatga aagaataaaa ctcaccttaa ttttcagaga cttatctaca tagaaaaaat 60  
 aaagtatddd agaattaaca agattggaag attgctgaca taaaaatcaa tttttagtag 120  
 t 121  
 <210> 117  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 5 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 10 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 117  
 ggggtggtgag gcctaagctg aacctgagag gtgaggaaaa cagaccaagc tgaccaaacc 60  
 actccaggcc cttcctccac tcacagggat gctcctcccg tgggtgccttc ctctagacac 120  
 15 t 121  
 <210> 118  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 25 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 118  
 tgcacacccat gcgaactgtg gagtatctca gtaagagtgt taggaggaat attttatagg 60  
 acttgtgctt gtattaggtg attttgggga gtttaagaaa gcagagcttt ctcgattgga 120  
 t 121  
 30 <210> 119  
 <211> 121

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 119  
 tctaattgac ttttattagg gatttatgaa tcaggcagta ttccatctag gaaatgtcta 60  
 aaaaggtgct ccaccccatt ggcagaacag ttgtttgaga tttgttgttg ttattttgct 120  
 t 121  
 <210> 120  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 25 <400> 120  
 aatgggaagc agcagggtgt gatgtggacc ctggattgta tgtattccct ctcttagggc 60  
 atggctgctt tttatttgca gctttacat tgccatgctg gaaaatcatc acatatttca 120  
 a 121  
 <210> 121  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

ES 2 724 100 T3

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / T]"  
 <400> 121  
 ggcagtccta aaggaaggtc accctgggat catctcacct ttgacgaggc tggccagggg 60  
 agctgctgag aatgaaataa actcttctct cttttgcttg gagaaaagaa atcatgggta 120  
 g 121  
 <210> 122  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"

20 <400> 122  
 ctgggctaga ggcaaaagca gagatgtgag ctgtaaattt gaatgaagga ccagatagaa 60  
 agtagaaagt ggaaaatgga acctagagct ttggacaggg ctcaaaggaa aacaagcatt 120  
 t 121  
 <210> 123  
 <211> 121  
 <212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

30 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

ES 2 724 100 T3

<400> 123  
 ttgaaatg attctatatt taataggaaa aggaaacagc agcctattaa aaatgtatca 60  
 aaacaataac tttttattag tcctactaac atctgaactt ttatgttcct acctacaagt 120  
 c 121  
 <210> 124  
 5 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 10 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 15 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 124  
 ccactgtggg ggacggcaga ctgatgggaa cattgggtga gtgaccacaa gtgctgttga 60  
 aagttttttg gtaacagttt taagtgtttt ggtaagcta gacctgaaaa aaatggtata 120  
 g 121  
 <210> 125  
 <211> 121  
 20 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 25 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 30 <400> 125  
 ataaatttgt caaataaata aactttaaag aaatggccaa cttgggaagg acattaggcc 60  
 atcagtttgt agtcttacgt caattcttga tctccaagca aaattagttt cagttctctg 120  
 a 121  
 <210> 126

<211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 5 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 10 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 126  
 agggagggga gaccaagggc tctgagcagc ccccaaagct ccttgtccct cagggtggtc 60  
 atgtggggag cggcctacct ctgagatctt ctggaactgg ttgttgact ggctgcactt 120  
 c 121  
 <210> 127  
 15 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 20 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 25 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 127  
 attagaatac ttactctac ttaattaatc aatcatatct agtttgactc accttcccag 60  
 aaccttctag ttctttctta tctttcagtg ctgtgccaga caacattttc atttcaacaa 120  
 c 121  
 <210> 128  
 <211> 121  
 30 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

<222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

5 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 128  
 ccagattcat gaagaaccct gtatcattga tatcacctag accaccacaa aacaaacata 60  
 acatttatgt ctcttttagtc tccattaaaa ataaacatgt aaaaatgaat caaactcatt 120  
 t 121  
 <210> 129

10 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

15 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

20 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 129  
 aatgaactta cattctacct gcctccctgt atattttgct ttggttctaa ttattgtaa 60  
 atgaatcaca acatgtgata tacctctcag ttacttccaa ttgaatcaag agtttttctg 120  
 a 121  
 <210> 130  
 <211> 121

25 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

30 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

ES 2 724 100 T3

<223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 130  
 tgataaactg tgctccataa cacaaataat ttcattcttc ttcctttctt gccgagtagt 60  
 aaaaaaaga ggatggctgg tttatctcaa gtaatcagac atttaataat aatatagaaa 120  
 a 121  
 <210> 131  
 5 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 10 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 15 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 131  
 ccaacagctc atgagcaagg aggccaaaac cctgcgtgga cggctctgctt ccctgccctt 60  
 acccccogac ctttattttt tttttgagac gaagtctcgc tctgtcacct aggctgaagt 120  
 a 121  
 <210> 132  
 <211> 121  
 20 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 25 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 30 <400> 132  
 agagactgcc cactcttgtt aacttcctgg gtttgttttg attccatcaa gggagtagca 60  
 atgtctcata cttttgtctt ccccacgggg aagggcacat atttggcact caatacatgt 120  
 a 121

<210> 133  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

10 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 133  
 ctttctattc tatttttagc agcctatgga ttctaggagt gacccagctc cagggatagg 60  
 acttgattaa tctaaattta gagaatggat ttagattaat ccaatcttgg taattccccg 120  
 t 121

15 <210> 134  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

20 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

25 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 134  
 cagaggctgg atgaagatgt acgcaagctc tttcctcctg agaccagtg agggaggcaa 60  
 agggagctcc cttagctaaag agggagctca aagttgcagc ctttcctcat gcaaggcaag 120  
 g 121

<210> 135

30 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

5 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 135  
 gctgtggttaa agcattaatg aagcacaggg cctatcacgc agtcaggctc agtataaggt 60  
 aagggtgtttt ttttttaatc caggtaacat aagaagcacc tgtagcatg agttccatac 120  
 a 121

10 <210> 136  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

15 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

20 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 136  
 tggggtgggt cataactcaaa ttgatacaca gcctttgtcc tgagtgtttg tcttcaaaa 60  
 aaatctcttt gcttagagat ctcaaaaaat atttgctgtg ttaggggcag attcctggat 120  
 t 121

25 <210> 137  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

30 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

ES 2 724 100 T3

<222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 137  
 ccttattcat agagtagtat tgcttaaaaa ctgctccaac cacttcttaa acctgaaacc 60  
 atagacagaa acatctccta agactgataa atcctaagct ttatgctggt agagactggg 120  
 t 121

5 <210> 138  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

10 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

15 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 138  
 ctgcttgat tacctgaaca gttctttggt ttttgattct attgtgttct gtgttgctga 60  
 atagcagttg gtaagcaatg gcatgtcatc cttgtccctg attttgcccg aatgaggaca 120  
 t 121  
 <210> 139

20 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

25 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

<222> 61

30 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 139

ES 2 724 100 T3

tcttacagta aatccccact tatcaaatct tcagatgtgt agagaaggaa taaggcaggg 60  
ataatggggg agtgggacag agagatgccc tttctggagt ttgcacaacg gttgcatgct 120  
g 121  
<210> 140  
<211> 121  
<212> ADN  
5 <213> *Homo sapiens*  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
10 <220>  
<221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / G]"  
<400> 140  
gtcttcgtga atctgcgtaa attgctgcat ctctcttggc ctcagttttc ttagccacac 60  
agacaggact gaactaaatg atctctaaag tacttctcaa gtctataatt ctatgattct 120  
15 c 121  
<210> 141  
<211> 121  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*  
20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
<220>  
25 <221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / G]"  
<400> 141  
agaggattag aatgacttgc tcctcacaat ttccctgctg ctgtaactgc acccatgtag 60  
acctcatcac ctagagcctt agcctcctaa ataatagtag ctggcactta ctgagaatgc 120  
t 121  
30 <210> 142  
<211> 121

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 142  
 agtgattata ttttccatta tcccatatat atgtaatggt atgtaatttg tatcattctc 60  
 atttcatagg agagttattt cattacacaa caagaatgcc atagggtggc atttctgaaa 120  
 g 121  
 <210> 143  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 25 <400> 143  
 gaggccgtgt gaatgcttgg gagaagcgcg ctttcggcca ggggtctgga atgcttgcac 60  
 agggttcttc tctataaaca gtgcagacca ggcctcctg ggcaagcga ggggtgggc 120  
 g 121  
 <210> 144  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

<222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

5 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 144  
 tattgtggca ataacttctg ctgaaaaact aacctgttct actgagaatt ctatcaatgt 60  
 aaatagataa acagatgctg gattacacat atctgtacag aactttccta atgctctatc 120  
 t 121

10 <210> 145  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

15 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

20 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 145  
 tctaattggga agagagaaac aaggagagag agaaaaacaa acaggcaaat tggagaaaca 60  
 atgcatacaa agtagacatt tccaccgtgc gctgcagttt tttccatcat tatttgtttg 120  
 g 121

<210> 146

25 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

30 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

ES 2 724 100 T3

<223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 146  
 acatctaagc ccaactccagc cggccccag aggtgggagg gtccgccacc tcccacagcg 60  
 agcacctggg ttaccatagc tgcagttaca gcagaagcga ataatgagga gaatctccat 120  
 g 121  
 <210> 147  
 5 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 10 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 15 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 147  
 ccataatttg tattagcaca ttaaagaccc cgagagggtc tgcaaaagga aactagttgt 60  
 accaacttgg tacaactcag catttcctaaa atatttgggt acagagcact ttttgcattg 120  
 g 121  
 <210> 148  
 <211> 121  
 20 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 25 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 30 <400> 148  
 tcagggtgga ttttgaaatt tccattatat gcaaagccca tgaaaggcta aatatcagtt 60  
 aagaggggag aggaggggtg ctctaggtc ctctaattggg caggaaagta tttaaaca 120  
 c 121

<210> 149  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

10 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 149  
 tgagattagt gtttgtaaat gcacactggt gggggaacc tcttcctagt ccttgtttcc 60  
 atgtttccca ggaatgaaca ctagtggagc agcaacttccc atttcccccc actctttact 120  
 c 121

15 <210> 150  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

20 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

25 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 150  
 taccacctct tcagcaccct ctcgcatccc caccogtcca gcagcagcac aaaggggccc 60  
 aaagtgcgag cattagggaa tctaattggcc tgaggaataa gttctcgccc actgtgactc 120  
 c 121

<210> 151

30 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

5 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 151  
 cccttcccaa gccatgggca aaaacagctc aggtagtaat gaaggtgtgg ctatagctga 60  
 acaattggat ttaaatccca cagagccatg gtgctgggaa gaggggctgc cctggccagt 120  
 c 121

10 <210> 152  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

15 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

20 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 152  
 aagtggaatt acatcaaact aaattacatc atcagagtaa agagacaatt tacaaaaagg 60  
 aaagaaatat ttaaaaacca cacatcggat aaggggctaa tttccaaaat atatgaggaa 120  
 c 121

25 <210> 153  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

30 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

<221> variación

ES 2 724 100 T3

<222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 153  
 ctccagcgcg cctgaggctc atgcatttgg ctaatgagct gcggtttctc ttcaggtcgg 60  
 aatgatcctt gaaggggacc gcaatggagg agcaaagaag aagaactttt ttaaactgaa 120  
 c 121

5 <210> 154  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

10 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

15 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 154  
 taagacaaag ctggctccag gcaaagaata ctaccagcaa caaagaggaa catttcagat 60  
 aataaaagag acaattcatt ggggtgatca caagctcagg agttcgagac cagcctggcc 120  
 a 121  
 <210> 155

20 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

25 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

<222> 61

30 <223> /alelo = "[A / T]"  
 <400> 155

ES 2 724 100 T3

tctgcctaga aggactagcc tgctgcttca tttccccct cctctgcagc cgatttcaga 60  
 aggctgcagc agagaaagcg agacccccac accttgtttg tgtgtaccct tccttcgca 120  
 c 121

<210> 156  
 <211> 121  
 <212> ADN

5 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

10 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 156

taaaaagcaa atattagtaa cctggaaac atacatggag gtatgttcat taacggcagt 60  
 aaaaaaccaa accaaatttt agagatgagc ggtaccttag aagatttagt caggggaaaa 120

15 g 121

<210> 157  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

20 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

25 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 157

caggaacatc cagctgcctg catgactttt ctaagtgtct aaaaagcatc ttaaacttaa 60  
 attcttgatt ccctctcctt tactccacga caaaaatcca gctcttcca ttgtcttctc 120

30 t 121

<210> 158  
 <211> 121

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 158  
 tttatgcttg aaaatcatag aaattgtgtc taaggatatg ctttgggata tttggacttc 60  
 acttttgttt tagtttttag ttagctgttg agtttaaagt aatttagtgc tctgatattt 120  
 g 121  
 <210> 159  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 25 <400> 159  
 tgcgggtaca ccggcaggca ggaaaaccca ggcttctctc cacatggtgt ttacgtcgtg 60  
 aggggagaga gactagggac gcacgagtag agaagatccc tttggtttat gttaagtgca 120  
 g 121  
 <210> 160  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

ES 2 724 100 T3

<222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

5 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 160  
 tgattcctag gctgcctgta ctagtgatag tgaggctcac taccatccac cacctaaatt 60  
 agaaccgctt gatgacacag cacaggttct atatctttag atggtaaatt aaaaattcct 120  
 g 121  
 <210> 161

10 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

15 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

20 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 161  
 acaagtcggg gtgtagctta cgggagggaa gtcaaagtca ggcacgttca tcacactcag 60  
 aatgtagtcc actctgaact ggttctcggg gttggccagc tccacggggg gcaccaggtt 120  
 g 121  
 <210> 162  
 <211> 121

25 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

30 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

ES 2 724 100 T3

<222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 162  
 gtagtagatg ctcattgtaa gattcaaaaa cattccagct tacaaaacat atccagctta 60  
 aattttaact catggtcttt agcaagtata gattcctcaa gtgaaagggc attgaggcag 120  
 a 121

5 <210> 163  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

10 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

15 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 163  
 gcaatgctag aaatatgggg attaaaataa tgggaaaatc agtttttagtg taatacaagg 60  
 aaaaacatta aacatgaagc tgtccagcag tagaacaat tgccttgcaa agagctgcaa 120  
 a 121  
 <210> 164

20 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

25 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

30 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 164

ES 2 724 100 T3

gcccaagatt ctatatattga acaagcttct gggtaatatt tatgacaggg aagtcttgag 60  
 aaaatttgga ctataggtcg tcttttaagg ttcttgccaa ctctaagact gccatccat 120  
 a 121  
 <210> 165  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 5 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 10 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 165  
 15 agctacctca gactactttg tcttttaatg ggattataat agaatctcat gaccttgta 60  
 aacttaaata agtcaataaa tggaacattt caaacagtgc ctggttcaca gtggtattat 120  
 c 121  
 <210> 166  
 <211> 120  
 <212> ADN  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..120  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 25 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[-/CACTTACCTTCTTTGGTGCCACAGTTTCCCTATCTAAAACACAAGGTTATCAGT  
 TATCAACATCTCTTGGGATTGTGAGGACTAAAGTAATGCACATAAAG]"  
 30 <400> 166  
 ctttgtaaa tgtttttct gcatctattg agctgatcat atgctttctc ttgctaatgt 60  
 ggctttgtac agtgctgtt acatggtata ctttcaacat tagtagtagt agatggtgta 120  
 <210> 167  
 <211> 120

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..120  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[-/AAATTACCCTGTTAGGTTTCAATGAAACACCTTTTCTCTTGTAACAAACATCT  
 CCTCCAAGCTAGAATTTCAAAACAG]"  
 <400> 167  
 tttttctaag tttatgtctt aacctaacaa taactcaaaa gagaaacaag tatctctcca 60  
 tgttaccatc cactaggtaa taatttttat gctagcaaca aaacccaaaa tatgtgttca 120  
 <210> 168  
 15 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 20 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 25 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 168  
 ttggttatga tttttttttc atttgaagta aatatccacc tttgtatcta attttgcatt 60  
 aaaaaaaaaa tttttttttt ttactttaag ttgaatccct acaattgtat aaccttcagg 120  
 t 121  
 <210> 169  
 <211> 121  
 30 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

ES 2 724 100 T3

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 169  
 ccagctagtt ttatTTTTta atagtgttct tgcacatgag gagaaagact gaattcaatt 60  
 acactattct ataactaatt ataagttata ataaaaatga aacaaaaaca tttcaactga 120  
 t 121  
 <210> 170  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

20 <400> 170  
 aagaaggtgg cgtgtcactt cgtttgactt cagctgggaa catgcatatc agtcgactca 60  
 aatTTTTtgc tattctgtgc ttatccacga atcgatagga aagcaagtgt ggatttgggg 120  
 g 121  
 <210> 171  
 <211> 121  
 <212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

30 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

ES 2 724 100 T3

<223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 171  
 aatgacacag atcgtcacac agttttaaga caaatgtttt tacctatttg acctagtctg 60  
 acaatcccta tttgggcaaa aatcttcatt tgcaggcat gattggaggc aggcacagaa 120  
 a 121  
 <210> 172  
 5 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 10 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 15 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 172  
 aattctttga tgtgctacaa acctgaaact ggtaagacaa gcacaaagca acgtgcaata 60  
 aaaaaatcgt atctcaaggg aaaatactca aagaaagaaa agtggcagca cttatattag 120  
 t 121  
 <210> 173  
 <211> 121  
 20 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 25 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 30 <400> 173  
 caaaagtgat aaaagtaact ttcaaggcta gatcatgcaa gacaaggcaa catagcttct 60  
 acctggttct atgaagacat ttgcctttgg ctccctgagc ctccatccaa gaagtcgaag 120  
 t 121

ES 2 724 100 T3

<210> 174  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

10 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 174  
 gaggtccagg ctgcagtgag ctatgatcac atgccttcac tccagcctgg gtgacagagc 60  
 aagacactga ctcaaaacaa aatacataaa ttaatttgtt taattcatga ttagttacta 120  
 t 121

15 <210> 175  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

20 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

25 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 175  
 aatgtggggcc acatgtgacc aacaagataa ttatgaaacc tgactgctgg atatgctgat 60  
 acagccaaaa aacatcaagg actgtgagtg agtttggagg tgggagcaga gaaaatttct 120  
 g 121

<210> 176

30 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

<220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

5 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 176  
 gcaatcagaa aggtcctctt taaatgtgag ttagatcatg ttactgctct gctcaaaata 60  
 atgcagtggg tttccattgc acagagtggc agattgcatt ttccaaaaga caattgcaat 120  
 10 g 121  
 <210> 177  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

15 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

20 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 177  
 ctagcatgat ttattaatat tagcctttct tctctccccg tttatgcttt ggtgggtact 60  
 agacagaaac cccacaaatt ttaagacagt ttaagagaa atagtaactg gttaaatc 120  
 c 121

25 <210> 178  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

30 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 178  
 aggtcataca gcaaataact ggcattcctg gaaccctaat tccaggtgtc ttgttccaaa 60  
 acccatgttc tttattctat tctgcctctg ccaaacaaaa cccaaaccaa aaatgtcttc 120  
 5 t 121  
 <210> 179  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 15 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 179  
 agtcaataaa cccaaatgat aattttaaatt tcaccctgat gatggttcca ataaatatat 60  
 aaatagtgta gctctagttc ggtttcataa gaattgtgca gcaataattc tttctgtaat 120  
 t 121  
 20 <210> 180  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 25 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 30 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 180

ES 2 724 100 T3

tatgccacca taccgcctaa tttttgtatt taatagaaac agggtttcgc catgttgaca 60  
 agctggactt gaactcctca cttgaactcc tcacgtcaag tgatctgcct gctttagcct 120  
 c 121  
 <210> 181  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 5 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 10 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 181  
 aaacaaacaa acaacaaac tgaggtttag gtttaggtag ctggagtta taggcatggc 60  
 acataggtca gagcctcaat tttctagcta aatgtcaatg tttcccactt attttattgc 120  
 15 c 121  
 <210> 182  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 25 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 182  
 gcttacagcc agggctacac agaagtgagc aaagctggtg aagatgggga tgggggagtg 60  
 aagtgagttg acgctagaaa gggatgtagc aaatgtaact attattccag aatccaagtg 120  
 t 121  
 30 <210> 183  
 <211> 121

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 183  
 ctactagcta cataatgtga tgccatatta aactgtaatc acctttccac caaactaata 60  
 aagacaacat gctaattttt gtattaagac acagtgcaat aacacacaat tgaatgatgc 120  
 t 121  
 <210> 184  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 25 <400> 184  
 tgtgtactcc caaaattcat atgttgatac ctaatctcca aagcaatagt attaagggtg 60  
 agtgcctttg ggagggtgatt ggataatgag ggcagagcctt tcatgtacag aattagtact 120  
 c 121  
 <210> 185  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 185  
 gaaacagagg cttagacagt ttacttatgt gcccaaggac acaaaatcag aaacaggtac 60  
 aaggagcact tgaaccaaaa ccaatactgt cttgccatac caaacagtat ttattttatt 120  
 a 121  
 <210> 186  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"

20 <400> 186  
 cctgtggccg ttggttttcc tgggtgggga agggtgctgg cctcattcac aacagcagat 60  
 actcattcct ccagggtcag gctatggggc tcaacgtgat caggacagat ctgagccccg 120  
 t 121  
 <210> 187  
 <211> 121

25 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

30 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

ES 2 724 100 T3

<223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 187  
 actgggcttg tagcttaaat tattcacact ttactcatgt aatgatgaac agtttttaggt 60  
 acttataata tgtagaggct aactctctct ttctctcact ctgtctttcc ctctgtttgt 120  
 c 121  
 <210> 188  
 5 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 10 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 15 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 188  
 tcaacccaag gcagagagag ccctgtctca aaacagattt ctgagtgtgg cttctgtcca 60  
 agcatgtgaa ttaacatgta acacaaaaga gaagaaagaa atgttaagga aattatacca 120  
 g 121  
 <210> 189  
 <211> 121  
 20 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 25 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 30 <400> 189  
 attttctctc tctcgtagct gagagagtca tgactatggc gtgttctctg tactctgagg 60  
 acctgaaccc actcatgggt tactctggcc ttgggtcagg tagttttgcc aactcgctat 120  
 t 121

<210> 190  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

10 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 190  
 gcagtactca ccatgggcct taaggtgaga ctacagatg tgctggcttc aggtataacc 60  
 aagcacattt gaaactatag cggctatggg gagagattcc ttctgcttga gaaaaggaga 120  
 g 121

15 <210> 191  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

20 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

25 <222> 61  
 <223> /alelo = "[C / G]"  
 <400> 191  
 gtgtatgctt tgtgaggata ggtagctttt cttactcact gttgttacca gtacctagaa 60  
 ccaagcctga ccttattagc ttctttcaaa tatttgaaag atattttaa atattcacat 120  
 a 121

<210> 192

30 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 724 100 T3

<220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

5 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 192  
 tgatctcatt accttaattc ctttgcttat aaaatgagtt cattggtcag aagcaacgct 60  
 atgtacaata ccaagaatat gaatatgtca ttacagaat gacaagctcg tcaatttcag 120  
 10 t 121  
 <210> 193  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

15 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

20 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 193  
 gcaaagaatc actggttacc attatctttg aaatggctcc tcataaaaca cagaaaataa 60  
 acattaagac atgaaagcta caaggccac aatgcgggaa ttttaacctt gaaaactgtc 120  
 c 121

25 <210> 194  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

30 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = “[A / G]”  
 <400> 194  
 tcagagttta ggatthttggc cattctaaga gatgtgcagt agtaactcag tgtttttatt 60  
 acaattccct aatgacatat gatgttaagt atcttcta atgctcattt gtcactgca 120  
 5 t 121  
 <210> 195  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = “ADN sin asignar” / organismo = “*Homo sapiens*”  
 <220>  
 15 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = “[A / T]”  
 <400> 195  
 ttttaaatatt tgttttagata tgacatttat tcaaagttaa aagcaaacac nnnnagaatt 60  
 atgaagaggt atctgttttaa catttcctca gtcaagttca gagtcttcag agacttcrta 120  
 a 121  
 20 <210> 196  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 25 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = “ADN sin asignar” / organismo = “*Homo sapiens*”  
 <220>  
 <221> variación  
 30 <222> 61  
 <223> /alelo = “[A / G]”  
 <400> 196

ES 2 724 100 T3

gttttccttt aacattccat tatcctattg ttcattcttt ggagctgtga tttgtttaat 60  
 atatttcagg cttcttaata aatcaagtca tgtaagttat tatttgatc atttcgaaac 120  
 t 121  
 <210> 197  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 5 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 10 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 197  
 gtggttctaa agcttcggtg aatattagaa tggcctcaag agctagtaaa aaacacagcc 60  
 agcctggatt attcaagtag gctagggttt ggccttttat tttataata ttccgaggtg 120  
 15 a 121  
 <210> 198  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 25 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 198  
 gttggtgaga aggcataatg ggaaaaaata aggcaggaaa ggaagacgga aatgctgtg 60  
 agtagggtgg cattttaaat actgtggtca ggaagcctc accaaaaatg tgacatctga 120  
 a 121  
 30 <210> 199  
 <211> 121

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 199  
 ttgtctttta ttggttttat aaagatccta agtgtttga aaggtgtggg accatgtact 60  
 attggagatt tcagtgtttg actatgagag aaggaaatgt tattttttgg gaatgttatt 120  
 t 121  
 <210> 200  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 25 <400> 200  
 gaagcatcac ctctttttatc atatgaagcc ttttcacaaa ggaggggaatg atgattgact 60  
 aagttttgtg tctattctat aactgttact gtcaaagcat gcagagcatg tattgcatat 120  
 a 121  
 <210> 201  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

ES 2 724 100 T3

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 201  
 ctctttgtgt taaggttgta tcactacct gtagtcactg cagtcagctg aattttacca 60  
 agagaatctg acagtcgctg cccagtcaaa ttagtttaga tccatctgta acaggttcct 120  
 a 121  
 <210> 202  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

20 <400> 202  
 ctgattcctg ctctgtagcc acacagatgc caacagctgg cacttgcca agaaacatgt 60  
 actcaaggtc aggtgcagtg gctcatgcct gtaatectag gtttttgga agctgaggag 120  
 g 121  
 <210> 203  
 <211> 121  
 <212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

30 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

ES 2 724 100 T3

<223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 203  
 aatagagacc agaaggatt atttgatggt catttagcaa gcaacatagt aaaataattt 60  
 attccactgt ttgtatgtat ccttgactgt ttctaacaag tgaccattc tttcttaata 120  
 t 121  
 <210> 204  
 5 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 10 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 15 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 204  
 aaaataaagc ccagatgcct ttccggctcc ccccaagggg ttgccctgat ggtttaagac 60  
 aataacagat atgaaaatcc tctgtaaaca ggaaggcttc accactcttg gaactcaaga 120  
 t 121  
 <210> 205  
 <211> 121  
 20 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 25 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 30 <400> 205  
 tgtgacgatg ccttatgaca aacaactcta catctcagtg tcttacacca atgagctcat 60  
 aagcctgcag gttggctgtg gtgactgctc ctggcttggc cccatgggtg tctcatccca 120  
 g 121

ES 2 724 100 T3

<210> 206  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

10 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 206  
 ttatgctctt tattctaagg aagtgcccc taaaacaaag ctcaggagcc tcaaccggc 60  
 aggggaagaca gtttcctcac gaggcaggca agcaacacca ggtggctctc tttcccaaga 120  
 t 121

15 <210> 207  
 <211> 100  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

20 <221> fuente  
 <222> 1..100  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

25 <222> 40  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 207  
 ttactagtta tgcaatgcac tcgaatccag ttaagtcca ggcctctcat ctgtaaagt 60  
 ggggcaagaa tttgcctttt gatggtggga gatcaagttc 100

<210> 208

30 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

5 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 208

gccctataga taccatggga aacagacagt ggcccctggt ctcaagtggc ttagactcta 60  
 atgggaaaga catttatttt ttcttttttt ttttttttta gagacggagt ctcgctctgt 120  
 c 121

10 <210> 209  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

15 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

<221> variación

20 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 209

agtatctaag cttattggcc ctaagtaaat cttaggttag gtagagctca gttcccaggg 60  
 acattcaaga ttcataaaga agtgatattt ttcccagcta aaatattttt cttcttacca 120  
 g 121

<210> 210

25 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

<221> fuente

30 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

<221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 210  
 cttttatttt aaactttttc ttaagtaatt ttacaattgc tgaaaagtaa aagagcctca 60  
 atgaattcct gaataccctt tacctgtttt cctgaatggt cctaaaaata cctagcaatg 120  
 5 a 121  
 <210> 211  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 15 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 211  
 ctgagcacct tctatttgcc aacaactggt ttaggcactg gggatatagt gataaacaga 60  
 acaaccacaa atccctgtcc tctggaactc accgtcagag tgaggaaggc ctgagtcccc 120  
 t 121  
 20 <210> 212  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 25 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 30 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 212

ES 2 724 100 T3

ggggtgtgatt tggttgctaa tttctcttca cttctgggaa accagcccct tataaatcaa 60  
 actataggcc agagaggctg ccacatgctc ccaggctggt tatttgaaga gagacttaca 120  
 t 121  
 <210> 213  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 5 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 10 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 213  
 aaataaaagc aacacagagc agtatgtaca ggacagcgtt agaataatacc agagaacaag 60  
 aacacaatct acaatcattt ccagtgaatg caggatgtta aagagatgca taaaatcccc 120  
 15 t 121  
 <210> 214  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 25 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 214  
 gactgcccag agcacagcgt ggagaaggcg ctcggccccc gccaggcag gcagagcacc 60  
 atgatggggt cacgatgccc tatgccaggg tcgtgggtga caggtgtggt tgccatctct 120  
 a 121  
 30 <210> 215  
 <211> 121

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / T]"  
 <400> 215  
 gactaaaaag catagtattc tgttcttcag ggagttgtgg gttcggatct gtgcaaagat 60  
 aggaggtagc tgaataaaca tagttgcaaa ttataacctc ccaaattgtgc cctgaggaca 120  
 c 121  
 <210> 216  
 15 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 20 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 25 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 216  
 aaataaacac gaagaacaaa gccccaccac cgtgctgtgc tgtttgtgtg gccccactgc 60  
 atcgaggcca caggctagct gctagacgca tctagagttc cctgattcct aaaattattt 120  
 a 121  
 <210> 217  
 <211> 121  
 30 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 217  
 cattttaatt ttcaaattgc ttgattaaaa tggcaaacag tttgaaaatt gtatacctct 60  
 atatcattca gttaaaaaac aataaagtga cattcttaaa aacatcaagg actttcccct 120  
 c 121  
 <210> 218  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

20 <400> 218  
 catttataca ggataatgga aaaggggggtt tctcccagat agagaactta aacagtgtga 60  
 agcacagtgt gttccacact atagctgatg ggttggcctc aggggggatg ttcaggtata 120  
 c 121  
 <210> 219  
 <211> 121  
 <212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

30 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

ES 2 724 100 T3

<400> 219  
 taatatatga aggggtgcatt attctaattt aatggattaa tcatactttt taaaaacagt 60  
 attactaaat tctgtaataa catggtgatt ttatatacac atgactaggt gaaaggatat 120  
 t 121  
 <210> 220  
 <211> 121  
 5 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 10 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 15 <400> 220  
 gcaaggtggc actccttagga gttgaatcca gctctggtgt gtgggacagg caggaggaga 60  
 agaagagagg gaggaaaagt cggttcgaga acccaggtgg aaaatagatt gagggaagca 120  
 a 121  
 <210> 221  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 25 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 221  
 gcaggcgccc cctttccccg ctccccaggc gcttcagcac cgcggacagc gcccatccga 60  
 atcactgagg ccaaagccca gcacgtctaa ggcagtcccg taggaagacc ccgtgtgcac 120  
 30 c 121  
 <210> 222

<211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

5 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

10 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 222  
 aggaccattt tagaaatctg tgaaccacag tggtgaaaga aggaacacat tctctacaga 60  
 aatgtatatt aagtgtctgt taacctggca ttgtcctccc caaccaaac tatttctatt 120  
 g 121  
 <210> 223

15 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

20 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

25 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 223  
 agagcagggg aaagagagtg gaagtaccag gtgggcaaag tttacaattt taagtaggat 60  
 agtcagggca gacctcatta aggagataac ttgagccaa gacgggatag agcagaagga 120  
 a 121  
 <210> 224  
 <211> 121

30 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

5 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 224

cttcttgac atgattcttt ccatgacacc tagtgcctt ctccatctag agctacctct	60
atatgtccac gttccttctc tctaagctca tgatagacct caggagaaag tcaggtaggc	120
c	121

10 <210> 225  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

15 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

<221> variación

20 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 225

cgtatggaac cttttggcat tggctttttc tactcagcat aatttcctgg agagtcattcc	60
aaattgctgc atgtatggat agcttgttcc atttcattgc tgagttcatt tgcttttttt	120
t	121

<210> 226

25 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

<221> fuente

30 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 226  
 gcaactttac ctgctaataga ctatatacac ccatttttct cattttttaa aaatatcatc 60  
 acatattact ttaaaatgtc aagaactgct tcaacagcca ggcaatgatg gctggtatgc 120  
 5 t 121  
 <210> 227  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 15 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / T]"  
 <400> 227  
 aagcaaagca attgctacaa ggaggattat gggtgaaagt catggatgga ttatgagtta 60  
 atcacacacc tagagaagca tgtaaaatgt gcaggtaaatac tacaccatt cattcaggca 120  
 g 121  
 20 <210> 228  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 25 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 30 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 228

ES 2 724 100 T3

cccgcccacc tgagcacagt gtccatatag gaacatgagt gacagccctg cacatgggca 60  
 agagcatcca aaccacactt caggcaaaac tacatttcag tgatgtccat ccttaggaaa 120  
 a 121  
 <210> 229  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 5 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 10 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 229  
 cttactttaa catcAAAAA taactAAAAA gtcctagaaa attaaacttt tccaaatttc 60  
 aaaagtactt gtgctgtatg aattctactt catgtatcat acacaaacaa gttatgacaa 120  
 15 a 121  
 <210> 230  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 25 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 230  
 acatattcca gaaattctcc ataatttctg atccactctt acattcctct cctttccagc 60  
 actattattg atctotttctt cttcttttga aaatctttgt tccctccatc tatcatttca 120  
 g 121  
 30 <210> 231  
 <211> 121

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 231  
 gcagggtcca cgggcttctg gacacctccc tacctgggcc ggcttcatcc tcctacgacc 60  
 aacagtctgtg ttgatgacat gcacctgtcc cgggacttcc cccagccccc agccagctgc 120  
 g 121  
 <210> 232  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 25 <400> 232  
 aaaaataatg ttcctttcta aatatgctaa attatttcca taaaactcat aaacttttat 60  
 acctagaaat ttatgaaaac ctattgacaa cttttatgcc tgaaaagatc tgaagattg 120  
 a 121  
 <210> 233  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 233  
 ggccacaaag cccttgcaca ggcacagcta taatTTTTgt ctctcttctg ttggaaggt 60  
 acaaagttaa ctggagtgat gtgtgtaatt gatggtataa tggtaagcaa aatcacaaa 120  
 t 121  
 <210> 234  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

20 <400> 234  
 gaagagagga gtgaggtgct atgtactttt aaacaacaag atatcatgag aactcactcc 60  
 atatcacaag aagagcaccc tgggggatgg tattaatatca ttagaaacca cctcatgatc 120  
 c 121  
 <210> 235  
 <211> 121  
 <212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

30 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

ES 2 724 100 T3

<400> 235  
aaactaggaa gaatattgaa ggtagccaga aaagaaaaa aggcacattg catgcagagg 60  
aacaagatg agaatcacag caaacttctc tttagaaca atataagttg taagacaatg 120  
g 121  
<210> 236  
<211> 121  
5 <212> ADN  
<213> *Homo sapiens*  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
10 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
<220>  
<221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / G]"  
15 <400> 236  
ggctgagtga atgaccacca ctctgtggtt caccaaaaaa ccacatcagg tttccccag 60  
acaccttggg acagtttgaa atgtccaaat agtaaagcaa tgaactgcca taaatgtagt 120  
t 121  
<210> 237  
<211> 121  
20 <212> ADN  
<213> *Homo sapiens*  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
25 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
<220>  
<221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[C / G]"  
30 <400> 237  
gttgagggga gcctggagaa gttggctggg acagatgaca ccacttgag accatattta 60  
cgctctcaga ctttatccaa gtgggactgt tgtttaaag tttgaaaaa catggcttat 120  
a 121  
<210> 238

<211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 5 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 10 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 238  
 cactcacagg tctcccctgg attgtgcaga accagacatt gctgcctttg cctaggcagg 60  
 ataatagata tcatgagggc ttgggaagct tcggggggaa agttaggcta tctgcccacc 120  
 c 121  
 <210> 239  
 15 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 20 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 25 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 239  
 agtatagtcc tgagaaagtt ttggccaagc caatggagag ccccatagcc aaagctgccc 60  
 attagaggaa tcccatatca agtagaattg gatgggtgag aattctcagg tggctgagag 120  
 t 121  
 <210> 240  
 <211> 121  
 30 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

<222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

5 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 240  
 caagaagaga ggataaccaa cacacaaatg agtaaataaa atgattgctg attgctatta 60  
 atgctaacaa ggaaagagat cctgttccat gtgagtgaga tcatgcccat tgcttcatca 120  
 t 121  
 <210> 241

10 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

15 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

20 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 241  
 catggcacac agtcacagaa acatagcaag cccttgaat caggctttct gactttgtct 60  
 aatctcctgc tttagcaaag acatcaattc tccctccttt tatttaaag gtggctgggt 120  
 c 121  
 <210> 242  
 <211> 121

25 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

30 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

ES 2 724 100 T3

<222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 242  
 cacctacaca cacctacaca catgcatgca cacacacatg gcctctctct ccaggcttct 60  
 agagctcagg acaggtcaga tccatctctg tcgggcacaa cattgatgct ctctgaacac 120  
 t 121

5 <210> 243  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

10 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

15 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 243  
 ctgagagttt cgtacagacc tggtcacaaa attccaattt cataggtgtg gagttttcat 60  
 acaagtactt caattgctac actcaaagag aaagatttaa cacctagaaa tctagctgtc 120  
 t 121

<210> 244

20 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

25 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

<222> 61

30 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 244

ES 2 724 100 T3

aataatgcat aaggtttttg taagaattag aattaataaa gtacttagac cataataact 60  
aattagtatt agttggttgc tttgctatta ttttgatgtg gtgggtgttt ggtttcacct 120  
g 121  
<210> 245  
<211> 121  
<212> ADN  
5 <213> *Homo sapiens*  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
10 <220>  
<221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / G]"  
<400> 245  
tccctgcttc ttactaatat tgtcactttg tctcttaata cagatatttt cttttgatca 60  
atgtttgtaa agtaacatat gtttctgacc tcttacttta aaacttacta tggccttgta 120  
15 a 121  
<210> 246  
<211> 121  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*  
20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
<220>  
25 <221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / G]"  
<400> 246  
gccttgacaga ttatgtagca ggtcctgatg taacagaatt aagattgcag gtgggattgg 60  
agttgctaata cagctgactt tgagatggag aggtgatcct ggattatttt ggtggaccca 120  
t 121  
30 <210> 247

<211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 5 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 10 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 247  
 ccccttaggg agtagctgcg gcggcaccaa gagaggggtg gggggcgtgc tgcgcagagg 60  
 aggacctcac aaagcggcct cagagtctcg caggtcctgc tgttctaggg aagggttaaa 120  
 g 121  
 <210> 248  
 15 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 20 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 25 <223> /alelo = "[A / T]"  
 <400> 248  
 gaccattga acacatcctt ttaaatagat acctttttta aaatctatgg ttatgtaaca 60  
 actgtgtccg agggatttaa gcagaaagcc ctgtgggttt ctcttttcaa aagacagacc 120  
 t 121  
 <210> 249  
 <211> 121  
 30 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

ES 2 724 100 T3

<222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

5 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 249  
 gtgtcctctc taaggatggg acccctactg tccatctcag gctcagcact gccttggggc 60  
 aggccacttc tggcttcttt aggcctcgtt tccacgggag gggaagctgg gtccgatggt 120  
 g 121  
 <210> 250

10 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

15 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

20 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 250  
 tctgtcacc cttctacatc ttagctcacc tgtcctcaca aataaacatc actcttgaat 60  
 actacaatct cactttatta gattgtaa ttttatgagg aaaaaggtcc tgagctatgg 120  
 c 121  
 <210> 251  
 <211> 121

25 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

30 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

ES 2 724 100 T3

<222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 251  
 acacagcatt aattaaaat ggaagtttc cacttccttg ataattggc tatctgaata 60  
 aatttgtgaa ttgctaggt taagacctag ttcgtggtca catttcaaca aaacagcttg 120  
 a 121

5 <210> 252  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

10 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

15 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 252  
 acttatatct ctttctaaac actagcagcc cagaattctc aggccacttt tgggcattgt 60  
 agcaacacaa taggtgcctc ctgtggacct catgcctcca atcagagcag ggattaccgg 120  
 c 121  
 <210> 253

20 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente

25 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

30 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 253

ES 2 724 100 T3

atggagggga cagagtttat ctttttcacg gtttgatat atatattttt taatcttttg 60  
 agagtcccag tttttgaagc attcacttgg ctgattcacc aattcataga ctggagtaga 120  
 a 121  
 <210> 254  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 5 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 10 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 254  
 tagtgtaagg tgaccggaaa aatctgatta aaggacaaat gttcagttca aagtgtttc 60  
 aagctgagaa tagcatctct atttactcct cacgatgttc atctcaggag gcactgtact 120  
 15 t 121  
 <210> 255  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 20 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 25 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 255  
 agagcttttg cagaacttgt tgatgaattg aatttatggc ctgggtgagg aaaaggaatt 60  
 agtaatggca cttgggtttt tgggtgtgaac aactagtgat taatcggagt tcccatttaa 120  
 c 121  
 30 <210> 256  
 <211> 121

ES 2 724 100 T3

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 256  
 ttctcagtg t caccaagtc tggttgtccc agtctcctat ctctgtctgt tcctctcctc 60  
 atctgtcttt atgtagtta tggccctgaa tataaaacag ataaaggaag ggtctggttg 120  
 a 121  
 <210> 257  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 25 <400> 257  
 taatttctac atttctacca aaagtcactt catggcaatc taggcttttt ctatcacatg 60  
 actcaaagtt ctccagcatc agcatctacc cattatgcaa ttccaactca tttccacatt 120  
 t 121  
 <210> 258  
 <211> 121  
 30 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61

5 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 258  
 agtagaaaat aagcacaata attttagatg tttataagtt ctctgaaaac aatagagtat 60  
 aatgatataa cacgtttagg tagtttgga aattatagtc gagtcaatga ccttagattc 120  
 a 121  
 <210> 259  
 <211> 121

10 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

15 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

20 <400> 259  
 atatctgagt attaagaaaa attgaaaccc taagcatcaa tttcttagga acttctctga 60  
 accattaagt tgttttaaaa ttactttcct ccatcagact cctaatacct acctagtgat 120  
 a 121  
 <210> 260  
 <211> 121  
 <212> ADN

25 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"

30 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"

ES 2 724 100 T3

<400> 260  
 tacatacaca catacacata catgcagata gatagataga tagataaaga tctccagtca 60  
 ataacctaac tttacatcta agaaactggg aaaaagcaa ataaaacccc aaagcagcag 120  
 a 121  
 <210> 261  
 <211> 121  
 5 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 10 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 15 <400> 261  
 ctgcgagcgc ggaactctga cgcaatccag ggccgaggaa aatgattaa aacccaacaa 60  
 actcgagtgc tgggggtccac caagcgggcc gtcttggtta gaaggcccgc cccacacgtc 120  
 t 121  
 <210> 262  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 20 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 25 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 262  
 agatcacttt ttattgcaat atgcaattta ctggagagat gaactgctcc tgctgagatt 60  
 attagtgtca ctgcatttta agcaggtaca aacttgaac tcaactgcagt agcaacagga 120  
 30 a 121

<210> 263  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

10 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 263  
 gggggctcca ggcagagga acagcttgtg caaagggcct ggggcaggcc aagggcagag 60  
 aacttaaggt atggaaaaaa aaaaaaaaaag gcatggaaag gaggccagca tggctaggag 120  
 c 121

15 <210> 264  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

20 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación

25 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 264  
 gtcagatgtg ttgtggaaga ataattactc tattttgtga tttataaag tgtatcttct 60  
 atattattat taaatgtctg attacttgag ataaaccagc catcctcttt tttactact 120  
 c 121

<210> 265

30 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

5 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 <400> 265

taa	atg	ggt	ggg	gtg	ctat	tttt	gtt	gct	gtta	ggt	ctat	tttt	ctt	cat	ctgt	tatt	tcg	cat	60
aac	agta	aaaa	cag	ata	ctca	gat	gact	tat	ata	act	ttca	ttag	ttt	cat	tag	tg	ggt	gt	120
c																			121

10 <210> 266  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

15 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

<221> variación

20 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 266

ga	ac	gaat	ga	gag	gag	ga	aac	gct	tag	gc	gaaa	agg	aa	ag	ag	aa	ag	ag	60				
aa	ca	aagg	tt	ac	gc	gg	ag	gc	cg	gaaa	ag	cg	att	cccc	g	ct	cccc	cagg	cca	agg	gg	ccc	120
c																							121

<210> 267

25 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>

<221> fuente

30 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>

ES 2 724 100 T3

<221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 267  
 tacaagggtca ggctcaacgg aagtgaccgt cccacagtta tgcagcacta agtcaatggc 60  
 acatttgctt gtgtggttgggt tacatttgta actcaaagct gatgccttaa gaaggtagg 120  
 5 g 121  
 <210> 268  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 10 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 15 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 268  
 cctgaagtggt ctgcttagcc gcgcacgggg tatttatatc tcaggctttg gagaactatc 60  
 aggtttggggg cccggctagg gcgtgcgtgt tcacgctggg acctgtcaca acctggtctt 120  
 a 121  
 20 <210> 269  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 25 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 30 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 269

ES 2 724 100 T3

atggatcttg aaggggaccg caatggagga gcaaagaaga agaacttttt taaactgaac 60  
aataaaaggt aactagcttg tttcattttc atagtttaca tagttgcgag atttgagtaa 120  
t 121  
<210> 270  
<211> 121  
<212> ADN  
5 <213> *Homo sapiens*  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
10 <220>  
<221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / C]"  
<400> 270  
gtttaaaaca aactgtgat ttcacaattt ctgtggatca tgaattaagg agcagcttag 60  
atggatggtc ctgggttgag tccttcctgt ggctgcagtc aagaagtcag ctggggctac 120  
15 a 121  
<210> 271  
<211> 121  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*  
20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..121  
<223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
<220>  
25 <221> variación  
<222> 61  
<223> /alelo = "[A / C]"  
<400> 271  
tggctactct aatTTTTcaa tggtaaacag accagagtta ttctaagaaa ttatgaaaag 60  
aatccattt cgaagtctta aagcaaattt agagactgac aattgaaaat acatcttctt 120  
t 121  
30 <210> 272  
<211> 121

ES 2 724 100 T3

<212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 5 <222> 1..121  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 10 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 272  
 gcttgaggcc aggatttcaa gacttgacctg agcaacataa tgagatgcc tctctcaaaa 60  
 atttaattaa ttaatttaaa aagaaaatcc cagctactca ggaagctgag atgggaagat 120  
 c 121  
 <210> 273  
 <211> 121  
 15 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121  
 20 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61  
 <223> /alelo = "[A / C]"  
 25 <400> 273  
 aacttaaadc agcaagcaga aaacaaacaa cttcattaa aatgagcaga ggacctgaac 60  
 aaacacttct cagaagaaaa cattcttatg gccacaaat acatgaaaa agcctcatca 120  
 c 121  
 <210> 274  
 <211> 121  
 <212> ADN  
 30 <213> *Homo sapiens*  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..121

- <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / organismo = "*Homo sapiens*"  
 <220>  
 <221> variación  
 <222> 61
- 5 <223> /alelo = "[A / G]"  
 <400> 274  
 caagggcagc atgttgcttc atgagcggtt ctggacaggg atggtgggag atgttgctag 60  
 agggaattgt ggccttgggc ttagaaacaa aggggcaaga aggtctcaga agctggggcc 120  
 t 121  
 <210> 275  
 <211> 50
- 10 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50
- 15 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 275  
 aggactctat ggcttccttc atgtcatcgt ccactctgcc aagggattha 50  
 <210> 276  
 <211> 50
- 20 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50
- 25 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 276  
 acgacagaga tgaattgagg ggacaaatgt cagagctcac agacgactgt 50  
 <210> 277  
 <211> 50
- 30 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50
- 35 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

## ES 2 724 100 T3

- <400> 277  
tcagaagcct attttaatg tcattccacc aattcccgtt ggtccgaaa 50  
<210> 278  
<211> 50
- 5 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50
- 10 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 278  
tcacagtagc tcctcctctt agggtttat agaagtccat cacatctccc 50  
<210> 279  
<211> 50
- 15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50
- 20 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 279  
ttgcattctc tcctagcact ccagtaaata aactatagtc ctggcaagt 50  
<210> 280  
<211> 50
- 25 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50
- 30 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 280  
attccaata ttcgtatatg tattataaa ttacataatg ggcagggtgc 50  
<210> 281  
<211> 50
- 35 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>

## ES 2 724 100 T3

- <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 281
- 5 agtgctttt gagaggtatg aacttactcc atactactta catctgctaa 50  
<210> 282  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 282
- 15 tgacttctaa ttacaggcaa aatcaacctt aataagaaca ggcgttacta 50  
<210> 283  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 283
- 25 tactattctg ttcataaggt acacttcttt ttagggcaca ctacctggg 50  
<210> 284  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 30 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 284
- 35 aggtgggata aacagaagca gcataacgtg tcttgatgtg tgctgttag 50  
<210> 285  
<211> 50

## ES 2 724 100 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
5 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 285  
ttgtcatgca gcaggtaac tatgcttct ggagaaggtg tcagccaact 50  
<210> 286  
10 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
15 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 286  
ccctccagct gaatgattt tgtctgtgcc tggcccagtc cctgagtcca 50  
<210> 287  
20 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
25 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 287  
gtgaaaatgc atttcccc tattcctct ggaaagcaac attagggtcc 50  
<210> 288  
30 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
35 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 288

ES 2 724 100 T3

tgctcaccac agtctcata tccttaaagg gacaccctag tgattactga 50

<210> 289

<211> 50

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

10 <400> 289

cagtccgcc tgcttgatc tgacgagcgt gccgattcgg tccgaaaatc 50

<210> 290

<211> 50

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

20 <400> 290

agagcactaa ctctggagag taaggatctg agtgtaagtc accgctgtgt 50

<210> 291

<211> 50

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

30 <400> 291

aagcagcca cagcagctg agctggcagg tcatggagca gccccaaac 50

<210> 292

<211> 50

<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

## ES 2 724 100 T3

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 292

gtaaagaaca gggggagata atgatcagta aaatcacagc agggtgaggg 50

5 <210> 293

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 293

tatttaggta gttgaccact tcagcattct aggtacaata acgtagccc 50

15 <210> 294

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 294

agaacaaagc caggacaagg tacaaggta ccccagcaaa tttcctttc 50

25 <210> 295

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 295

tgctagaagc ttatcaactg cattaatctt ttaaaaaca ctttagttt 50

35 <210> 296

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 5 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 296  
 ttcaccttc tccaggtgca cggtaggtgc tgtgtaaatt aacgactca 50  
 <210> 297  
 <211> 50  
 10 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 15 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 297  
 gcctcctgct agacaattag ctttatccat gagttaccaa agagggagcc 50  
 <210> 298  
 <211> 50  
 20 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 25 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 298  
 accaaaatct ataaacaata aggaactgtg gttgttgct gcaaataact 50  
 <210> 299  
 <211> 50  
 30 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 35 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 299  
 tcaagagtg ggaatgatga gggcatgtac tgtgactggc acacagaatg 50

## ES 2 724 100 T3

<210> 300  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 300

10 agtgcctact atgtgctagt ccctagtgac atgagagtga ggaaggcagt 50  
<210> 301  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 301

20 ccttattca aggtcgggt caagtggtc aaaagaactg tttgtctc 50  
<210> 302  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 302

30 aagggtattt ataccttgc cttccgct caaccattgg aacctggac 50  
<210> 303  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

## ES 2 724 100 T3

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 303  
agcctctctg ggccttggg gagcatgagg atcctgcaga aagcagagtg 50  
<210> 304

5 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

10 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 304  
atgctctctg aacactatga cctctgatta ttatcaacc tccaagagct 50  
<210> 305

15 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

20 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 305  
cccctctct gtgagagcca aacagagccc ttcctgagtc ccatccattc 50  
<210> 306

25 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

30 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 306  
tctgggtcct ttctattgct ctacaagaa tcctttcttc ctcccaggcc 50  
<210> 307

35 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

## ES 2 724 100 T3

<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

5 <400> 307  
catcaatgcc cagctacac gaggactact agacagtcgc tgcctaagcc 50  
<210> 308  
<211> 50  
<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

15 <400> 308  
tcaagagtaa cagtatgccc tgcattaaca gggataatat ataagaaaaa 50  
<210> 309  
<211> 50  
<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

25 <400> 309  
gaattatta ctctgggag gattctgctc accactggca actatgacca 50  
<210> 310  
<211> 50  
<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

35 <400> 310  
catcatgatg taatgtagtc atatagacta ggacacttag attagccccc 50  
<210> 311

ES 2 724 100 T3

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 311

ggtttagta ttgcaatgtg gaatcaaaa ctgttatcaa tgaactttg 50

10 <210> 312

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 312

tgggtgaggg aaccgttagt gccatcctga ggccccgtgt caggaaatat 50

20 <210> 313

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 313

actgaactcc ccatcacaaa tctgtatgct ttattagaaa gtaaaactct 50

30 <210> 314

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

## ES 2 724 100 T3

<400> 314  
agtaaacag acgacgggat ccccagacgc tgcacatcag caccaggagc 50  
<210> 315  
<211> 50  
5 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
10 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 315  
cacactaata ttcaaacatc ctgacctca tctcatataa ataaatccaa 50  
<210> 316  
<211> 50  
15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
20 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 316  
ccaagattct ggatgtcttt aaggaacaa gtgtccatgt tgttcctga 50  
<210> 317  
<211> 50  
25 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
30 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 317  
gaagcgaaaa tagctatgca ccaaatctct gcaggcattt cattgagtac 50  
<210> 318  
<211> 50  
35 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>

## ES 2 724 100 T3

- <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 318
- 5 tgaatgacag tgtgttgat tagttcaagc tcttgcttt ctctaaactt 50  
<210> 319  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 319
- 15 gatcttagcc aaggcaggaa agcacacgat caggtaacct ccagattcac 50  
<210> 320  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 320
- 25 ttactcgcat taactctttc aatttcacaa caaatctaag aaaaatgcaa 50  
<210> 321  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 30 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 321
- 35 agtctaaaac actatcatct cctcctggat tactgcaaca gactccttct 50  
<210> 322  
<211> 50

## ES 2 724 100 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
5 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 322  
tctgccctaa atattccctg ttcggtgggg ttggcggtc cagcagccct 50  
<210> 323  
10 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
15 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 323  
ccatgcgtgt tgaagtatt tctctgttc tctgctttt agaaagccat 50  
<210> 324  
20 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
25 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 324  
cttctgacct tcgccgtcct agaaccaacg gccctcggt gtctggtcct 50  
<210> 325  
30 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
35 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 325

## ES 2 724 100 T3

aaagctctaa taccacctaa aaccattct gttctctacc tctgtcatta 50

<210> 326

<211> 50

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

10 <400> 326

acaggttcta tatctttaga tggtaaatta aaaattcctg gctgaattg 50

<210> 327

<211> 50

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

20 <400> 327

aatgtgagta gattccaacc ttatccatt ccattcacat ttacctctc 50

<210> 328

<211> 50

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

30 <400> 328

ttgtttaaag ctgctgcagg tatactcttt ggaggctaataataaagaac 50

<210> 329

<211> 50

<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

## ES 2 724 100 T3

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 329

tggagtagtc ttctctagc ccttgcatac cctctctac ttcaccata 50

5 <210> 330

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 330

ctccacctg ctgcactcca atatagccac tatgtcggc tatatatata 50

15 <210> 331

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 331

tagagagtaa tgtgggggt gtgctgtgc agaaaggctt cactagcagt 50

25 <210> 332

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 332

ctaatttgat caatgaatca ctgctagcat gtgaatgtcc ataattgata 50

35 <210> 333

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
5 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 333  
ttattagagg taaacataga gataagcccc taataaaata gtagctggag 50  
<210> 334  
<211> 50  
10 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
15 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 334  
agtgtaatt ctctaagagg aaaatgcat ttctcaaaa caaaactta 50  
<210> 335  
<211> 50  
20 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
25 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 335  
gtaacaaggt tacctccaga aaaaaaggct attgctgaac agaggcttc 50  
<210> 336  
<211> 50  
30 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
35 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 336  
aagagagaaa aatatttta agtgaaaagg aacaaaacta ttctatacga 50

ES 2 724 100 T3

<210> 337  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 337

10 ggctcacacc gagatcaatc catgatgaca gcacttcatg gcccgctca 50  
<210> 338  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 338

20 gataatctaa tcatctaac ttgcttaca aatgaggaaa ctgataatcc 50  
<210> 339  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 339

30 gtgaccctt tgagtggta cagacgggcc tcaggattgg tgtatttaa 50  
<210> 340  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

## ES 2 724 100 T3

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 340  
aacaggggcc actgtctgtt tccatggta tctatagggc ctggtggaca 50  
<210> 341

5 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

10 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 341  
aggggtcaag atacaaggag tcaccaaaga atgcagaaga gacaagtca 50  
<210> 342

15 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

20 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 342  
ccttttctaa gaccaatatt aacaagaatt agtagtagaa tgttctatg 50  
<210> 343

25 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

30 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 343  
tgttgctaat cccaaccagc atgatttacg ggaagtaaat catctatgac 50  
<210> 344

35 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

ES 2 724 100 T3

<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

5 <400> 344  
gcctgtctca caaacattgg gttctataga cgctcctaga ttgcatttc 50  
<210> 345  
<211> 50  
<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

15 <400> 345  
cccagtgctc tgacagggtg tggggggacc tgcatgacta gcattaaatg 50  
<210> 346  
<211> 50  
<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

25 <400> 346  
taaccagggg tctgtgcggt ttgctataat tcagaaagta gcagactact 50  
<210> 347  
<211> 50  
<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

35 <400> 347  
aaaagtcggt tcgagaaccc aggtggaaaa tagattgagg gaagcaaac 50  
<210> 348

ES 2 724 100 T3

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 348

gagtaagagt taactccttc cactgtgcac ttgtttatc caagtagaaa 50

10 <210> 349

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 349

ctctggacat cttcagaggg tcccacttta gacttcactg atctctttt 50

20 <210> 350

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 350

tcacacttta catttattat ttccagtaag ggatatagct aagatagtta 50

30 <210> 351

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

## ES 2 724 100 T3

<400> 351  
cagttgatg aatggcaaaa tcgttcaaat ggaaaagagg agagagatag 50  
<210> 352  
<211> 50  
5 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
10 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 352  
ttcgaatta aaggaacaga gtgagagaca tcatcaagtg gagagaaatc 50  
<210> 353  
<211> 50  
15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
20 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 353  
agccagggtt gaagtcactc acgggtcctc tccgagaact cgagtgtgta 50  
<210> 354  
<211> 50  
25 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
30 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 354  
caaaggatg atgcatttta aattgatag ttattgccca actgtcttta 50  
<210> 355  
<211> 50  
35 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>

## ES 2 724 100 T3

- <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 355
- 5 ccctcaggct gctgttacc gtggaagctt cctgaactct ctccagacc 50  
<210> 356  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 356
- 15 ttttcattt tctctccca acccaatccc ctctctctaa atcttggtat 50  
<210> 357  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 357
- 25 ttcaatatat gtttctgaa caccttctgt gtcaaggca ccatgctggg 50  
<210> 358  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 30 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 358
- 35 cccttgcatg ttcacctgt tatgtgtact ttcatctcaa tggcagtta 50  
<210> 359  
<211> 50

## ES 2 724 100 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
5 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 359  
aaagtatctc cccaatcat tcccaaacac tacaaaggta gtgcatcag 50  
<210> 360  
10 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
15 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 360  
tgctctaaaa ctaattgct tgaagtgtac agaatggaat tcggaagga 50  
<210> 361  
20 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
25 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 361  
atcactttc catgaaattg tctttgcatt agcaaaatga atcaagcata 50  
<210> 362  
30 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
35 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 362

## ES 2 724 100 T3

ttggtgatgc tgatagtgg agatacccag acagataagg tatattgccc 50

<210> 363

<211> 50

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

10 <400> 363

atcaatatga ctggtgtcct tcaggaatgt ggtagcacag tgaaaaaggt 50

<210> 364

<211> 50

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

20 <400> 364

gcagtagggg actggctgcc gagggggcat ctagattgag atagtgggga 50

<210> 365

<211> 50

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

30 <400> 365

attggcaaaa gtgctcattc tggaaaaaca aagaagtgag aaagtggatg 50

<210> 366

<211> 50

<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

## ES 2 724 100 T3

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 366

attctaaagc ttgtgtggt ccacatgat cacctttcc tgctccccc 50

5 <210> 367

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 367

gctccattt cttgaggta catcaacatc aataacagat caatggaccc 50

15 <210> 368

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 368

agcctgacct catggcttag ctgtgctcc tggacacat cctctctgc 50

25 <210> 369

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 369

ttctgaaagt cacagcccag ggattcagac ccactaaaaa aaactgagat 50

35 <210> 370

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
5 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 370  
actacattac atcatgatgt attgattgcc tctggcctag gaatctgcag 50  
<210> 371  
<211> 50  
10 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
15 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 371  
ccactcatat gtctgttctc actcagaggt gaggccctgt gtcttcagcc 50  
<210> 372  
<211> 50  
20 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
25 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 372  
gggggacaga gaagtaacgt cacaagattt taagcttggg ccagatatgg 50  
<210> 373  
<211> 50  
30 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
35 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 373  
aagtagagca gaaagggcaa gcagagaact agacagagaa gacagatgac 50

ES 2 724 100 T3

<210> 374  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 374

10 tggctgcctc tagggcaaga agactgggga taccacatg ggctcaatg 50  
<210> 375  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 375

20 ccaagtcctc ctacccctc gggtaggga accgtagtg ccatcctgag 50  
<210> 376  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 376

30 aatctgggg aatctgagtt tattagagga atgtagggag gaagcaggct 50  
<210> 377  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

## ES 2 724 100 T3

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 377  
tatcatatgc tctagtgact tcatcaagac agtctaaagg aagatgggcc 50  
<210> 378

5 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

10 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 378  
cagaaacacc ttaatgttt ttatttctat gaatattctc ctaatgatta 50  
<210> 379

15 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

20 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 379  
ftaaaatgag atccctcca acatgctttg ctgagccaga ttataaaat 50  
<210> 380

25 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

30 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 380  
tagtacagta agggcaaagg gcactgcaat tgctattaa ctgtaagaag 50  
<210> 381

35 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

5 <400> 381  
 atcccccgga actgggggaa ttccaggca catgaggctc tgtcaacca 50  
 <210> 382  
 <211> 50  
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 <223> /mol\_type = "ADN sin asignar" / nota="Sintético" / organismo = "secuencia artificial"

15 <400> 382  
 agccacttaa aataaatTTt tccagcagtt attcatttag tgccaaaata 50  
 <210> 383  
 <211> 50  
 <212> ADN

20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

25 <400> 383  
 gcagggggcac atgcaattgc catttaaaaa tgaggctcgg catggccaga 50  
 <210> 384  
 <211> 50  
 <212> ADN

30 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

35 <400> 384  
 gtaccacagc tccagctgc atgtacttta aaaatgtgc taagccaggc 50  
 <210> 385

ES 2 724 100 T3

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 385

tgcaaacaga aaaatcagaa cctgctcatg ctgcatatt aataggaacc 50

10 <210> 386

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 386

taactacaca ctcaaggctc cctctcaaag tctcaaacct tacaactcc 50

20 <210> 387

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 387

aatacagcca tgcgctacct actggcattc ccgctcagtc gtacacgatc 50

30 <210> 388

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

## ES 2 724 100 T3

<400> 388  
aactgcttc ctcattggct tggctccat agtgattcat ttgctgtaa 50  
<210> 389  
<211> 50

5 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

10 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 389  
tggaaatfff ttgtaatta gaaatgacct aaaggatagt ttctattctt 50  
<210> 390  
<211> 50

15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

20 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 390  
attgatttt atgfcagcaa tctccaatc ttgtaattc taaaatactt 50  
<210> 391  
<211> 50

25 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

30 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 391  
gcctaagctg aacctgagag gtgaggaaaa cagaccaagc tgaccaaac 50  
<210> 392  
<211> 50

35 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>

## ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 392

5 gcgaaactgtg gagtatctca gtaagagtgt taggaggaat atttatagg 50  
<210> 393  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 393

15 acaacaacaa atctcaaca actgttctgc caatgggggtg gagcaccttt 50  
<210> 394  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 394

25 tgatgatttt ccagcatggc aatggtaaag ctgcaaataa aaagcagcca 50  
<210> 395  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 395

35 ttctttctc caagcaaaag agagaagagt ttattcatt ctcagcagct 50  
<210> 396  
<211> 50

## ES 2 724 100 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
5 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 396  
ggcaaaagca gagatgtgag ctgtaaattt gaatgaagga ccagatagaa 50  
<210> 397  
10 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
15 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 397  
taggaacata aaagttcaga tgtagtagg actaataaaa agttattgtt 50  
<210> 398  
20 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
25 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 398  
ttttcaggt ctagctaac caaaacactt aaaactgta ccaaaaaact 50  
<210> 399  
30 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
35 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 399

## ES 2 724 100 T3

caaataaata aactttaag aaatggccaa cttgggaagg acattaggcc 50

<210> 400

<211> 50

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

10 <400> 400

cagtccaaca accagttcca gaagatctca gagtaggcc gctcccaca 50

<210> 401

<211> 50

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

20 <400> 401

tgaaaatgt gtctggaca gactgaaag ataagaaaga actagaaggt 50

<210> 402

<211> 50

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

30 <400> 402

gattcatttt tacatgttta ttttaatgg agactaaaga gacataaatg 50

<210> 403

<211> 50

<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

## ES 2 724 100 T3

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 403

tcttgattca attggaagta actgagaggt atatcacatg ttgtgattca 50

5 <210> 404

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 404

tgctccataa cacaataat ttcattcttc ttccttctt gccgagtagt 50

15 <210> 405

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 405

atgagcaagg aggccaaaac cctgcgtgga cggtctgctt cctgcccctt 50

25 <210> 406

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 406

gagtgccaaa tatgtgccct tccccgtggg gaagacaaaa gtaggagaca 50

35 <210> 407

<211> 50

<212> ADN

ES 2 724 100 T3

<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
5 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 407  
tatttttagc agcctatgga ttctaggagt gaccagctc cagggatagg 50  
<210> 408  
<211> 50  
10 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
15 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 408  
catgaggaaa ggctgcaact ttgagctccc tcttagcta gggagcctcc 50  
<210> 409  
<211> 50  
20 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
25 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 409  
agcattaatg aagcacaggg cctatcacgc agtcaggctc agtataaggt 50  
<210> 410  
<211> 50  
30 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
35 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 410  
catactcaaa ttgatacaca gcctttgtcc tgagtgtttg tcttcaaaa 50

ES 2 724 100 T3

<210> 411  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 411

10 agagtagtat tgcttaaaaa ctgctccaac cacttctaa acctgaaacc 50  
<210> 412  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 412

20 tcggc caaaa tcagg gacaa ggatgacatg ccattgctta ccaactgcta 50  
<210> 413  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 413

30 ccgftgtgca aactccagaa agggcatctc tctgtccac tccccatta 50  
<210> 414  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

## ES 2 724 100 T3

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 414  
atctgcgtaa attgctgcat ctctctggc ctcagtttc ttgccacac 50  
<210> 415

5 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

10 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 415  
gtaagtcca gctactatta tttaggaggc taaggctcta ggtgatgagg 50  
<210> 416

15 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

20 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 416  
tgccacccta tggcattctt gttgtgtaat gaaataactc tcctatgaaa 50  
<210> 417

25 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

30 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 417  
ctgcgcttgc ccaggaggcc ctggtctgca ctgtttatag agaagaaccc 50  
<210> 418

35 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

5 <400> 418  
ttaggaaagt tctgtacaga tatgtgtaac ccagcatctg ttatctatt 50  
<210> 419  
<211> 50  
<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

15 <400> 419  
aatgatggaa aaaactgcag cgcacgggtg aaatgtctac tttgatgca 50  
<210> 420  
<211> 50  
<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

25 <400> 420  
ctcctcatta ttcgcttctg ctgtaactgc acctatgga acccaggtgc 50  
<210> 421  
<211> 50  
<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

35 <400> 421  
aagtgcctg taaccaaata ttttgaaat gctgagttgt accaagttg 50  
<210> 422

ES 2 724 100 T3

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 422

tttgaaatt tcattatat gcaaagccca tgaaggcta aatatcagtt 50

10 <210> 423

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 423

gttgtaaat gcacactgtt ggggaaccc tctcctagt cctgtttcc 50

20 <210> 424

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 424

tggcgagaa ctattcctc aggccattag attccctaat gctgcacctt 50

30 <210> 425

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

## ES 2 724 100 T3

<400> 425  
gccatgggca aaaacagctc aggtagtaat gaagggtgg ctatagctga 50  
<210> 426  
<211> 50

5 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

10 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 426  
acatcaaact aaattacatc atcagagtaa agagacaatt taaaaaagg 50  
<210> 427  
<211> 50

15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

20 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 427  
aaaagtct tctctttgc tcctccattg cgtcccctt caagatccat 50  
<210> 428  
<211> 50

25 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

30 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 428  
ctggctccag gcaaagaata ctaccagcaa caaagaggaa catttcagat 50  
<210> 429  
<211> 50

35 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>

## ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 429

5 ggactagcct gctgctcat ttccccctc ctctgcagcc gatttcagaa 50  
<210> 430  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 430

15 atattagtaa cctggaaaac atacatggag gtatgttcat taacggcagt 50  
<210> 431  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 431

25 atgggaagag ctggattttt gtcgtggagt aaaggagagg gaatcaagaa 50  
<210> 432  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 432

35 aaaatcatag aaattgtgc taaggatag cttgggata tttggacttc 50  
<210> 433  
<211> 50

ES 2 724 100 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
5 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 433  
cataaaccaa agggatcttc tctactctgt cgtccctagt ctctctccc 50  
<210> 434  
10 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
15 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 434  
gctgcctgta ctagtgatag tgaggctcac taccatccac cacctaaatt 50  
<210> 435  
20 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
25 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 435  
gtgtagctta cgggaggaa gtcaaagtca ggcacgttca tcacactcag 50  
<210> 436  
30 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
35 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 436

## ES 2 724 100 T3

ctcattgtaa gattcaaaaa cattccagct tacaaaacat atccagctta 50

<210> 437

<211> 50

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

10 <400> 437

ttgcaaggc aattgttct actgctggac agcttcatgt ttaatgttt 50

<210> 438

<211> 50

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

20 <400> 438

ctatattga acaagcttct gggaatatt tatgacaggg aagtcttgag 50

<210> 439

<211> 50

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

30 <400> 439

ctgtgaacca ggcactgttt gaaatgtcc atttattgac ttatttaagt 50

<210> 440

<211> 50

<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

## ES 2 724 100 T3

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 440

actactacta atgttgaaag tataccatgt aacaggcact gtacaaagcc 50

5 <210> 441

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 441

ttttgggttt tgttgctagc ataaaaatta ttacctagtg gatgtaaca 50

15 <210> 442

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 442

ttttttttc atttgaagta aatatccacc tttgtatcta atttgcatt 50

25 <210> 443

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 443

ttatttttta atagtggtct tgcacatgag gagaaagact gaattcaatt 50

35 <210> 444

<211> 50

<212> ADN

- <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50
- 5 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 444  
 cgtgtcactt cgtttgactt cagctgggaa catgcatatc agtcgactca 50  
 <210> 445  
 <211> 50
- 10 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50
- 15 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 445  
 atcgtcacac agtttaaga caaatgtttt tacctatttg acctagtctg 50  
 <210> 446  
 <211> 50
- 20 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50
- 25 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 446  
 tgtgctacaa acctgaaact ggtaagacaa gcacaaagca acgtgcaata 50  
 <210> 447  
 <211> 50
- 30 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50
- 35 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 447  
 cttggatgga ggctcagga gccaaaggca aatgtcttca tagaaccagg 50

## ES 2 724 100 T3

<210> 448  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 448

10 atcatgaatt aaacaaatta atttatgtat ttgttttga gtcagtgct 50  
<210> 449  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 449

20 acatgagacc aacaagataa ttatgaaacc tgactgctgg atatgctgat 50  
<210> 450  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 450

30 gtccttttga aaatgcaatc tgccactctg tgcaatggaa aaccactgca 50  
<210> 451  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

## ES 2 724 100 T3

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 451  
ttattaat tagccttct tctctcccg ttatgctt ggtgggtact 50  
<210> 452

5 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

10 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 452  
tttggttg gtttgttg gcagaggcag aatagaataa agaacatggg 50  
<210> 453

15 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

20 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 453  
agaattattg ctgcacaatt cttatgaaac cgaactagag ctacactatt 50  
<210> 454

25 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

30 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 454  
caggcagatc actgacgtg aggagtcaa gtgaggagt caagtcagc 50  
<210> 455

35 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 5 <400> 455  
 acaacaac tgaggtttag gtttagtag ctggagtta taggcatggc 50  
 <210> 456  
 <211> 50  
 <212> ADN  
 10 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 15 <400> 456  
 tctggaataa tagttacatt tgctacatcc cttttagcg tcaactcact 50  
 <210> 457  
 <211> 50  
 <212> ADN  
 20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 25 <400> 457  
 cataatgta tgccatatta aactgtaatc accttccac caaactaata 50  
 <210> 458  
 <211> 50  
 <212> ADN  
 30 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 35 <400> 458  
 caaaattcat atgttgatac ctaatctcca aagcaatagt attaagggtg 50  
 <210> 459

ES 2 724 100 T3

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 459

aatactgttt ggtatggcaa gacagtattg gtttggtc aagtctct 50

10 <210> 460

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 460

ttggtttcc tgggtggga aggtgctgg cctcattcac aacagcagat 50

20 <210> 461

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 461

gggaaagaca gagtgagaga aagagagagt tagcctctac atattataag 50

30 <210> 462

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 462  
 gcagagagag ccctgtctca aaacagattt ctgagtggtg cttctgtcca 50  
 <210> 463  
 <211> 50  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 10 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 463  
 tctcgtagct gagagagtca tgactatggc gtgttctctg tactctgagg 50  
 <210> 464  
 <211> 50  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 20 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 464  
 ctcaagcaga aggaatctct ccccatagcc gctatagttt caaatgtgct 50  
 <210> 465  
 <211> 50  
 25 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 30 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 465  
 gtgaggatag gtagcttttc ttactcactg ttgttaccag tacctagaac 50  
 <210> 466  
 <211> 50  
 35 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

## ES 2 724 100 T3

- <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 466
- 5 acgagcttgt cattctgtaa atgacatatt catattcttg gtattgtaca 50  
<210> 467  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 467
- 15 caaggttaa attcccgcat tgtgggcctt gtagcttca tgtctaatg 50  
<210> 468  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 468
- 25 ggattttggc cattctaaga gatgtgcagt agtaactcag tgttttatt 50  
<210> 469  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 30 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 469
- 35 ctgaagactc tgaacttgac tgaggaaatg taaacagat acctctcat 50  
<210> 470  
<211> 50

ES 2 724 100 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
5 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 470  
aacattccat taccctattg ttcaattctt ggagctgtga ttgtttaat 50  
<210> 471  
10 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
15 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 471  
agcttcggtg aatattagaa tggcctcaag agctagtaaa aaacacagcc 50  
<210> 472  
20 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
25 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 472  
aggcatatgg ggaaaaaata aggcaggaaa ggaagacgga aaatgctgtg 50  
<210> 473  
30 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
35 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 473

ES 2 724 100 T3

ttggtttat aaaggatcta agtgtttga aagggtgagg accatgtact 50

<210> 474

<211> 50

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

10 <400> 474

acatgctctg catgcttga cagtacagtg tatagaatag acacaaaact 50

<210> 475

<211> 50

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

20 <400> 475

taaggttga tcatctacct gtagtactg cagtcagctg aatttacca 50

<210> 476

<211> 50

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

30 <400> 476

ctctgtagcc acacagatgc caacagctgg cacttgcca agaaacatgt 50

<210> 477

<211> 50

<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

## ES 2 724 100 T3

- <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 477  
agaatgggtc actgttaga aacagtcaag gatacataca aacagtggaa 50
- 5 <210> 478  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>
- 10 <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 478  
ccaagagtgg tgaagccttc ctgttacag aggatttca tatctgtat 50
- 15 <210> 479  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>
- 20 <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 479  
acacccatgg ggccaagcca ggagcagtca ccacagccaa cctgcaggct 50
- 25 <210> 480  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>
- 30 <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 480  
tattctaagg aagtgcccc taaaacaag ctcaggagcc tcaacccggc 50
- 35 <210> 481  
<211> 50  
<212> ADN

- <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50
- 5 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 481  
 tccaacatc aaaaggcaaa ttcttgcccc acttttacag atgagagcgc 50  
 <210> 482  
 <211> 50
- 10 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50
- 15 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 482  
 taccatggga aacagacagt ggcccctgtt ctcaagtggc ttagactcta 50  
 <210> 483  
 <211> 50
- 20 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50
- 25 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 483  
 ctattggcc ctaagtaaat ctaggttag gtagagctca gttccaggg 50  
 <210> 484  
 <211> 50
- 30 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50
- 35 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 484  
 gtatttttag gaacattcag gaaaacaggt aaagggtatt caggaattca 50

ES 2 724 100 T3

<210> 485  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 485

10 ggccctcctc actctgacgg tgagtccag aggacagga tttgtggtg 50  
<210> 486  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 486

20 tgggtgctaa tttctctca ctctgggaa accagcccct tataaatcaa 50  
<210> 487  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 487

30 aacacagagc agtatgtaca ggacagcgtt agaataacc agagaacaag 50  
<210> 488  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

## ES 2 724 100 T3

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 488  
aaacacct gtcaccacg accctggcat agggcatcgt gaacccatca 50  
<210> 489

5 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

10 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 489  
atagtattct gttcttcagg gagttgtggg ttcggatctg tgcaaagata 50  
<210> 490

15 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

20 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 490  
taggaatcag ggaactctag atgctgctag cagctagcct gtggcctcga 50  
<210> 491

25 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

30 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 491  
ttcaaattgc ttgattaaaa tggcaaacag ttgaaaatt gtatacctct 50  
<210> 492

35 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

5 <400> 492  
 ggataatgga aaaggggggtt tctccaagt agagaactta aacagtgtga 50  
 <210> 493  
 <211> 50  
 <212> ADN

10 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

15 <400> 493  
 cacctagtca tgtgtatata aaatcaccat gttattacag aatttagtaa 50  
 <210> 494  
 <211> 50  
 <212> ADN

20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

25 <400> 494  
 caatctattt tccacctggg ttctcgaacc gacttttctt ccctctcttc 50  
 <210> 495  
 <211> 50  
 <212> ADN

30 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

35 <400> 495  
 gggcttctt acgggactgc cttagactg ctgggcttg gcctcagtga 50  
 <210> 496

## ES 2 724 100 T3

<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
5 <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 496  
agttttggtt ggggaggaca atgccaggtt aacagacact taatatacat 50  
10 <210> 497  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
15 <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 497  
aaagagagtg gaagtaccag gtgggcaaag ttacaattt taagtaggat 50  
20 <210> 498  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
25 <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 498  
atgattctt ccatgacacc tagtgcctt ctccatctag agctacctct 50  
30 <210> 499  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
35 <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

## ES 2 724 100 T3

<400> 499  
aaatgaactc agcaatgaaa tggaacaagc tatccataca tcgagcaatt 50  
<210> 500  
<211> 50

5 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

10 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 500  
ccatcattgc ctggctgttg aagcagtct tgacattta aagtaatatg 50  
<210> 501  
<211> 50

15 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

20 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 501  
ttgtacaag gaggattatg ggtgaaagtc atggatggat tatgagtaa 50  
<210> 502  
<211> 50

25 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

30 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 502  
gatggacatc actgaaatgt agttttgcct gaagtgtggt ttggatgctc 50  
<210> 503  
<211> 50

35 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>

## ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 503

5 cttgtttgtg tatgatacat gaagtagaat tcatacagca caagtacttt 50  
<210> 504  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 504

15 gaaattctcc ataattctg atccactctt acattcctct cctttccagc 50  
<210> 505  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 505

25 gggggctggg ggggaagtccc gggacaggtg catgtcatca acacgactgt 50  
<210> 506  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 506

35 agatctttc aggcataaaa gttgtcaata ggtttcata aatttctagg 50  
<210> 507  
<211> 50

ES 2 724 100 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
5 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 507  
ccctgcaca ggcacagcta taattttgt ctctctctg ttggaaaggt 50  
<210> 508  
10 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
15 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 508  
gtggtttcta atgatttaat accatcccc agggtgctct tctgtgata 50  
<210> 509  
20 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
25 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 509  
gaatattgaa ggtagccaga aaagaaaaa aggcacattg catgcagagg 50  
<210> 510  
30 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
35 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 510

ES 2 724 100 T3

atggcagttc atgctttac tatttgaca tttcaaactg tcccaaggtg 50

<210> 511

<211> 50

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

10 <400> 511

ttttcaaa ccttaaaca acagtccac ttggataaag tctgagagcg 50

<210> 512

<211> 50

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

20 <400> 512

atagcctaac ttcccccg aagcttcca agccctcatg atatctatta 50

<210> 513

<211> 50

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

30 <400> 513

acctgagaat tctcacccat ccaattctac ttgatatggg attcctctaa 50

<210> 514

<211> 50

<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

## ES 2 724 100 T3

- <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 514  
aatgggcatg atctcactca catggaacag gatctcttc cttgtagca 50
- 5 <210> 515  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>
- 10 <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 515  
agtcacagaa acatagcaag ccctgaaat caggcttct gactttgtct 50
- 15 <210> 516  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>
- 20 <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 516  
cacctacaca catgcatgca cacacacatg gcctctctct ccaggcttct 50
- 25 <210> 517  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>
- 30 <221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 517  
cgtacagacc tggccaataa attccaattt catagggtgt gagtttcat 50
- 35 <210> 518  
<211> 50  
<212> ADN

<213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 5 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 518  
 caaacaacca cccatcaaa ataatagcaa agacaacaac taataactaat 50  
 <210> 519  
 <211> 50  
 10 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 15 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 519  
 atagtaagtt ttaaagtaag aggtcagaaa catatgttac tttaacaaca 50  
 <210> 520  
 <211> 50  
 20 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 25 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 520  
 ttatgtagca ggcctgatg taacagaatt aagattgcag gtgggattgg 50  
 <210> 521  
 <211> 50  
 30 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 35 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 521  
 tccctagaac agcaggacct gcgaaactct gaggccgctt tgtgaggtcc 50

ES 2 724 100 T3

<210> 522  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 522

10 ttgaaaagag aaaccacag ggcttctgc taaatccct cggacacagt 50  
<210> 523  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 523

20 taaggatggg acccctactg tccatctcag gctcagcact gccttggggc 50  
<210> 524  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 524

30 cttctacatc ttagctcacc tgtcctcaca aataaacatc actcttgaat 50  
<210> 525  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50

## ES 2 724 100 T3

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 525  
ttgtgaaat gtgaccacga actaggtctt aacctagcaa attcacaaat 50  
<210> 526

5 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

10 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 526  
cttctaaac actagcagcc cagaattctc agccacttt tggcattgt 50  
<210> 527

15 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

20 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 527  
gtctatgaat tggatca gccaagtcaa tgctcaaaa actgggactc 50  
<210> 528

25 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente

30 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 528  
cctcctgaga tgaacatcgt gaggagtaaa tagagatgct attctcagct 50  
<210> 529

35 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

ES 2 724 100 T3

<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

5 <400> 529  
aactccgatt aactactagt tgttcacacc aaaaacccaa gtgccattac 50  
<210> 530  
<211> 50  
<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

15 <400> 530  
tcaccaagtc tgggtgtccc agtctcctat ctctgtctgt tcctctctc 50  
<210> 531  
<211> 50  
<212> ADN

20 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

25 <400> 531  
atgagttgga attgcataat gggtagatgc tgatgctgga gaacttgag 50  
<210> 532  
<211> 50  
<212> ADN

30 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

35 <400> 532  
gtcattgact cgactataat ttccaaact acctaaacgt gttatatcat 50  
<210> 533

ES 2 724 100 T3

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 533

tgatgattag gagtctgatg gaggaaagta attttaaac aactaatgg 50

10 <210> 534

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 534

tggggttta ttgctttt tccagttc ttagatgtaa agttaggta 50

20 <210> 535

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 535

ggaactctga cgcaatccag ggccgaggaa aaatgattaa aaccaacaa 50

30 <210> 536

<211> 50

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

<400> 536  
 tactgcagtg agttcaagtg ttgtacctgc ttaaaatgca gtagactaa 50  
 <210> 537  
 <211> 50  
 5 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 10 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 537  
 ggcagagggg acagcttggtg caaaggccct ggggcaggcc aagggcagag 50  
 <210> 538  
 <211> 50  
 15 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 20 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 538  
 aaaagaggat ggctggttta tctcaagtaa tcagacattt aataataata 50  
 <210> 539  
 <211> 50  
 25 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <221> fuente  
 <222> 1..50  
 30 <223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
 <400> 539  
 gtgctatttt gttgctgta ggtctatttt cttcatctgt tatttcgcat 50  
 <210> 540  
 <211> 50  
 35 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

## ES 2 724 100 T3

<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 540

5 gcctggggga gcggggaatc gcttttcgcc ggcctccgcg taacctgtt 50  
<210> 541  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 541

15 ggctcaacgg aagtgaccgt cccacagtta tgcagcacta agtcaatggc 50  
<210> 542  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 542

25 ttgtgacagg tcccagcgtg aacacgcacg ccctagccgg gccccaaacc 50  
<210> 543  
<211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<221> fuente  
<222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 543

35 aaggggaccg caatggagga gcaaagaaga agaactttt taaactgaac 50  
<210> 544  
<211> 50

ES 2 724 100 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
5 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 544  
gctgacttct tgactgcagc cacaggaagg actcaacca ggaccatcca 50  
<210> 545  
10 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
15 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 545  
aatTTTTcaa tggtaaacag accagagtta ttctaagaaa ttatgaaaag 50  
<210> 546  
20 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
25 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 546  
aggattcaa gacttgctg agcaacataa tgagatgccc tctctcaaaa 50  
<210> 547  
30 <211> 50  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<221> fuente  
35 <222> 1..50  
<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"  
<400> 547

## ES 2 724 100 T3

agcaagcaga aaacaaacaa cttcattaa aatgagcaga ggacctgaac 50

<210> 548

<211> 50

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..50

<223> /mol\_type = "ADN no asignado" / nota = "Sintético" / organismo = "Secuencia artificial"

10 <400> 548

ttctgagacc ttctgcccc ttgtttcta agcccagggc cacaattccc 50

## REIVINDICACIONES

1. Método para predecir una respuesta al tratamiento de un sujeto a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico, comprendiendo el método:

detectar la presencia o ausencia de uno o más genotipos de polimorfismos en una muestra biológica del sujeto, en el que el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden:

al menos un genotipo de polimorfismo seleccionado del grupo que consiste en rs34169260 (A/G), rs796287 (A/C), rs56149945 (A/G), rs6190 (T/C), rs7179092 (T/C), rs7614867 (A/G), rs920640 (T/C), rs7167722 (T/C), rs920638 (T/C), rs7165629 (T/C), rs80049044 (T/A), rs16941058 (A/G), rs112015971 (A/G), rs10894873 (T/C), rs117455294 (T/G), rs1170303 (T/C), rs16940681 (C/G), rs968519 (T/C), rs28381866 (T/C), rs79320848 (T/G), rs114653646 (T/G), rs2589496 (T/C), rs10482650 (A/G), rs17614642 (A/G), rs73200317 (T/C), rs1380146 (T/A), rs735164 (T/C), rs730976 (T/G), rs55934524 (T/G), rs4570614 (A/G), rs4458044 (C/G), rs77850169 (A/G), rs35339359 (A/G), rs34800935 (T/C), rs72945439 (T/C), rs113959523 (A/G), rs116798177 (A/G), rs11247577 (T/G), rs75869266 (T/C), rs74372553 (T/C), rs11691508 (A/G), rs6493965 (A/G), rs4869476 (T/C), rs3730170 (T/C), rs2145288 (A/C), rs2935752 (A/C), rs146512400 (T/C), rs62057097 (T/C), rs115061314 (T/C), rs34113594 (T/G), rs61751173 (A/G), rs6984688 (T/G), rs1018160 (T/C), rs10851726 (T/C), rs4610906 (T/C), rs59485211 (T/C), rs7060015 (T/G), rs75710780 (T/G), rs6520908 (T/C), rs487011 (T/G), rs1383699 (A/C), rs67516871 (A/G), rs114106519 (T/C), rs7220091 (A/G), rs12489026 (A/G), rs876270 (T/C), rs4968161 (T/C), rs62056907 (A/G), rs2235013 (T/C), rs16878812 (A/G), rs6549407 (A/G), rs28381848 (A/G), rs79723704 (A/C), rs72814052 (A/G), rs10152908 (T/C), rs172769 (A/C), rs78596668 (T/C), rs73307922 (T/C), rs3842 (A/G), rs7210584 (A/C), rs62402121 (T/C), rs55709291 (A/G), rs72747088 (A/G), rs929610 (G/C), rs6766242 (T/C), rs1468552 (G/C), rs78838114 (A/G), rs62489862 (T/C), rs894342 (A/G), rs58882373 (T/C), rs3811939 (A/G), rs6984688 (T/G), rs1018160 (T/C), rs76602912 (A/G), rs80067508 (A/G), rs74888440 (T/C), rs12481583 (T/C), rs66794218 (A/G), rs16946701 (A/G), rs75726724 (A/G), rs67959715 (T/A), rs11871392 (T/G), rs2044070 (A/G), rs77612799 (T/C), rs6743702 (T/C), rs616870 (T/C), rs79590198 (A/G), rs75715199 (A/G), rs13087555 (T/C), rs4869618 (T/C), rs117397046 (A/G), rs8042817 (A/G), rs2258097 (T/C), rs2260882 (C/G), rs532996 (A/G), rs11747040 (T/C), rs10034039 (T/G), rs116909369 (A/G), rs79134986 (A/G), rs117615688 (T/C), rs8032253 (T/C), rs12818653 (T/A), rs4587884 (A/C), rs77122853 (T/C), rs117615061 (T/C), rs74682905 (A/G), rs2257468 (T/C), rs2032582 (T/G), rs2235015 (T/G), rs2729794 (T/C), rs77549514 (A/G), rs74790420 (A/C), rs73129579 (T/C), rs12913346 (A/C), rs117560908 (T/C), rs72747091 (A/G), rs2935751 (A/G), rs4331446 (A/G), rs7523266 (T/C), rs7648662 (T/C), rs117034065 (A/G), rs4836256 (T/C), rs80238698 (T/C), rs3730173 (T/C), rs11687884 (T/C), rs72693005 (T/C), rs2589476 (T/C), rs9813396 (T/C), rs10482667 (A/G), rs72784444 (A/G), rs75074511 (T/C), rs7951003 (A/G), rs79584784 (A/G), rs2214102 (T/C), rs28811003 (A/G), rs6100261 (A/T), rs77152456 (A/G), rs66624622 (T/G), rs140302965 (A/G), rs11653269 (T/C), rs74405057 (A/G), rs71121 (A/G), rs16977818 (A/C), rs12490095 (T/C), rs118003903 (A/G), rs62377761 (T/C), P1\_M\_061510\_6\_34\_M (-/CACTTACCTTCTTTGTGCCACAGTTTCCCTATCTAAACACAAGGTTATCAGTTATCAACATCTCTTGG GATTGTGAGGACTAAAGTAATGCACATAAAG), rs375115639 (-/AAATTACCCTGTTAGGTTTCAATGAAACACCTTTTCTCTTGTAAACAAACATCTCC TCCAAGCTAGAAATTTCAAACAG), rs1002204 (A/C), rs10062367 (A/G), rs10482642 (A/G), rs10482658 (A/G), rs1053989 (A/C), rs10851628 (T/C), rs10947562 (T/C), rs11069612 (A/G), rs11071351 (T/C), rs11091175 (A/G), rs11638450 (T/C), rs11715827 (T/G), rs11745958 (T/C), rs11834041 (A/G), rs1202180 (T/C), rs12054781 (A/G), rs12539395 (A/G), rs12720066 (T/G), rs1279754 (A/G), rs12872047 (A/G), rs12876742 (A/C), rs12917505 (A/G), rs13066950 (T/G), rs13229143 (C/G), rs1383707 (T/C), rs1441824 (T/C), rs1652311 (A/G), rs17064 (T/A), rs17100236 (A/G), rs17149699 (A/G), rs1724386 (A/G), rs17250255 (A/G), rs17327624 (T/G), rs17616338 (A/G), rs17687796 (A/G), rs17740874 (T/C), rs17763104 (T/C), rs1880748 (T/C), rs1882478 (A/G), rs1944887 (T/C), rs2028629 (A/G), rs2143404 (A/G), rs2173530 (T/C), rs220806 (T/C), rs2235047 (A/C), rs2242071 (A/G), rs2257474 (T/C), rs2295583 (A/T), rs234629 (T/C), rs234630 (A/G), rs2436401 (A/G), rs258750 (T/C), rs2589487 (T/C), rs28364018 (T/G), rs28381774 (T/C), rs28381784 (A/G), rs2963155 (A/G), rs3133622 (T/G), rs32897 (T/C), rs33388 (A/T), rs3730168 (T/C), rs3735833 (T/G), rs3777747 (A/G), rs3786066 (T/C), rs3798346 (T/C), rs3822736 (A/G), rs389035 (T/C), rs3924144 (A/G), rs4148737 (T/C), rs4148749 (G/C), rs417968 (T/C), rs4458144 (T/C), rs4515335 (T/C), rs4728699 (A/G), rs4758040 (A/G), rs4812040 (A/G), rs4912650 (T/G), rs4957891 (T/C), rs5906392 (A/G), rs6026561 (T/C), rs6026565 (T/A), rs6026567 (A/G), rs6026593 (A/G), rs6092704 (T/G), rs6100260 (A/G), rs6128461 (T/C), rs6415328 (T/C), rs6610868 (T/C), rs6686061 (A/C), rs6730350 (T/G), rs6746197 (T/C), rs6963426 (T/C), rs7121326 (T/C), rs7721799 (A/G), rs7787082 (T/C), rs7799592 (A/C), rs796245 (T/C), rs809482 (A/C), rs8125112 (T/C), rs919196 (A/G), rs920750 (T/C), rs9332385 (A/G), rs930473 (T/G), rs9324921 (A/C), rs9348979 (A/G), rs9571939 (A/C) y rs9892359 (T/C),

en el que la etapa de predicción comprende preferiblemente:

- 60 (a) determinar si el sujeto responderá, o tiene una probabilidad aumentada de responder al tratamiento con el antagonista de CRHR1 no peptídico; y/o

(b) determinar si el sujeto no responderá, o tiene una probabilidad disminuida de responder al tratamiento con el antagonista de CRHR1 no peptídico, y

en el que la etapa de determinación comprende preferiblemente uno o más métodos de análisis estadístico seleccionados del grupo que consiste en aprendizaje de redes neuronales artificiales, aprendizaje de árbol de decisión, aprendizaje de bosque de árboles de decisión, análisis discriminante lineal, análisis discriminante no lineal, programación de expresión genética, máquinas de vectores de relevancia, modelos lineales, modelos lineales generalizados, ecuaciones de estimación generalizadas, modelos mixtos lineales generalizados, la red elástica, el aprendizaje de máquina de vectores de soporte de Lasso, aprendizaje de redes bayesianas, aprendizaje de redes neuronales probabilísticas, agrupamiento y análisis de regresión, opcionalmente en el que el método de análisis estadístico está implementado informáticamente.

2. Método según la reivindicación 1, en el que

(i) el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden:

(a) al menos dos;

(b) al menos cuatro;

(c) al menos ocho;

(d) al menos dieciséis;

(e) al menos treintaidós; o

(f) todos los genotipos de polimorfismos definidos en la reivindicación 1, o

en el que

(ii) el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden:

(a) al menos dos genotipos de polimorfismos seleccionados de las combinaciones de genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 5;

(b) al menos cuatro genotipos de polimorfismos seleccionados de las combinaciones de genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 6;

(c) al menos ocho genotipos de polimorfismos seleccionados de las combinaciones de genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 7;

(d) todos los genotipos de polimorfismos dados a conocer en la tabla 2.

3. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la respuesta al tratamiento al tratamiento con el antagonista de CRHR1 no peptídico es una respuesta clínica.

4. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sujeto tiene síntomas depresivos, síntomas de ansiedad o tanto síntomas depresivos como síntomas de ansiedad o un trastorno del sueño; y/o

en el que el tratamiento es un tratamiento de síntomas depresivos, síntomas de ansiedad o tanto síntomas depresivos como síntomas de ansiedad o un trastorno del sueño.

5. Método según la reivindicación 4, en el que la respuesta al tratamiento al tratamiento con el antagonista de CRHR1 no peptídico es una respuesta clínica, y en el que la respuesta clínica es una prevención, alteración, alivio o remisión completa de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad o un trastorno del sueño, y

en el que la respuesta clínica es preferiblemente una prevención, alteración, alivio o remisión completa de síntomas depresivos y/o síntomas de ansiedad tal como se determina usando una escala seleccionada del grupo que consiste en HAM-D, BDI, MADRS, GDS, ZSRDS, HAM-A y STAI.

6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el antagonista de CRHR1 no peptídico se selecciona del grupo que consiste en GW876008 (emicerfont), GSK-561679 (NBI-77860, verucerfont), GSK586529, BMS-562.086 (pexacerfont), NBI-30775 (R-121919), NBI-34101, CP-316.311, CP-376.395, PF-00572778, NVP-AAG561, Ono-2333MS, E2508, E2009, R317573 (JNJ19567470, CRA5626, TAI-041), R278995 (CRA0450), CRA-1000, CRA-1001, CP154,526, antalarmina, DMP-695, DMP-696, DMP-904, SC-241, BMS-561388, NBI30545, PD-171729, NBI34041, NBI35965, SN003, NBI-27914, trans-2-cloro-N-(4-((5-fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-metil)-ciclohexil)-5-(trifluorometil)-benzamida, SSR-125543, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Antagonista de CRHR1 no peptídico para su uso en un método de tratamiento de un estado caracterizado, provocado o acompañado por sobreactividad o sobreproducción de CRH en un sujeto que lo necesita, en el que el método comprende administrar una cantidad eficaz de un antagonista de CRHR1 no peptídico al sujeto, en el que se ha predicho que el sujeto responde, o tiene una probabilidad aumentada de responder, a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico, tal como se determina mediante el método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, y en el que el antagonista de CRHR1 es:
- 5 (a) un compuesto de fórmula (I), tal como se define en el presente documento; o
- (b) seleccionado del grupo que consiste en un antagonista de CRHR1 de tipo I, un antagonista de CRHR1 de tipo II bicíclico, un antagonista de CRHR1 atípico, un antagonista de CRHR1 de ciclohexilamida,
- 10 preferiblemente en el que el estado se selecciona del grupo que consiste en síntomas depresivos, síntomas de ansiedad, tanto síntomas depresivos como síntomas de ansiedad y un trastorno del sueño.
8. Compuesto según la reivindicación 7 para el uso según la reivindicación 7, en el que el antagonista de CRHR1 no peptídico se selecciona del grupo que consiste en GW876008 (emicerfont), GSK-561679 (NBI-77860, verucerfont), GSK586529, BMS-562.086 (pexacerfont), NBI-30775 (R-121919), NBI-34101, CP-316.311, CP-376.395, PF-00572778, NVP-AAG561, Ono-2333MS, E2508, E2009, R317573 (JNJ19567470, CRA5626, TAI-041), R278995 (CRA0450), CRA-1000, CRA-1001, CP154.526, antalarmina, DMP-695, DMP-696, DMP-904, SC-241, BMS-561388, NBI30545, PD-171729, NBI34041, NBI35965, SN003, NBI-27914, trans-2-cloro-N-(4-((5-fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-metil)-ciclohexil)-5-(trifluorometil)-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 9. Uso de una composición que comprende al menos un polinucleótido que puede hibridarse específicamente con un ácido nucleico que comprende:
- 20 al menos un genotipo de polimorfismo seleccionado del grupo que consiste en rs34169260 (A/G), rs796287 (A/C), rs56149945 (A/G), rs6190 (T/C), rs7179092 (T/C), rs7614867 (A/G), rs920640 (T/C), rs7167722 (T/C), rs920638 (T/C), rs7165629 (T/C), rs80049044 (T/A), rs16941058 (A/G), rs112015971 (A/G), rs10894873 (T/C), rs117455294 (T/G), rs1170303 (T/C), rs16940681 (C/G), rs968519 (T/C), rs28381866 (T/C), rs79320848 (T/G), rs114653646 (T/G), rs2589496 (T/C), rs10482650 (A/G), rs17614642 (A/G), rs73200317 (T/C), rs1380146 (T/A), rs735164 (T/C), rs730976 (T/G), rs55934524 (T/G), rs4570614 (A/G), rs4458044 (C/G), rs77850169 (A/G), rs35339359 (A/G), rs34800935 (T/C), rs72945439 (T/C), rs113959523 (A/G), rs116798177 (A/G), rs11247577 (T/G), rs75869266 (T/C), rs74372553 (T/C), rs11691508 (A/G), rs6493965 (A/G), rs4869476 (T/C), rs3730170 (T/C), rs2145288 (A/C), rs2935752 (A/C), rs146512400 (A/G), rs62057097 (T/C), rs115061314 (T/C), rs34113594 (T/G), rs61751173 (A/G), rs74338736 (A/C), rs10851726 (T/C), rs4610906 (T/C), rs59485211 (T/C), rs7060015 (T/G), rs75710780 (T/G), rs6520908 (T/C), rs487011 (T/G), rs1383699 (A/C), rs67516871 (A/G), rs114106519 (T/C), rs7220091 (A/G), rs12489026 (A/G), rs876270 (T/C), rs4968161 (T/C), rs62056907 (A/G), rs2235013 (T/C), rs16878812 (A/G), rs6549407 (A/G), rs28381848 (A/G), rs79723704 (A/C), rs72814052 (A/G), rs10152908 (T/C), rs172769 (A/C), rs78596668 (T/C), rs73307922 (T/C), rs3842 (A/G), rs7210584 (A/C), rs62402121 (T/C), rs55709291 (A/G), rs72747088 (A/G), rs929610 (G/C), rs6766242 (T/C), rs1468552 (G/C), rs78838114 (T/C), rs62489862 (T/C), rs894342 (A/G), rs58882373 (T/C), rs3811939 (A/G), rs6984688 (T/G), rs1018160 (T/C), rs76602912 (A/G), rs80067508 (A/G), rs74888440 (T/C), rs12481583 (T/C), rs66794218 (A/G), rs16946701 (A/G), rs75726724 (A/G), rs67959715 (T/A), rs11871392 (T/G), rs2044070 (A/G), rs77612799 (T/C), rs6743702 (T/C), rs616870 (T/C), rs79590198 (A/G), rs75715199 (A/G), rs13087555 (T/C), rs4869618 (T/C), rs117397046 (A/G), rs8042817 (A/G), rs2258097 (T/C), rs2260882 (C/G), rs532996 (A/G), rs11747040 (T/C), rs10034039 (T/G), rs116909369 (A/G), rs79134986 (A/G), rs117615688 (T/C), rs8032253 (T/C), rs12818653 (T/A), rs4587884 (A/C), rs77122853 (T/C), rs117615061 (T/C), rs74682905 (A/G), rs2257468 (T/C), rs2032582 (T/G), rs2235015 (T/G), rs2729794 (T/C), rs77549514 (A/G), rs74790420 (A/C), rs73129579 (T/C), rs12913346 (A/C), rs117560908 (T/C), rs72747091 (A/G), rs2935751 (A/G), rs4331446 (A/G), rs7523266 (T/C), rs7648662 (T/C), rs117034065 (A/G), rs4836256 (T/C), rs80238698 (T/C), rs3730173 (T/C), rs11687884 (T/C), rs72693005 (T/C), rs2589476 (T/C), rs9813396 (T/C), rs10482667 (A/G), rs72784444 (A/G), rs75074511 (T/C), rs7951003 (A/G), rs79584784 (A/G), rs2214102 (T/C), rs28811003 (A/G), rs6100261 (A/T), rs77152456 (A/G), rs66624622 (T/G), rs140302965 (A/G), rs11653269 (T/C), rs74405057 (A/G), rs7121 (A/G), rs16977818 (A/C), rs12490095 (T/C), rs118003903 (A/G), rs62377761 (T/C), P1\_M\_061510\_6\_34\_M (-/CACTTACCTTCTTTGTGCCACAGTTTCCCTATCTAAACACAAGGTTATCAGTTATCAACATCTCTTGG GATTGTGAGGACTAAAGTAATGCACATAAAG), rs375115639
- 25 (-/AAATTACCTGTTAGGTTTCAATGAAACACCTTTTCTTTGTAACAAACATCTCC TCCAAGCTAGAAATTTCAAACAG), rs1002204 (A/C), rs10062367 (A/G), rs10482642 (A/G), rs10482658 (A/G), rs1053989 (A/C), rs10851628 (T/C), rs10947562 (T/C), rs11069612 (A/G), rs11071351 (T/C), rs11091175 (A/G), rs11638450 (T/C), rs11715827 (T/G), rs11745958 (T/C), rs11834041 (A/G), rs1202180 (T/C), rs12054781 (A/G), rs12539395 (A/G), rs12720066 (T/G), rs1279754 (A/C), rs12872047 (T/C), rs12876742 (A/C), rs12917505 (A/G), rs13066950 (T/G), rs13229143 (C/G), rs1383707 (T/C), rs1441824 (T/C), rs1652311 (A/G), rs17064 (T/A), rs17100236 (A/G), rs17149699 (A/G), rs1724386 (A/G), rs17250255
- 30 35 40 45 50 55 60

(A/G), rs17327624 (T/G), rs17616338 (A/G), rs17687796 (A/G), rs17740874 (T/C), rs17763104 (T/C), rs1880748 (T/C), rs1882478 (A/G), rs1944887 (T/C), rs2028629 (A/G), rs2143404 (A/G), rs2173530 (T/C), rs220806 (T/C), rs2235047 (A/C), rs2242071 (A/G), rs2257474 (T/C), rs2295583 (A/T), rs234629 (T/C), rs234630 (A/G), rs2436401 (A/G), rs258750 (T/C), rs2589487 (T/C), rs28364018 (T/G), rs28381774 (T/C), rs28381784 (A/G), rs2963155 (A/G), rs3133622 (T/G), rs32897 (T/C), rs33388 (A/T), rs3730168 (T/C), rs3735833 (T/G), rs3777747 (A/G), rs3786066 (T/C), rs3798346 (T/C), rs3822736 (A/G), rs389035 (T/C), rs3924144 (A/G), rs4148737 (T/C), rs4148749 (G/C), rs417968 (T/C), rs4458144 (T/C), rs4515335 (T/C), rs4728699 (A/G), rs4758040 (A/G), rs4812040 (A/G), rs4912650 (T/G), rs4957891 (T/C), rs5906392 (A/G), rs6026561 (T/C), rs6026565 (T/A), rs6026567 (A/G), rs6026593 (A/G), rs6092704 (T/G), rs6100260 (A/G), rs6128461 (T/C), rs6415328 (T/C), rs6610868 (T/C), rs6686061 (A/C), rs6730350 (T/G), rs6746197 (T/C), rs6963426 (T/C), rs7121326 (T/C), rs7721799 (A/G), rs7787082 (T/C), rs7799592 (A/C), rs796245 (T/C), rs809482 (A/C), rs8125112 (T/C), rs919196 (A/G), rs920750 (T/C), rs9332385 (A/G), rs930473 (T/G), rs9324921 (A/C), rs9348979 (A/G), rs9571939 (A/C) y rs9892359 (T/C),

en un método para predecir la respuesta al tratamiento de un sujeto a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico.

10. Uso de un kit que comprende al menos un polinucleótido que puede hibridarse específicamente con un ácido nucleico que comprende:

al menos un genotipo de polimorfismo seleccionado del grupo que consiste en rs34169260 (A/G), rs796287 (A/C), rs56149945 (A/G), rs6190 (T/C), rs7179092 (T/C), rs7614867 (A/G), rs920640 (T/C), rs7167722 (T/C), rs920638 (T/C), rs7165629 (T/C), rs80049044 (T/A), rs16941058 (A/G), rs112015971 (A/G), rs10894873 (T/C), rs117455294 (T/G), rs1170303 (T/C), rs16940681 (C/G), rs968519 (T/C), rs28381866 (T/C), rs79320848 (T/G), rs114653646 (T/G), rs2589496 (T/C), rs10482650 (A/G), rs17614642 (A/G), rs73200317 (T/C), rs1380146 (T/A), rs735164 (T/C), rs730976 (T/G), rs55934524 (T/G), rs4570614 (A/G), rs4458044 (C/G), rs77850169 (A/G), rs35339359 (A/G), rs34800935 (T/C), rs72945439 (T/C), rs113959523 (A/G), rs116798177 (A/G), rs11247577 (T/G), rs75869266 (T/C), rs74372553 (T/C), rs11691508 (A/G), rs6493965 (A/G), rs4869476 (T/C), rs3730170 (T/C), rs2145288 (A/C), rs2935752 (A/C), rs146512400 (A/G), rs62057097 (T/C), rs115061314 (T/C), rs34113594 (T/G), rs61751173 (A/G), rs74338736 (A/C), rs10851726 (T/C), rs4610906 (T/C), rs59485211 (T/C), rs7060015 (T/G), rs75710780 (T/G), rs6520908 (T/C), rs487011 (T/G), rs1383699 (A/C), rs67516871 (A/G), rs114106519 (T/C), rs7220091 (A/G), rs12489026 (A/G), rs876270 (T/C), rs4968161 (T/C), rs62056907 (A/G), rs2235013 (T/C), rs16878812 (A/G), rs6549407 (A/G), rs28381848 (A/G), rs79723704 (A/C), rs72814052 (A/G), rs10152908 (T/C), rs172769 (A/C), rs78596668 (T/C), rs73307922 (T/C), rs3842 (A/G), rs7210584 (A/C), rs62402121 (T/C), rs55709291 (A/G), rs72747088 (A/G), rs929610 (G/C), rs6766242 (T/C), rs1468552 (G/C), rs78838114 (T/C), rs62489862 (T/C), rs894342 (A/G), rs58882373 (T/C), rs3811939 (A/G), rs6984688 (T/G), rs1018160 (T/C), rs76602912 (A/G), rs80067508 (A/G), rs74888440 (T/C), rs12481583 (T/C), rs66794218 (A/G), rs16946701 (A/G), rs75726724 (A/G), rs67959715 (T/A), rs11871392 (T/G), rs2044070 (A/G), rs77612799 (T/C), rs6743702 (T/C), rs616870 (T/C), rs79590198 (A/G), rs75715199 (A/G), rs13087555 (T/C), rs4869618 (T/C), rs117397046 (A/G), rs8042817 (A/G), rs2258097 (T/C), rs2260882 (C/G), rs532996 (A/G), rs11747040 (T/C), rs10034039 (T/G), rs116909369 (A/G), rs79134986 (A/G), rs117615688 (T/C), rs8032253 (T/C), rs12818653 (T/A), rs4587884 (A/C), rs77122853 (T/C), rs117615061 (T/C), rs74682905 (A/G), rs2257468 (T/C), rs2032582 (T/G), rs2235015 (T/G), rs2729794 (T/C), rs77549514 (A/G), rs74790420 (A/C), rs73129579 (T/C), rs12913346 (A/C), rs117560908 (T/C), rs72747091 (A/G), rs2935751 (A/G), rs4331446 (A/G), rs7523266 (T/C), rs7648662 (T/C), rs117034065 (A/G), rs4836256 (T/C), rs80238698 (T/C), rs3730173 (T/C), rs11687884 (T/C), rs72693005 (T/C), rs2589476 (T/C), rs9813396 (T/C), rs10482667 (A/G), rs72784444 (A/G), rs75074511 (T/C), rs7951003 (A/G), rs79584784 (A/G), rs2214102 (T/C), rs28811003 (A/G), rs6100261 (A/T), rs77152456 (A/G), rs66624622 (T/G), rs140302965 (A/G), rs11653269 (T/C), rs74405057 (A/G), rs7121 (A/G), rs16977818 (A/C), rs12490095 (T/C), rs118003903 (A/G), rs62377761 (T/C), P1\_M\_061510\_6\_34\_M (-/CACTTACCTTCTTTGTGCCACAGTTTCCCTATCTAAAACACAAGGTTATCAGTTATCAACATCTCTTGG GATTGTGAGGACTAAAGTAATGCACATAAAG), rs375115639 (-/AAATTACCCTGTTAGGTTTCAATGAAACACCTTTTCTCTTGTAAACAAACATCTCC TCCAAGCTAGAAATTTCAAACAG), rs1002204 (A/C), rs10062367 (A/G), rs10482642 (A/G), rs10482658 (A/G), rs1053989 (A/C), rs10851628 (T/C), rs10947562 (T/C), rs11069612 (A/G), rs11071351 (T/C), rs11091175 (A/G), rs11638450 (T/C), rs11715827 (T/G), rs11745958 (T/C), rs11834041 (A/G), rs1202180 (T/C), rs12054781 (A/G), rs12539395 (A/G), rs12720066 (T/G), rs1279754 (A/C), rs12872047 (T/C), rs12876742 (A/C), rs12917505 (A/G), rs13066950 (T/G), rs13229143 (C/G), rs1383707 (T/C), rs1441824 (T/C), rs1652311 (A/G), rs17064 (T/A), rs17100236 (A/G), rs17149699 (A/G), rs1724386 (A/G), rs17250255 (A/G), rs17327624 (T/G), rs17616338 (A/G), rs17687796 (A/G), rs17740874 (T/C), rs17763104 (T/C), rs1880748 (T/C), rs1882478 (A/G), rs1944887 (T/C), rs2028629 (A/G), rs2143404 (A/G), rs2173530 (T/C), rs220806 (T/C), rs2235047 (A/C), rs2242071 (A/G), rs2257474 (T/C), rs2295583 (A/T), rs234629 (T/C), rs234630 (A/G), rs2436401 (A/G), rs258750 (T/C), rs2589487 (T/C), rs28364018 (T/G), rs28381774 (T/C), rs28381784 (A/G), rs2963155 (A/G), rs3133622 (T/G), rs32897 (T/C), rs33388 (A/T), rs3730168 (T/C), rs3735833 (T/G), rs3777747 (A/G), rs3786066 (T/C), rs3798346 (T/C), rs3822736 (A/G), rs389035 (T/C),

rs3924144 (A/G), rs4148737 (T/C), rs4148749 (G/C), rs417968 (T/C), rs4458144 (T/C), rs4515335 (T/C), rs4728699 (A/G), rs4758040 (A/G), rs4812040 (A/G), rs4912650 (T/G), rs4957891 (T/C), rs5906392 (A/G), rs6026561 (T/C), rs6026565 (T/A), rs6026567 (A/G), rs6026593 (A/G), rs6092704 (T/G), rs6100260 (A/G), rs6128461 (T/C), rs6415328 (T/C), rs6610868 (T/C), rs6686061 (A/C), rs6730350 (T/G), rs6746197 (T/C), rs6963426 (T/C), rs7121326 (T/C), rs7721799 (A/G), rs7787082 (T/C), rs7799592 (A/C), rs796245 (T/C), rs809482 (A/C), rs8125112 (T/C), rs919196 (A/G), rs920750 (T/C), rs9332385 (A/G), rs930473 (T/G), rs9324921 (A/C), rs9348979 (A/G), rs9571939 (A/C) y rs9892359 (T/C),

y

uno o más reactivos adicionales para detectar la presencia o ausencia del uno o más genotipos de polimorfismos;

opcionalmente que comprende instrucciones para detectar la presencia o ausencia del al menos un genotipo de polimorfismo en una muestra obtenida de un sujeto;

en un método para predecir la respuesta al tratamiento de un sujeto a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico.

11. Método para detectar un genotipo de polimorfismo asociado con una respuesta al tratamiento de un sujeto al tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico, comprendiendo el método:

detectar la presencia o ausencia de uno o más genotipos de polimorfismos en una muestra biológica obtenida del sujeto tratado con el antagonista de CRHR1 no peptídico, en el que el uno o más genotipos de polimorfismos comprenden: (a) al menos un genotipo de polimorfismo seleccionado del grupo que consiste en rs34169260 (A/G), rs796287 (A/C), rs56149945 (A/G), rs6190 (T/C), rs7179092 (T/C), rs7614867 (A/G), rs920640 (T/C), rs7167722 (T/C), rs920638 (T/C), rs7165629 (T/C), rs80049044 (T/A), rs16941058 (A/G), rs112015971 (A/G), rs10894873 (T/C), rs117455294 (T/G), rs1170303 (T/C), rs16940681 (C/G), rs968519 (T/C), rs28381866 (T/C), rs79320848 (T/G), rs114653646 (T/G), rs2589496 (T/C), rs10482650 (A/G), rs17614642 (A/G), rs73200317 (T/C), rs1380146 (T/A), rs735164 (T/C), rs730976 (T/G), rs55934524 (T/G), rs4570614 (A/G), rs4458044 (C/G), rs77850169 (A/G), rs35339359 (A/G), rs34800935 (T/C), rs72945439 (T/C), rs113959523 (A/G), rs116798177 (A/G), rs11247577 (T/G), rs75869266 (T/C), rs74372553 (T/C), rs11691508 (A/G), rs6493965 (A/G), rs4869476 (T/C), rs3730170 (T/C), rs2145288 (A/C), rs2935752 (A/C), rs146512400 (A/G), rs62057097 (T/C), rs115061314 (T/C), rs34113594 (T/G), rs61751173 (A/G), rs74338736 (A/C), rs10851726 (T/C), rs4610906 (T/C), rs59485211 (T/C), rs7060015 (T/C), rs75710780 (T/G), rs6520908 (T/C), rs487011 (T/G), rs1383699 (A/C), rs67516871 (A/G), rs114106519 (T/C), rs7220091 (A/G), rs12489026 (A/G), rs876270 (T/C), rs4968161 (T/C), rs62056907 (A/G), rs2235013 (T/C), rs16878812 (A/G), rs6549407 (A/G), rs28381848 (A/G), rs79723704 (A/C), rs72814052 (A/G), rs10152908 (T/C), rs172769 (A/C), rs78596668 (T/C), rs73307922 (T/C), rs3842 (A/G), rs7210584 (A/C), rs62402121 (T/C), rs55709291 (A/G), rs72747088 (A/G), rs929610 (G/C), rs6766242 (T/C), rs1468552 (G/C), rs78838114 (T/C), rs62489862 (T/C), rs894342 (A/G), rs58882373 (T/C), rs3811939 (A/G), rs6984688 (T/G), rs1018160 (T/C), rs76602912 (A/G), rs80067508 (A/G), rs74888440 (T/C), rs12481583 (T/C), rs66794218 (A/G), rs16946701 (A/G), rs75726724 (A/G), rs67959715 (T/A), rs11871392 (T/G), rs2044070 (A/G), rs77612799 (T/C), rs6743702 (T/C), rs616870 (T/C), rs79590198 (A/G), rs75715199 (A/G), rs13087555 (T/C), rs4869618 (T/C), rs117397046 (A/G), rs8042817 (A/G), rs2258097 (T/C), rs2260882 (C/G), rs532996 (A/G), rs11747040 (T/C), rs10034039 (T/G), rs116909369 (A/G), rs79134986 (A/G), rs117615688 (T/C), rs8032253 (T/C), rs12818653 (T/A), rs4587884 (A/C), rs77122853 (T/C), rs117615061 (T/C), rs74682905 (A/G), rs2257468 (T/C), rs2032582 (T/G), rs2235015 (T/G), rs2729794 (T/C), rs77549514 (A/G), rs74790420 (A/C), rs73129579 (T/C), rs12913346 (A/C), rs117560908 (T/C), rs72747091 (A/G), rs2935751 (A/G), rs4331446 (A/G), rs7523266 (T/C), rs7648662 (T/C), rs117034065 (A/G), rs4836256 (T/C), rs80238698 (T/C), rs3730173 (T/C), rs11687884 (T/C), rs72693005 (T/C), rs2589476 (T/C), rs9813396 (T/C), rs10482667 (A/G), rs72784444 (A/G), rs75074511 (T/C), rs7951003 (A/G), rs79584784 (A/G), rs2214102 (T/C), rs28811003 (A/G), rs6100261 (A/T), rs77152456 (A/G), rs66624622 (T/G), rs140302965 (A/G), rs11653269 (T/C), rs74405057 (A/G), rs7121 (A/G), rs16977818 (A/C), rs12490095 (T/C), rs118003903 (A/G), rs62377761 (T/C), P1\_M\_061510\_6\_34\_M (-/CACTTACCTTCTTTGTGCCACAGTTTCCCTATCTAAAACACAAGGTTATCAGTTATCAACATCTCTTGG GATTGTGAGGACTAAAGTAATGCACATAAAG), rs375115639 (-/AAATTACCTGTTAGGTTTCAATGAAACACCTTTTCTCTTGTAACAAACATCTC CTCCAAGCTAGAATTTCAAAACAG), rs1002204 (A/C), rs10062367 (A/G), rs10482642 (A/G), rs10482658 (A/G), rs1053989 (A/C), rs10851628 (T/C), rs10947562 (T/C), rs11069612 (A/G), rs11071351 (T/C), rs11091175 (A/G), rs11638450 (T/C), rs11715827 (T/G), rs11745958 (T/C), rs11834041 (A/G), rs1202180 (T/C), rs12054781 (A/G), rs12539395 (A/G), rs12720066 (T/G), rs1279754 (A/C), rs12872047 (T/C), rs12876742 (A/C), rs12917505 (A/G), rs13066950 (T/G), rs13229143 (C/G), rs1383707 (T/C), rs1441824 (T/C), rs1652311 (A/G), rs17064 (T/A), rs17100236 (A/G), rs17149699 (A/G), rs1724386 (A/G), rs17250255 (A/G), rs17327624 (T/G), rs17616338 (A/G), rs17687796 (A/G), rs17740874 (T/C), rs17763104 (T/C), rs1880748 (T/C), rs1882478 (A/G), rs1944887 (T/C), rs2028629 (A/G), rs2143404 (A/G), rs2173530 (T/C), rs220806 (T/C), rs2235047 (A/C), rs2242071 (A/G), rs2257474 (T/C), rs2295583 (A/T), rs234629 (T/C),

5 rs234630 (A/G), rs2436401 (A/G), rs258750 (T/C), rs2589487 (T/C), rs28364018 (T/G), rs28381774 (T/C),  
rs28381784 (A/G), rs2963155 (A/G), rs3133622 (T/G), rs32897 (T/C), rs33388 (A/T), rs3730168 (T/C),  
rs3735833 (T/G), rs3777747 (A/G), rs3786066 (T/C), rs3798346 (T/C), rs3822736 (A/G), rs389035 (T/C),  
rs3924144 (A/G), rs4148737 (T/C), rs4148749 (G/C), rs417968 (T/C), rs4458144 (T/C), rs4515335 (T/C),  
rs4728699 (A/G), rs4758040 (A/G), rs4812040 (A/G), rs4912650 (T/G), rs4957891 (T/C), rs5906392 (A/G),  
rs6026561 (T/C), rs6026565 (T/A), rs6026567 (A/G), rs6026593 (A/G), rs6092704 (T/G), rs6100260 (A/G),  
rs6128461 (T/C), rs6415328 (T/C), rs6610868 (T/C), rs6686061 (A/C), rs6730350 (T/G), rs6746197 (T/C),  
rs6963426 (T/C), rs7121326 (T/C), rs7721799 (A/G), rs7787082 (T/C), rs7799592 (A/C), rs796245 (T/C),  
rs809482 (A/C), rs8125112 (T/C), rs919196 (A/G), rs920750 (T/C), rs9332385 (A/G), rs930473 (T/G),  
10 rs9324921 (A/C), rs9348979 (A/G), rs9571939 (A/C) y rs9892359 (T/C),

en el que el método comprende además opcionalmente predecir la respuesta al tratamiento a partir de la presencia o ausencia de los genotipos de polimorfismos.

12. Método según la reivindicación 11, en el que la detección de un genotipo de polimorfismo asociado con una respuesta al tratamiento comprende:

15 (a) determinar si el sujeto responderá, o tiene una probabilidad aumentada de responder al tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico; y/o

(b) determinar si el sujeto no responderá, o tiene una probabilidad disminuida de responder al tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico,

20 y en el que la etapa de determinación comprende preferiblemente uno o más métodos de análisis estadístico seleccionados del grupo que consiste en aprendizaje de redes neuronales artificiales, aprendizaje de árbol de decisión, aprendizaje de bosque de árboles de decisión, análisis discriminante lineal, análisis discriminante no lineal, programación de expresión genética, máquinas de vectores de relevancia, modelos lineales, modelos lineales generalizados, ecuaciones de estimación generalizadas, modelos mixtos lineales generalizados, la red elástica, el aprendizaje de máquina de vectores de soporte de Lasso, aprendizaje de redes bayesianas, aprendizaje de redes neuronales probabilísticas, agrupamiento y  
25 análisis de regresión, opcionalmente en el que el método de análisis estadístico está implementado informáticamente.

13. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que la respuesta al tratamiento al tratamiento con el antagonista de CRHR1 no peptídico es una respuesta clínica.

30 14. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que el sujeto tiene síntomas depresivos, síntomas de ansiedad o tanto síntomas depresivos como síntomas de ansiedad o un trastorno del sueño; y/o

en el que el tratamiento es un tratamiento de síntomas depresivos, síntomas de ansiedad o tanto síntomas depresivos como síntomas de ansiedad o un trastorno del sueño.

35 15. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que tras haberse administrado al sujeto un antagonista de CRHR1 no peptídico, que comprende además comparar la predicción de que el sujeto responderá a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico con la respuesta al tratamiento del sujeto a la administración del antagonista de CRHR1 no peptídico,

40 en el que la predicción de que el sujeto responderá a un tratamiento con un antagonista de CRHR1 no peptídico tiene preferiblemente una sensibilidad de más del 50% y una especificidad de más del 50%.

45 16. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, en el que el antagonista de CRHR1 no peptídico se selecciona del grupo que consiste en GW876008 (emicerfont), GSK-561679 (NBI-77860, verucerfont), GSK586529, BMS-562.086 (pexacerfont), NBI-30775 (R-121919), NBI-34101, CP-316.311, CP-376.395, PF-00572778, NVP-AAG561, Ono-2333MS, E2508, E2009, R317573 (JNJ19567470, CRA5626, TAI-041), R278995 (CRA0450), CRA-1000, CRA-1001, CP154.526, antalarmina, DMP-695, DMP-696, DMP-904, SC-241, BMS-561388, NBI30545, PD-171729, NBI34041, NBI35965, SN003, NBI-27914, trans-2-cloro-N-(4-((5-fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-metil)-ciclohexil)-5-(trifluorometil)-benzamida, SSR-125543, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

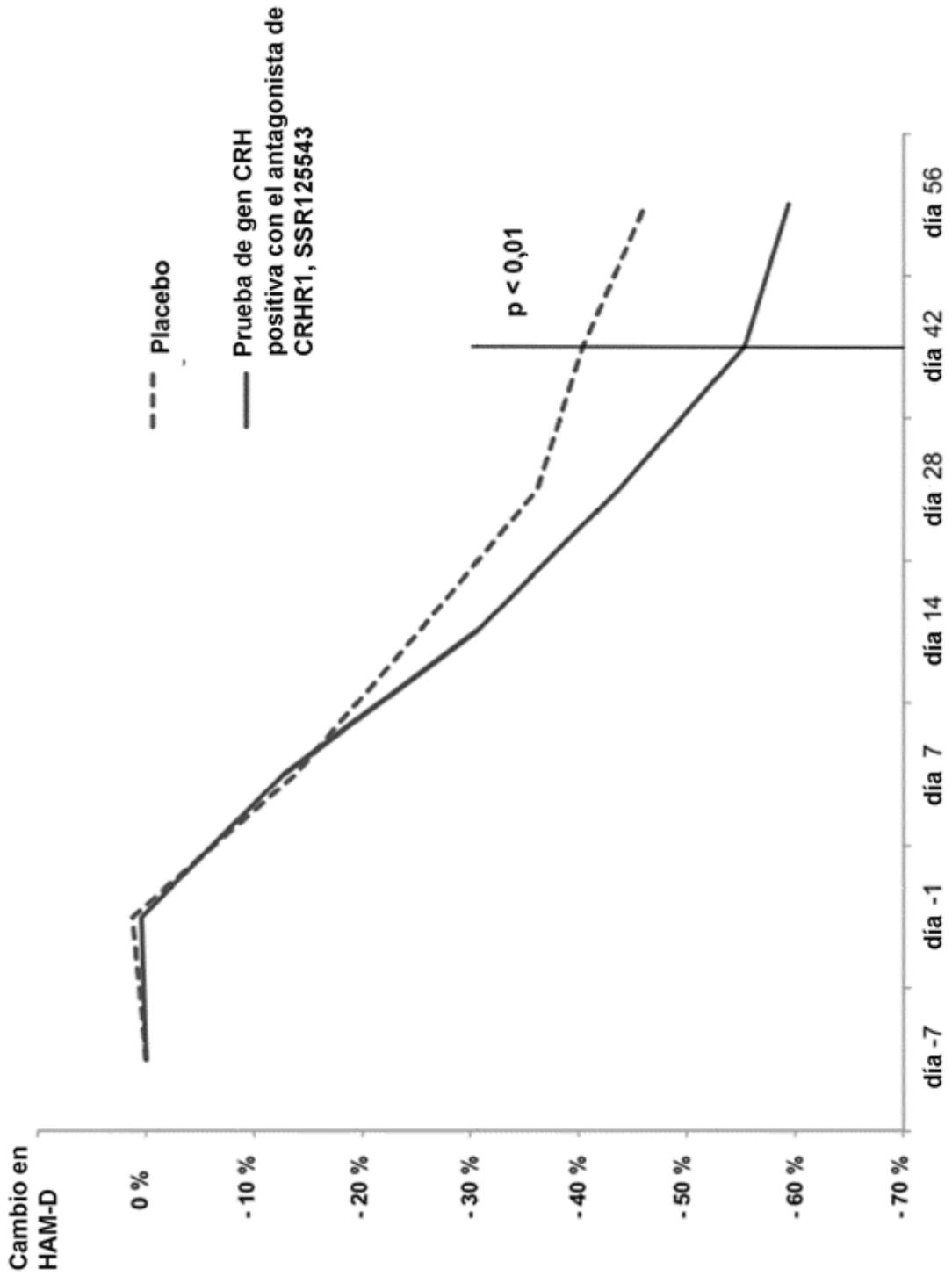


Figura 1