

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 005**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2008.01)

C12Q 1/6886 (2008.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2015 PCT/US2015/064500**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16094408**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2015 E 15831013 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3230471**

54 Título: **Método para predecir la respuesta a agentes terapéuticos de cáncer de mama y método de tratamiento de cáncer de mama**

30 Prioridad:

12.12.2014 US 201462091195 P

03.04.2015 US 201562142504 P

27.05.2015 US 201562167110 P

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

12.03.2020

73 Titular/es:

**MEDIVATION PROSTATE THERAPEUTICS LLC
(100.0%)**

**525 Market Street 36th Floor
San Francisco, CA 94105, US**

72 Inventor/es:

**PETERSON, AMY, CHRISTIAN y
UPPAL, HIRDESH**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 748 005 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

Método para predecir la respuesta a agentes terapéuticos de cáncer de mama y método de tratamiento de cáncer de mama

Listado de secuencias

- 5 La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se ha remitido en formato ASCII por la EFS-Web y se incorpora por la presente como referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 12-04-2015, se denomina 212181_0001_00_WO_SeqListing_ST25 y es de 262.467 bytes de tamaño.

Campo de la invención

El campo se refiere a la terapia de cáncer de mama.

10 Antecedentes de la invención

- 15 El cáncer de mama es considerado una enfermedad genéticamente heterogénea y biológicamente diversa. Se ha mostrado que las diferencias clínicas y fenotípicas reconocidas hace tiempo se correlacionan con diferencias en la expresión génica. Estudios anteriores de tumores de mama han identificado cinco subtipos distintos de carcinomas de mama que están asociados a diferentes resultados clínicos: luminal A (receptor de estrógeno (ER)+); luminal B (ER+); con sobreexpresión de HER2; de tipo mama normal y de tipo basal. Véanse Perou *et al. Nature*, 406(6797): 747-52 (2000); Sorlie *et al. PNAS*, 98(19): 10869-74 (2001).

- 20 El análisis de la biopsia de cáncer de mama y de especímenes quirúrgicos incluye típicamente la valoración de receptores nucleares y de superficie celular (ER, PgR y HER2), la amplificación génica de HER2 (si el análisis de HER2 por inmunohistoquímica (IHQ) no es definitivo) y otras pruebas de pronóstico tales como invasión de microvasos y marcadores de proliferación. Las terapias endocrinas que se orientan a rutas de señalización de ER para enfermedad ER+ y las terapias orientadas a HER2 para enfermedad HER2+ desempeñan un papel crítico en el tratamiento de la mayoría de pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, se han hecho pocos progresos en la identificación de terapias orientadas eficaces para pacientes cuya enfermedad carezca de estos receptores, concretamente, los cánceres de mama denominados "triples negativos" o "CMTN", y la quimioterapia citotóxica no selectiva sigue siendo la opción terapéutica primaria.

- 25 El receptor androgénico (AR) es el receptor de hormona nuclear más comúnmente expresado en cáncer de mama, aunque su papel funcional en la iniciación o activación de malignidad todavía no es bien entendido. En un estudio de 3093 cánceres de mama, se observó expresión de AR (10 % o más de tinción nuclear por IHQ) en un 77 % de los tumores de mama invasivos y por todos los fenotipos moleculares (Collins *et al., Mod Pathol* 2011; 24(7): 924-931). Sin embargo, los niveles de receptor androgénico no se valoran rutinariamente, puesto que no se ha mostrado que predigan las respuestas a las terapias usadas actualmente.

- 30 El uso de inhibidores de AR se ha propuesto como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de cáncer de mama. Véase, p. ej., Garay y Park, *Am. J. Cancer Res.* 2012; 2(4): 434-445. Se ha generado interés recientemente en el tratamiento de CMTN. La falta de expresión de los tres de receptor estrogénico, receptor de progesterona y HER2 predice falta de respuesta a las terapias orientadas endocrinas disponibles (tamoxifeno, inhibidores de aromatasa) y anti-HER2 (trastuzumab). De un 10 a un 35 % de tales tumores de CMTN expresan receptor androgénico (Ogawa *et al., Int J. Clin. Oncol.* 2008; 13: 431435). Las terapias orientadas a AR pueden probar ser un tratamiento valioso para una gran proporción de cánceres de mama, incluyendo cánceres de mama triples negativos. Traina *et al* (37th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, número de publicación P5-19-09) discute un estudio de fase 2 de un inhibidor de receptor androgénico en CMTN AR+ avanzado. Mrklic *et al* (*Acta Histochemica*, vol. 115, n.º 4, 1 de mayo de 2013, DOI:10.1016/j.acthis.2012.09.006) divulga un estudio de inmunotinción de receptor androgénico en CMTN. Fioretti *et al* (*Journal of Molecular Endocrinology*, vol. 52, n.º 3, 27 de mayo de 2014, DOI: 10.1530/JME-14-0030) discute el papel del receptor androgénico en CMTN e identifica que el CMTN es dependiente de la señalización androgénica para el crecimiento. El artículo de Garth Sundem en www.coloradocancerblogs.org ("Study shows anti-androgen receptor therapy for triple negative breast cancer may benefit more than just high-androgen receptor tumors") discute un estudio que demuestra que los inhibidores del receptor androgénico pueden ser útiles en el tratamiento de subtipos de CMTN con baja expresión de receptor androgénico. El documento WO2013/066440 divulga el uso de inhibidores de receptor androgénico en el tratamiento de una serie de subtipos de CMTN.

- 35 40 45 50 A pesar del interés en la inhibición de la señalización de receptor androgénico como modalidad para el tratamiento de cáncer de mama, y en el tratamiento de CMTN en particular, sigue habiendo la necesidad de predecir si un paciente individual será sensible por adelantado a la terapia. Una prueba para predecir la probabilidad de si un paciente particular responderá o no a una terapia que inhibe la señalización de receptor androgénico, y de pacientes de CMTN en particular, sería una herramienta valiosa en la planificación del tratamiento de pacientes.

Compendio de la invención

- 55 En una realización, se proporciona un método de evaluación de un tratamiento para cáncer de mama triple negativo

cuyo tratamiento comprende el uso de un inhibidor de receptor androgénico, comprendiendo el método ensayar una muestra biológica obtenida a partir de un sujeto para determinar si la muestra biológica obtenida a partir del sujeto se clasifica como subtipo de tipo basal u otro subtipo mediante:

(a) la detección de la expresión del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1.

5 (b) la determinación de la puntuación del clasificador centroide basal de la muestra a partir de la expresión del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1;

(c) la determinación de la puntuación del clasificador centroide luminal A de la muestra a partir de la expresión del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1; y

10 (d) el cálculo de la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado a partir de la puntuación del clasificador centroide basal y la puntuación del clasificador centroide luminal A según la siguiente ecuación:

$$\text{puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado} = -0,25 \times \text{puntuación del clasificador centroide basal} + 0,27 \times \text{puntuación del clasificador centroide luminal A}$$

15 en el que si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,3, el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico es más probable que sea eficaz en el sujeto que si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es menor o igual a -0,3; y en el que la muestra biológica se selecciona del grupo consistente en una célula, tejido y fluido corporal y en el que la muestra biológica comprende tejido o células de mama.

20 Se divulga en la presente memoria un método de cribado de la probabilidad de eficacia de un tratamiento para cáncer de mama triple negativo que comprende un inhibidor de receptor androgénico en un sujeto necesitado de tal tratamiento. El método comprende:

ensayar una muestra biológica obtenida a partir del sujeto para determinar si la muestra biológica se clasifica como subtipo de tipo basal u otro subtipo; y

25 en el que si la muestra biológica se clasifica como distinto de un subtipo de tipo basal, el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico es más probable que sea eficaz que si la muestra se clasificara como subtipo de tipo basal.

Se divulga en la presente memoria un método de clasificación de una muestra biológica a partir de un sujeto como indicador de la probabilidad de eficacia de un tratamiento del paciente por cáncer de mama triple negativo, comprendiendo dicho tratamiento un inhibidor de receptor androgénico, comprendiendo el método:

30 ensayar una muestra biológica obtenida a partir del sujeto para determinar si la muestra biológica se clasifica como subtipo de tipo basal u otro subtipo; y

en el que la muestra biológica clasificada como distinta de subtipo de tipo basal indica que el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico es más probable que sea eficaz que si la muestra se clasificara como subtipo de tipo basal.

35 En ciertas realizaciones de los métodos de cribado y clasificación (colectivamente, "los métodos anteriormente mencionados"), se efectúa el ensayo de la muestra biológica para determinar si la muestra biológica se clasifica como subtipo de tipo basal u otro subtipo mediante la detección de la expresión del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1.

En ciertas realizaciones de los métodos anteriormente mencionados, se determina la puntuación del clasificador centroide basal de la muestra a partir de la expresión del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1.

40 Según la presente divulgación, si la puntuación del clasificador centroide basal es menor o igual a 0,9, se determina que el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico es probablemente más eficaz en el tratamiento del sujeto que si la puntuación del clasificador centroide basal es mayor de 0,9. Según la presente divulgación, si la puntuación del clasificador centroide basal es menor o igual a 0,6, se determina que el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico es probablemente más eficaz en el tratamiento del sujeto que si la puntuación del clasificador centroide basal es mayor de 0,6. Según la presente divulgación, si la puntuación del clasificador centroide basal está en el intervalo de 0,2 a 0,8, el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico es probable que sea eficaz en el tratamiento del sujeto. En otra realización, si la puntuación del clasificador centroide basal está en el intervalo de 0,4 a 0,7, el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico es probable que sea eficaz en el tratamiento del sujeto.

50 En ciertas realizaciones de los métodos anteriormente mencionados, se determinan la puntuación del clasificador centroide basal y la puntuación del clasificador centroide luminal A de la muestra a partir de la expresión del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1. El método comprende calcular una puntuación del clasificador basal

y luminal A ponderado a partir de la puntuación del clasificador centroide basal y la puntuación del clasificador centroide luminal A según la siguiente ecuación:

$$\text{puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado} = -0,25(\text{puntuación del clasificador centroide basal}) + 0,27(\text{puntuación del clasificador centroide luminal A})$$

5 en la que si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,3, el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico es más probable que sea eficaz en el sujeto que si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es menor o igual a -0,3. En otra realización, si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,2, el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico es más probable que sea eficaz en el sujeto que si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,25, el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico es más probable que sea eficaz en el sujeto que si la puntuación de clasificador basal y luminal A ponderado es menor o igual a -0,25.

10 Según la presente divulgación, la ecuación para determinar la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado puede tomar la forma:

$$\text{puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado} = -0,2468275(\text{puntuación del clasificador centroide basal}) + 0,2667110(\text{puntuación del clasificador centroide luminal A})$$

15 En ciertas realizaciones de los métodos anteriormente mencionados, el cáncer de mama se caracteriza por la presencia de células tumorales positivas de receptor androgénico.

20 En ciertas realizaciones de los métodos anteriormente mencionados, se selecciona la muestra biológica del grupo consistente en una célula, tejido y fluido corporal. En ciertas realizaciones, el fluido corporal se selecciona del grupo consistente en sangre, linfa, orina, saliva, fluido de lavado ductal y aspirado de pezón. En algunas realizaciones, el tejido se obtiene a partir de una biopsia.

25 En cualquiera de los métodos anteriormente mencionados, puede llevarse a cabo un ensayo para determinar el estado de receptor androgénico de las células de la muestra, concretamente AR positivo frente a AR negativo.

Se divulga en la presente memoria un método de tratamiento de cáncer de mama triple negativo en un sujeto, teniendo dicho sujeto un cáncer de mama que comprende células de cáncer de mama que se han clasificado como distintas del subtipo de tipo basal, comprendiendo dicho método administrar un tratamiento de cáncer de mama al sujeto que comprende un inhibidor de receptor androgénico, tratando así el cáncer de mama triple negativo en el sujeto.

30 Según la presente divulgación del método de tratamiento, las células de cáncer de mama del sujeto se caracterizan por una puntuación del clasificador centroide basal menor o igual a 0,9, determinada a partir de la expresión de dichas células del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1. En otra realización del método de tratamiento, las células de cáncer de mama del sujeto se caracterizan por una puntuación del clasificador centroide basal menor o igual a 0,6. En otra realización del método de tratamiento, las células de cáncer de mama del sujeto se caracterizan por una puntuación del clasificador centroide basal en el intervalo de 0,2 a 0,8. En otra realización del método de tratamiento, las células de cáncer de mama del sujeto se caracterizan por una puntuación del clasificador centroide basal en el intervalo de 0,4 a 0,7.

35 Según la presente divulgación del método de tratamiento, las células de cáncer de mama del sujeto se caracterizan por una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,3. En otra realización del método de tratamiento, las células de cáncer de mama del sujeto se caracterizan por una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,2. En otra realización del método de tratamiento, las células de cáncer de mama del sujeto se caracterizan por una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,25.

40 En una realización, se proporciona un inhibidor de receptor androgénico para uso en el tratamiento de un cáncer de mama triple negativo en un sujeto, teniendo dicho sujeto un cáncer de mama que comprende células de cáncer de mama que se han clasificado como distintas del subtipo de tipo basal, y en el que las células de cáncer de mama del sujeto se caracterizan por una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,3 según la fórmula:

$$\text{puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado} = -0,25 \times \text{puntuación del clasificador centroide basal} + 0,27 \times \text{puntuación del clasificador centroide luminal A}$$

45 en la que dicha puntuación del clasificador centroide basal y dicha puntuación del clasificador centroide luminal A se determinan para las células de cáncer de mama del sujeto a partir de la expresión por dichas células del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1.

50 Se divulga en la presente memoria un agente terapéutico para terapia de cáncer de mama triple negativo o tratamiento para uso en un sujeto necesitado de ello, en el que dicho agente es un inhibidor de receptor androgénico, que comprende: (a) ensayar una muestra biológica del sujeto para determinar si la muestra biológica se clasifica como

subtipo de tipo basal u otro subtipo; y (b) administrar dicho agente al sujeto si la muestra biológica se clasifica como distinta de subtipo de tipo basal.

5 Se divulga en la presente memoria un inhibidor de receptor androgénico para uso en el tratamiento de un cáncer de mama triple negativo en un sujeto, en el que se ha ensayado una muestra biológica del sujeto para determinar si la muestra se clasifica como subtipo de tipo basal u otro subtipo.

10 Se divulga en la presente memoria un método de tratamiento de cáncer de mama triple negativo en un sujeto necesitado de dicho tratamiento que comprende: (a) ensayar la muestra biológica para determinar si la muestra biológica se clasifica como subtipo de tipo basal u otro subtipo; y (b) si la muestra biológica se clasifica como distinta de subtipo de tipo basal, administrar un tratamiento de cáncer de mama al sujeto que comprende un inhibidor de receptor androgénico, tratando así el cáncer de mama en el sujeto.

En ciertas realizaciones de los inhibidores de receptor androgénico anteriormente mencionados para uso en tratamiento, se efectúa el ensayo de la muestra biológica para determinar si la muestra biológica se clasifica como subtipo de tipo basal u otro subtipo detectando la expresión de los genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1.

15 Según la presente divulgación de los métodos de tratamiento, tratamientos e inhibidores de receptor androgénico anteriormente mencionados para uso en tratamiento, ensayar la muestra biológica comprende determinar la puntuación del clasificador centroide basal de la muestra a partir de la expresión del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1, en los que se administra el tratamiento de cáncer de mama si la puntuación del clasificador centroide basal es menor o igual a 0,9. En una realización, se administra el tratamiento de cáncer de mama si la puntuación del clasificador centroide basal es menor o igual a 0,6. En una realización, se administra el tratamiento de cáncer de mama si la puntuación del clasificador centroide basal está en el intervalo de 0,2 a 0,8. En otra realización, se administra el tratamiento de cáncer de mama si la puntuación del clasificador centroide basal está en el intervalo de 0,4 a 0,7.

25 En ciertas realizaciones de los inhibidores de receptor androgénico anteriormente mencionados para uso en tratamiento, ensayar la muestra biológica comprende determinar la puntuación del clasificador centroide basal y la puntuación del clasificador centroide luminal A de la muestra a partir de la expresión del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1, y calcular la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado, en las que se administra el tratamiento de cáncer de mama al sujeto si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,3. En una realización, se administra el tratamiento de cáncer de mama si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,2. En otra realización, se administra el tratamiento de cáncer de mama si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,25.

En ciertas realizaciones de los inhibidores de receptor androgénico para uso en tratamiento, el cáncer de mama del sujeto se caracteriza adicionalmente por la presencia de células tumorales positivas de receptor androgénico.

35 En realizaciones de los inhibidores de receptor androgénico mencionados anteriormente para uso en tratamiento, se selecciona el inhibidor de receptor androgénico del grupo consistente en enzalutamida, bicalutamida, flutamida, nilutamida, ARN509, ketoconazol, acetato de abiraterona, VN/124-1 (TOK-001), orteronel (TAK-700), finasterida, galeterona, acetato de ciproterona, andarina y combinaciones de los mismos. La lista de inhibidores de receptor androgénico es ejemplar y no se pretende que sea limitante.

40 En ciertas realizaciones, el inhibidor de receptor androgénico es enzalutamida. En una de tales realizaciones, la enzalutamida se administra por vía oral una vez al día a una dosis de 160 mg. En algunas realizaciones, se administra enzalutamida como una sola cápsula que comprende 160 mg de enzalutamida. En otras realizaciones, se administra enzalutamida como 4 cápsulas, comprendiendo cada cápsula 40 mg de enzalutamida.

45 En realizaciones de los inhibidores de receptor androgénico mencionados anteriormente para uso en tratamiento, el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico comprende adicionalmente uno o más de otros agentes anticancerosos que no son un inhibidor de receptor androgénico. Tales otros agentes anticancerosos que no son inhibidores de receptor androgénico pueden seleccionarse del grupo consistente en ciclofosfamida, fluorouracilo, 5-fluorouracilo, metotrexato, tiotepa, carboplatino, cisplatino, taxanos, paclitaxel, paclitaxel unido a proteína, docetaxel, vinorelbina, tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, fulvestrant, gemcitabina, irinotecán, ixabepilona, temozolmida, topotecán, vincristina, vinblastina, eribulina, mutamicina, capecitabina, anastrozol, exemestano, letrozol, leuprolida, abaréliz, buserelina, goserelina, acetato de megestrol, risedronato, pamidronato, ibandronato, alendronato, denosumab, zoledronato, trastuzumab, Tykerb o bevacizumab, y combinaciones de los mismos. La lista de otros agentes anticancerosos es ejemplar y no se pretende que sea limitante.

En una realización, el agente anticanceroso no inhibidor de AR es paclitaxel. Se divulga también en la presente memoria que el inhibidor de AR es enzalutamida y el agente anticanceroso no inhibidor de AR es paclitaxel.

55 Según la presente divulgación, el método de tratamiento comprende una etapa de ensayo del sujeto para determinar si el sujeto tiene un cáncer de mama que comprende células de cáncer de mama que sean distintas del subtipo de tipo basal.

Según la presente divulgación, el método de tratamiento comprende una etapa de ensayo del sujeto para determinar la puntuación del clasificador centroide basal de células de cáncer de mama del sujeto.

Según la presente divulgación, el método de tratamiento comprende una etapa de ensayo del sujeto para determinar la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de células de cáncer de mama del sujeto.

5 En algunas realizaciones de los inhibidores de receptor androgénico anteriormente mencionados para uso en tratamiento, el sujeto ha recibido 0 o 1 rondas de tratamiento anterior con un agente anticanceroso distinto de un inhibidor de receptor androgénico para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo.

10 Según la presente divulgación de los métodos de cribado, métodos de clasificación, métodos de tratamiento, tratamientos e inhibidores de receptor androgénico anteriormente mencionados para uso en tratamiento, la muestra biológica puede seleccionarse del grupo consistente en una célula, tejido y fluido corporal. En ciertas realizaciones, el fluido corporal se selecciona del grupo consistente en sangre, linfa, orina, saliva, fluido de lavado ductal y aspirado de pezón. En algunas realizaciones, el tejido se obtiene a partir de una biopsia.

15 Según la presente divulgación de los métodos de cribado, métodos de clasificación, métodos de tratamiento, tratamientos e inhibidores de receptor androgénico anteriormente mencionados para uso en tratamiento, puede llevarse a cabo un ensayo para determinar el estado de receptor androgénico de las células de la muestra, concretamente AR-positivo frente a AR-negativo.

20 Como se prevé en la presente invención con respecto a las composiciones divulgadas de materiales y métodos, en un aspecto las realizaciones de la invención comprenden los componentes y/o etapas divulgados en la presente memoria. En otro aspecto, las realizaciones de la invención consisten esencialmente en los componentes y/o etapas divulgados en la presente memoria. En aún otro aspecto, las realizaciones de la invención consisten en los componentes y/o etapas divulgados en la presente memoria.

Definiciones

25 Los artículos “un” y “una” se usan en la presente memoria para hacer referencia a uno o más de uno (concretamente al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

“Aproximadamente” se entenderá por especialistas en la materia y variará en cierta medida dependiendo del contexto en que se use. Como se usa en la presente memoria, “aproximadamente” pretende englobar variaciones de $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$, más preferiblemente $\pm 5\%$, incluso más preferiblemente $\pm 1\%$ y todavía más preferiblemente $\pm 0,1\%$.

30 “Inhibidor de receptor androgénico” significa un compuesto o molécula que inhibe directa o indirectamente la ruta de señalización del receptor androgénico (AR). En una realización, los inhibidores directos del receptor AR incluyen enzalutamida, bicalutamida (Casodex), flutamida, nilutamida, ARN509 y similares. En otra realización, los inhibidores indirectos de AR incluyen inhibidores de Cyp 17 tales como ketoconazol, acetato de abiraterona, VN/124-1 (TOK-001), orteronel (TAK-700) y similares. En otra realización, los inhibidores de AR incluyen finasterida, galeterona, acetato de ciproterona y andarina y similares.

35 Se entiende por “detectar la expresión” determinar la cantidad o presencia de un transcrito de ARN o su producto de expresión de un gen intrínseco.

“Inhibir” u otras formas de inhibición significa obstaculizar o restringir una característica particular. Se entiende que esto es típicamente en relación con algún patrón o valor esperado, en otras palabras, es relativo, pero esto no es siempre necesario para el patrón o valor relativo.

40 Como se usa de principio a fin, se entiende por un “sujeto” un individuo, típicamente un mamífero o ave. Los mamíferos pueden incluir, por ejemplo, animales domesticados (p. ej., gato o perro), ganado (p. ej., ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de laboratorio (p. ej., ratón, conejo, rata, conejillo de Indias etc.) y primates. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

45 “Cáncer de mama triple negativo” o “CMTN” hace referencia a cualquier cáncer de mama que no exprese los genes de receptor estrogénico (ER), receptor de progesterona (PR) y Her2/neu. El término incluye CMTN epiteliales primarios así como CMTN que están implicados con otros tumores. El cáncer puede incluir un carcinoma triple negativo de mama, carcinoma ductal de mama, carcinoma lobular de mama, carcinoma indiferenciado de mama, cistosarcoma filoides de mama, angiosarcoma de mama y linfoma primario de mama. Los CMTN pueden incluir también cualquier etapa de cáncer de mama triple negativo, y pueden incluir neoplasias de mama que tienen heterogeneidad histológica y ultraestructural (p. ej., tipos celulares mixtos).

50 “Un tratamiento de CMTN que comprende inhibidor de receptor androgénico” es un tratamiento de CMTN que incluye la administración de un inhibidor de receptor androgénico. El tratamiento puede incluir otros agentes anticancerosos o quimioterapéuticos.

Un sujeto “necesitado de” tratamiento por CMTN es un sujeto que tiene CMTN o que presenta uno o más síntomas de

CMTN o un sujeto que tiene un riesgo aumentado de desarrollar CMTN respecto a la población en general. Preferiblemente, un sujeto "necesitado de" tratamiento por CMTN es un sujeto que está aquejado de CMTN.

Como se usa en la presente memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" hace referencia a un agente, compuesto, material o composición que contiene un compuesto que es al menos suficiente para producir un efecto terapéutico. Una cantidad eficaz es la cantidad de un agente terapéutico necesaria para prevenir, curar, mejorar, detener o detener parcialmente un síntoma de una enfermedad o trastorno.

"Tratar" o "tratamiento" no significa una cura completa. Significa que se reducen los síntomas de la enfermedad subyacente y/o que se reducen uno o más de las causas o mecanismos celulares, fisiológicos o bioquímicos subyacentes que causan los síntomas. Se entiende que reducido, como se usa en este contexto, significa respecto al estado de la enfermedad, incluyendo el estado molecular de la enfermedad, no solo el estado fisiológico de la enfermedad.

Descripción de las Figuras

La Fig. 1 es un gráfico de los resultados de algunos de los pacientes inscritos en el periodo de precribado o cribado de un ensayo clínico que evalúa enzalutamida en pacientes cuyo CMTN expresaba también AR. "Diagnóstico -" representa pacientes que tienen el subtipo de tipo basal, determinado por la clasificación del subtipo de cáncer de mama génico PAM50. "Diagnóstico +" representa los pacientes con subtipos Her2, LumA, LumB o normal. Se puntuaron los pacientes como "que responde" o "que no responde" a la terapia de enzalutamida según los criterios expuestos en el Ejemplo 1.

Las Fig. 2A y 2B son gráficos de los resultados del mismo ensayo clínico de CMTN en que se correlacionaban las puntuaciones del clasificador de expresión génica del paciente para el subtipo de tipo basal con la respuesta del paciente. Se aplicó un umbral de corte de 0,2 para la puntuación del clasificador centroide basal. "Diagnóstico +" representa pacientes cuyas muestras satisfacían la firma de pronóstico indicada que comprende el umbral de corte indicado. "Diagnóstico -" representa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. Los pacientes se puntuaron como "que responde" o "que no responde" a la terapia de enzalutamida según los criterios expuestos en el Ejemplo 1.

Las Fig. 3A y 3B son gráficos de resultados del mismo ensayo clínico de CMTN en que se correlacionaban las puntuaciones de clasificador de expresión génica para el subtipo de tipo basal con la respuesta del paciente. Se aplicó un umbral de corte de 0,3 para la puntuación del clasificador de centroide basal. "Diagnóstico +" representa pacientes cuyas muestras satisfacían la firma de pronóstico indicada que comprende el umbral de corte indicado. "Diagnóstico -" representa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. Los pacientes se puntuaron como "que responde" o "que no responde" a la terapia de enzalutamida según los criterios expuestos en el Ejemplo 1.

Las Fig. 4A y 4B son gráficos de resultados del mismo ensayo clínico de CMTN en que se correlacionaban las puntuaciones de clasificador de expresión génica para el subtipo de tipo basal con la respuesta del paciente. Se aplicó un umbral de corte de 0,4 para la puntuación del clasificador centroide basal. "Diagnóstico +" representa pacientes cuyas muestras satisfacían la firma de pronóstico indicada que comprende el umbral de corte indicado. "Diagnóstico -" representa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. Los pacientes se puntuaron como "que responde" o "que no responde" a la terapia de enzalutamida según los criterios expuestos en el Ejemplo 1.

Las Fig. 5A y 5B son gráficos de resultados del mismo ensayo clínico de CMTN en que se correlacionaban las puntuaciones de clasificador de expresión génica para el subtipo de tipo basal con la respuesta del paciente. Se aplicó un umbral de corte de 0,5 para la puntuación del clasificador centroide basal. "Diagnóstico +" representa pacientes cuyas muestras satisfacían la firma de pronóstico indicada que comprende el umbral de corte indicado. "Diagnóstico -" representa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. Los pacientes se puntuaron como "que responde" o "que no responde" a la terapia de enzalutamida según los criterios expuestos en el Ejemplo 1.

Las Fig. 6A y 6B son gráficos de resultados del mismo ensayo clínico de CMTN en que se correlacionaban las puntuaciones de clasificador de expresión génica para el subtipo de tipo basal con la respuesta del paciente. Se aplicó un umbral de corte de 0,6 para la puntuación del clasificador centroide basal. "Diagnóstico +" representa pacientes cuyas muestras satisfacían la firma de pronóstico indicada que comprende el umbral de corte indicado. "Diagnóstico -" representa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. Los pacientes se puntuaron como "que responde" o "que no responde" a la terapia de enzalutamida según los criterios expuestos en el Ejemplo 1.

Las Fig. 7A y 7B son gráficos de resultados del mismo ensayo clínico de CMTN en que se correlacionaban las puntuaciones de clasificador de expresión génica para el subtipo de tipo basal con la respuesta del paciente. Se aplicó un umbral de corte de 0,65 para la puntuación del clasificador centroide basal. "Diagnóstico +" representa pacientes cuyas muestras satisfacían la firma de pronóstico indicada que comprende el umbral de corte indicado. "Diagnóstico -" representa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. Los pacientes se puntuaron como "que responde" o "que no responde" a la terapia de enzalutamida según los criterios expuestos en el Ejemplo 1.

Las Fig. 8A y 8B son gráficos de resultados del mismo ensayo clínico de CMTN en que se correlacionaban las puntuaciones de clasificador de expresión génica para el subtipo de tipo basal con la respuesta del paciente. Se aplicó un umbral de corte de 0,7 para la puntuación del clasificador centroide basal. "Diagnóstico +" representa pacientes cuyas muestras satisfacían la firma de pronóstico indicada que comprende el umbral de corte indicado. "Diagnóstico -" representa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. Los pacientes se puntuaron como "que responde" o "que no responde" a la terapia de enzalutamida según los criterios expuestos en el Ejemplo 1.

Las Fig. 9A y 9B son gráficos de resultados del mismo ensayo clínico de CMTN en que se correlacionaban las puntuaciones de clasificador de expresión génica para el subtipo de tipo basal con la respuesta del paciente. Se aplicó un umbral de corte de 0,8 para la puntuación del clasificador centroide basal. "Diagnóstico +" representa pacientes cuyas muestras satisfacían la firma de pronóstico indicada que comprende el umbral de corte indicado. "Diagnóstico -" representa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. Los pacientes se puntuaron como "que responde" o "que no responde" a la terapia de enzalutamida según los criterios expuestos en el Ejemplo 1.

Las Fig. 10A y 10B son gráficos de resultados del mismo ensayo clínico de CMTN en que se correlacionaban las puntuaciones de clasificador de expresión génica para el subtipo de tipo basal con la respuesta del paciente. Se aplicó un umbral de corte de 0,9 para la puntuación del clasificador centroide basal. "Diagnóstico +" representa pacientes cuyas muestras satisfacían la firma de pronóstico indicada que comprende el umbral de corte indicado. "Diagnóstico -" representa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. Los pacientes se puntuaron como "que responde" o "que no responde" a la terapia de enzalutamida según los criterios expuestos en el Ejemplo 1.

La Fig. 11 comprende una representación de la respuesta a enzalutamida de diversos subgrupos de pacientes tratados con enzalutamida en el ensayo clínico. La respuesta se muestra en términos de tasa de beneficio clínico a ≥ 24 semanas (CBR24). Los subgrupos incluyen los pacientes con intención de tratar (ITT); pacientes evaluables; pacientes con tejido de tumor de mama que tenía tinción por AR $\geq 10\%$ (IHQ AR $\geq 10\%$); pacientes cuyo tejido de tumor de mama se clasificaba como subtipo de tipo no basal por el clasificador de subtipos PAM50 (PAM50 no basal); pacientes cuyos tumores se clasificaban como subtipo de tipo basal (PAM50 basal) y muestras de pacientes analizadas aplicando los cortes indicados de $<0,6$, $\geq 0,6$, $<0,7$, $\geq 0,7$, $<0,75$ y $\geq 0,75$ a partir de las puntuaciones del clasificador centroide basal. "DX -" significa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. "DX +" significa pacientes cuyas muestras satisfacían el umbral de corte indicado. Se muestran también en la Fig. 11 los datos para los criterios combinados IHQ AR $\geq 10\%$ y DX+ $<0,6$.

La Fig. 12 es una representación adicional de la respuesta a enzalutamida de diversos subgrupos de pacientes tratados con enzalutamida en el ensayo clínico. La respuesta se muestra en términos de tasa de beneficio clínico a ≥ 24 semanas (CBR24). Los subgrupos incluyen pacientes con intención de tratar (ITT); pacientes evaluables; pacientes con tejido de tumor de mama que tenía tinción por AR $\geq 10\%$ (IHQ AR $\geq 10\%$) y pacientes en que se administra la terapia de enzalutamida como primera terapia (1ª línea) o segunda (2ª línea). Los subgrupos incluyen además un subgrupo de muestras de pacientes analizadas aplicando un corte de $<0,6$ a las puntuaciones del clasificador centroide basal ("DX novedoso+") y un subgrupo que comprende muestras de la terapia de 1ª y 2ª línea, aplicando el corte de $<0,6$ a las puntuaciones del clasificador centroide basal.

La Fig. 13 es una gráfica de Kaplan-Meier que muestra la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) de pacientes tratados con enzalutamida en función del tiempo. Las curvas corresponden a pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de pronóstico novedosa de una puntuación del clasificador centroide basal de $<0,6$ ("DX novedoso Pos") frente a pacientes que no satisfacían la definición ("DX novedoso Neg").

Las Fig. 14A-14D comprenden los resultados de respuestas de pacientes en el ensayo clínico del fármaco enzalutamida para el tratamiento de CMTN. Se llevó a cabo el análisis de expresión génica en muestras de tumor de mama del paciente usando el conjunto génico intrínseco PAM50 de la Tabla 1. Se evaluó para cada muestra la correlación por rangos de Spearman con el centroide de expresión génica de tipo basal y se asignó como la "puntuación del clasificador centroide basal". Se evaluó para cada muestra la correlación por rangos de Spearman con el centroide de expresión génica luminal A y se asignó como la "puntuación del clasificador luminal A". Se determinó la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de las muestras de pacientes a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado} = -0,2468275(\text{puntuación del clasificador centroide basal}) + 0,2667110(\text{puntuación del clasificador centroide luminal A})$$

Se analizaron los datos de respuesta/no respuesta a enzalutamida usando cortes de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de $>-0,2$ (Fig. 14A), $>-0,25$ (Fig. 14B), $>-0,3$ (Fig. 14C) y $>-0,35$ (Fig. 14D). Los datos se exponen en las Figuras 14A-14D. En cada figura, "Diagnóstico +" representa pacientes cuyas muestras satisfacían la firma de pronóstico indicada que comprende el umbral de corte indicado. "Diagnóstico -" representa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. Se puntuaron los pacientes como "que responden" o "que no responden" a la terapia de enzalutamida según los criterios expuestos en el Ejemplo 1.

La Fig. 15 comprende una representación de la respuesta a enzalutamida de diversos subgrupos de pacientes tratados con enzalutamida en el ensayo clínico. Se muestra la respuesta en términos de tasa de beneficio clínico a ≥ 24 semanas (CBR24). Los subgrupos incluyen pacientes con intención de tratar (ITT); pacientes evaluables; pacientes

5 cuyo tejido tumoral de mama se clasificaba como subtipo de tipo no basal por el clasificador de subtipos PAM50 (PAM50 no basal); pacientes cuyos tumores se clasificaban como de subtipo de tipo basal (PAM50 basal) y pacientes cuyas muestras de tejido tumoral de mama se analizaron aplicando los cortes indicados de $>-0,2$, $>-0,25$, $>-0,3$ y $>-0,35$ a la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado. "PR-AR DX -" significa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. "PR-AR DX +" significa pacientes cuyas muestras satisfacían el umbral de corte indicado. Se muestran también los datos de respuesta (aplicando un corte de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de $>-0,25$) para muestras de pacientes en el estudio que reciben terapia de enzalutamida después de haber recibido de 0 a 1 terapias anteriores para tratamiento de CMTN con un fármaco distinto de un inhibidor de receptor androgénico ("y 0-1 terapias anteriores") o después de haber recibido 2 o más terapias anteriores para tratamiento de CMTN con un fármaco distinto de un inhibidor de receptor androgénico ("y ≥ 2 terapias anteriores").

15 La Fig. 16 es una gráfica de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia libre de progresión de pacientes tratados con enzalutamida en función del tiempo hasta 56 semanas. Las curvas corresponden a pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,2$ ("PR-AR DX+: $> -0,2$ ", curva superior) frente a una puntuación del clasificador menor o igual a $-0,2$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,2$ ", curva inferior).

20 La Fig. 17 es una gráfica de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia libre de progresión de pacientes tratados con enzalutamida en función del tiempo hasta 56 semanas. Las curvas corresponden a pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,25$ ("PR-AR DX+: $> -0,25$ ", curva superior) frente a una puntuación del clasificador menor o igual a $-0,25$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,25$ ", curva inferior).

25 La Fig. 18 es una gráfica de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia libre de progresión de pacientes tratados con enzalutamida en función del tiempo hasta 56 semanas. Las curvas corresponden a pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,3$ ("PR-AR DX+: $> -0,3$ ", curva superior) frente a una puntuación del clasificador menor o igual a $-0,30$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,3$ ", curva inferior).

30 La Fig. 19 es una gráfica de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia libre de progresión de pacientes tratados con enzalutamida en función del tiempo hasta 56 semanas. Las curvas corresponden a pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,35$ ("PR-AR DX+: $> -0,35$ ", curva superior) frente a una puntuación del clasificador menor o igual a $-0,35$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,35$ ", curva inferior).

35 La Fig. 20 es una gráfica de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia libre de progresión de pacientes tratados con enzalutamida después de recibir de 0 a 1 terapias anteriores para el tratamiento de CMTN con un fármaco distinto de un inhibidor de receptor androgénico. Las curvas corresponden a pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,25$ ("PR-AR DX+: $> -0,25$ ", curva superior) frente a una puntuación del clasificador menor o igual a $-0,25$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,25$ ", curva inferior).

40 Las Fig. 21A y 21B comprenden gráficos del efecto de la firma de pronóstico novedosa utilizando un corte de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de $>-0,25$ como predicción de respuesta a la terapia con inhibidor de AR en pacientes que reciben 0 o 1 (0-1 líneas anteriores) o 2 o más (2+ líneas anteriores) de terapias anteriores para el tratamiento de CMTN con un fármaco distinto de un inhibidor de receptor androgénico. Los 56 pacientes de la Fig. 21B se identificó que satisfacían la condición de firma de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,25$. Los 62 pacientes de estudio identificados por una puntuación de clasificador menor o igual a $-0,25$ se identifican en la Fig. 21A. Cada barra en las figuras representa un solo paciente. Las barras de paciente marcadas con un triángulo ("activa") son activas en el estudio. Las barras de paciente marcadas con una estrella significan respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP).

50 Las Fig. 22A y 22B comprenden gráficas de Kaplan-Meier que muestran respectivamente la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLPm) y supervivencia general (SGm) de pacientes tratados con enzalutamida en función del tiempo. Las curvas corresponden a pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,25$ ("PR-AR DX+", curvas superiores) frente a una puntuación de clasificador menor o igual a $-0,25$ ("PR-AR DX-", curvas inferiores). Fig. 22A: SLPm= 16,1 semanas para pacientes que satisfacen la condición de firma; SLPm= 8,1 semanas para pacientes que no satisfacen la condición de firma. Fig. 22B: SGm= NAT (no alcanzado todavía) a las 84 semanas para pacientes que satisfacen la condición de firma; SGm= 32,1 semanas para pacientes que no satisfacen la condición de firma.

55 La Fig. 23 es una gráfica de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia libre de progresión de pacientes tratados con enzalutamida después de recibir de 0 a 1 terapias anteriores para tratamiento de CMTN con un fármaco distinto de un inhibidor de receptor androgénico. Las curvas corresponden a pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,25$ ("PR-AR DX+: $> -0,25$ ", curva superior) frente a una puntuación de clasificador menor o igual a $-0,25$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,25$ ", curva inferior). Los

datos representan una continuación del estudio de la Fig. 20, llevado más allá del intervalo de 56 semanas de la Fig. 20 a 64 semanas en la Fig. 23. En la Fig. 23, SLPm= 40,4 semanas para pacientes que satisfacen la condición de firma; SLPm= 8,9 semanas para pacientes que no satisfacen la condición de firma. "NAT" significa "no alcanzado todavía" en la declaración de intervalo de confianza del 95 % (IC) para los datos representados por pacientes que satisfacen la condición de firma en la Fig. 23.

Las Fig. 24A, 24B y 24C muestran la viabilidad de las estirpes celulares de CMTN BT549, MDA-MB-436 y MDA-MB-453, respectivamente, cuando se tratan con las concentraciones indicadas de enzalutamida (Enza), paclitaxel (PTX) o combinaciones de los mismos. Se presentan los valores medios para cada estirpe celular (n= 5).

Las Fig. 25A y 25B muestran el crecimiento de tumores inducido en ratones NOD-SCID trasplantados con células de la estirpe celular de CMTN MDA-MB-453 después de (i) sonda oral (PO) con enzalutamida (Enza) a 3 mg/kg/día (n= 10), (ii) paclitaxel (PTX) a 6 mg/kg QMWF (IP) (n= 7) o (iii) la combinación de (i) y (ii) (n= 10). Se midió el volumen tumoral los días indicados en la Fig. 25A. Los puntos de datos en la Fig. 25A representan el volumen tumoral medio para cada grupo, y las barras de error reflejan el EEM de los datos. Los pesos tumorales de la Fig. 25B se determinaron el día 35.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación proporciona un método de tratar CMTN en sujetos aquejados de CMTN en que las células de cáncer de mama del sujeto aquejado de CMTN se caracterizan por una puntuación derivada de la expresión por esas células de cierto conjunto de genes intrínsecos descritos más particularmente a continuación. La presente divulgación proporciona también un método de valoración de si se recomienda un tratamiento de CMTN que comprende un inhibidor de AR (será probablemente eficaz) para administración como curso de terapia para un paciente aquejado de CMTN. Por tanto, la presente invención proporciona en una realización un método de evaluación de un tratamiento para cáncer de mama triple negativo que comprende el uso de un inhibidor de receptor androgénico, comprendiendo el método ensayar una muestra biológica obtenida a partir de un sujeto para determinar si la muestra biológica obtenida del sujeto se clasifica como subtipo de tipo basal u otro subtipo. Si la muestra biológica se clasifica como distinta de un subtipo de tipo basal, es más probable que sea eficaz el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico que si la muestra se clasificara como subtipo de tipo basal. Por tanto, la presente invención proporciona en una realización un inhibidor de receptor androgénico para uso en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo en un sujeto que tiene un cáncer que comprende células de cáncer de mama que se han clasificado anteriormente como distintas del subtipo de tipo basal.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de CMTN mediante la determinación de si un paciente de CMTN debería recibir un tratamiento que incluye terapia con inhibidor de AR, y administración entonces del tratamiento con inhibidor de AR óptimo al paciente basándose en esta determinación. Aunque los estudios referidos en la presente memoria se realizaron en muestras de pacientes que comprenden tejido tumoral que se tiñe positivamente por inmunohistoquímica (IHQ) por el receptor AR, el alcance de la presente invención no está así limitado al tratamiento y pronóstico de CMTN AR(+).

Los estudios de tumores de mama basados en análisis génico intrínseco han identificado cinco subtipos distintos de carcinomas de mama: Luminal A (LumA), Luminal B (LumB), enriquecido en HER2 (Her-2-E), de tipo basal y de tipo normal (Perou *et al. Nature*, 406(6797): 747-52 (2000); Sorlie *et al. PNAS*, 98(19): 10869-74 (2001)). Puede hacerse referencia al subtipo enriquecido en HER2 en la presente memoria como "HER2", entendiéndose que este último significa también el subtipo enriquecido en HER2. Puede hacerse referencia al subtipo de tipo basal en la presente memoria como "basal", entendiéndose que este último significa también el subtipo de tipo basal. Una muestra o célula de cáncer de mama se "clasifica" por tanto asignando la célula o muestra a un subtipo anteriormente mencionado. Una muestra o célula de cáncer de mama puede considerarse también "clasificada" en términos negativos, concretamente una célula o muestra puede clasificarse como "no basal" o "distinta de basal" tras la determinación de que la célula o muestra es de subtipo LumA, LumB, HER2 o de tipo normal.

Se ha encontrado inesperadamente que la presencia del subtipo de tipo basal es indicativa de la probabilidad de no respuesta clínica en CMTN al tratamiento con un inhibidor de AR. Se ha encontrado que una puntuación del clasificador centroide basal menor o igual a 0,9 es indicativa de probabilidad de respuesta clínica a un inhibidor de AR. Se ha encontrado también inesperadamente que una puntuación ponderada determinada empíricamente basada en el análisis del subtipo de tipo basal y luminal A realizado en muestras biológicas de pacientes de CMTN es indicativa de probabilidad de respuesta clínica al tratamiento con un inhibidor de AR. Por tanto, en una realización, se efectúa por tanto un ensayo en una muestra biológica de un paciente que padece CMTN para determinar el subtipo de cáncer de mama. En otra realización, se efectúa un ensayo en una muestra biológica de un paciente que padece CMTN para determinar la puntuación del clasificador centroide basal, o tanto la puntuación del clasificador centroide basal como la puntuación del clasificador luminal A.

El ensayo para determinar si la muestra biológica se clasifica como un subtipo distinto del subtipo de tipo basal puede comprender un ensayo para determinar la presencia de un subtipo de tipo basal; un resultado negativo indica un subtipo no basal. Puede utilizarse con este fin cualquier ensayo capaz de identificar la presencia de un subtipo de tipo basal. Habiéndose revelado que aproximadamente un 70-90 % de los carcinomas triples negativos son carcinomas

de mama de tipo basal (Bertucci *et al.*, *Int. J. Cancer* 2008, 123, 236-240; Wang *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.* 2008, 38, 438-446), el fenotipo triple negativo se ha usado como sustituto de subtipo de tipo basal. Sin embargo, estudios han mostrado que los tumores de mama triple negativos y de tipo basal no son sinónimos. Véase, p. ej., Choo y Nielsen, *Cancers* 2010, 2, 1040-1065. Por tanto, debe tenerse cuidado al seleccionar un ensayo para identificar el subtipo de tipo basal.

Recientemente, se ha anunciado un ensayo para subtipo de tipo basal que se basa en el siguiente perfil, que se ha encontrado que es característico del subtipo de tipo basal: negativo de ER, negativo de HER2 y positivo de citoqueratina 5/6 y/o HER1. Se ha propuesto por tanto un panel de cuatro anticuerpos (ER, HER1, HER2 y citoqueratina 5/6) como perfil inmunohistoquímico para identificar los tumores de tipo basal de mama (Nielsen *et al.*, *Clinical Cancer Research* 2014; 10: 5367-5374).

Se efectúa el análisis de subtipo de tipo basal y luminal A mediante un ensayo de expresión génica que utiliza la expresión de genes intrínsecos como genes clasificadores para la clasificación de cáncer de mama. Los genes intrínsecos, como se describe en Perou *et al.* (2000) *Nature* 406: 747-752, se seleccionan estadísticamente por tener una baja variación de expresión entre duplicados de muestra biológica del mismo individuo y una alta variación de expresión entre muestras de diferentes individuos. La presente invención utiliza el ensayo de expresión génica PAM50 (Parker *et al. J Clin Oncol.*, 27(8): 1160-7 (2009) y la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2011/0145176). El ensayo de expresión génica PAM50 puede usarse para identificar subtipos intrínsecos de cáncer de mama (luminal A, luminal B, enriquecido en HER2, de tipo basal y de tipo normal) a partir de muestras biológicas estándares, tales como tejido tumoral embebido en parafina fijado con formalina. El clasificador de expresión génica PAM50 es un método de predicción basado en centroide supervisado para clasificar cánceres de mama en uno de los cinco subtipos moleculares anteriormente citados usando una firma génica de 50 genes.

Como se describe en Parker *et al.* y en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2011/0145176, así como en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2013/0004482, el método de ensayo de expresión génica PAM50 utiliza un algoritmo supervisado para clasificar las muestras de sujetos según el subtipo intrínseco de cáncer de mama. Este algoritmo, al que se hace referencia como "modelo de clasificación PAM50" o "clasificador PAM50" está basado en el perfil de expresión génica de un subconjunto definido de 50 genes intrínsecos que se ha identificado que clasifican los subtipos intrínsecos de cáncer de mama. Se proporciona el subconjunto de genes, junto con cebadores específicos para su detección, en la Tabla 1 de la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2013/0004482 y reproducida a continuación como Tabla 1 de esta divulgación. Se exponen secuencias seleccionadas de los mismos 50 genes intrínsecos en la Tabla 2 siguiente.

Se efectúa la detección y estimación de la expresión del conjunto de 50 genes que predicen el subtipo de la Tabla 1 mediante cualquier medio adecuado.

El clasificador de expresión génica PAM50 funciona usando un algoritmo de predicción supervisado desarrollado basándose en los perfiles de muestras prototípicas seleccionadas objetivamente para "entrenamiento" del algoritmo. Se seleccionan las muestras y se subtipan usando un conjunto génico intrínseco ampliado según los métodos divulgados en la publicación de patente de EE. UU. n.º 2009/0299640. Después de estratificar las muestras de entrenamiento según el subtipo, se usa un algoritmo de predicción basado en centroide para construir centroides para cada subtipo molecular basándose en el perfil de expresión del conjunto génico intrínseco descrito en la Tabla 1. El centroide es la expresión génica media para cada gen en cada subtipo (o "clase") dividida entre la desviación estándar dentro de la clase para ese gen. La clasificación del centroide más cercano toma el perfil de expresión génica de una nueva muestra y lo compara con cada uno de estos centroides de clase. Se realiza la predicción de subtipo calculando la correlación por rangos de Spearman de cada caso de prueba con los cinco centroides de los subtipos de PAM50, y asignando una muestra a un subtipo basándose en el centroide más cercano.

Según la presente divulgación, que no implica necesariamente asignar la muestra del paciente a un subtipo de PAM50, se determina la correlación por rangos de Spearman con el centroide de expresión génica de tipo basal. Se asigna la correlación por rangos de Spearman entre la muestra y el centroide de tipo basal como la "puntuación del clasificador centroide basal". Se determina la correlación por rangos de Spearman con el centroide génico de luminal A. Se asigna la correlación por rangos de Spearman entre la muestra y el centroide luminal A como la "puntuación del clasificador centroide luminal A". Son conocidos por los especialistas en la materia métodos para utilizar la firma basada en PAM50 para proporcionar una puntuación del clasificador centroide basal y una puntuación del clasificador centroide luminal A. Véanse, por ejemplo, la publicación de patente de EE. UU. n.º 2009/0299640; Parker *et al.*, *J Clin. Oncol.*, 27(8): 1160-7 (2009) y la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2011/0145176. Véase también, por ejemplo, Prat *et al.*, *British Journal of Cancer*, (2014) 111, 1532-1541.

Se ha encontrado, como se demuestra por el ensayo clínico de pacientes de CMTN tratados con el inhibidor de AR enzalutamida, que una puntuación del clasificador centroide basal menor o igual a 0,9 es indicativa de probabilidad de respuesta clínica a un inhibidor de AR. En algunas realizaciones, se usan puntuaciones del clasificador centroide basal menores o iguales a 0,9, de 0,2 a 0,8, de 0,4 a 0,7 para predecir la probabilidad de respuesta clínica a un inhibidor de AR. En una realización, se usa una puntuación del clasificador centroide basal menor o igual a 0,6 para predecir la probabilidad de respuesta clínica a un inhibidor de AR.

Se ha encontrado también que la puntuación del clasificador centroide basal y la puntuación del clasificador centroide luminal A, cuando se combinan sujetas a ciertos factores de ponderación definidos empíricamente, proporciona una puntuación ("puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado") que puede usarse para predecir adicionalmente la sensibilidad a la terapia de inhibidor de receptor androgénico en un paciente de CMTN individual. Se determina la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado} = -0,25(\text{puntuación del clasificador centroide basal}) + 0,27(\text{puntuación del clasificador centroide luminal A})$$

En algunas realizaciones, la ecuación para determinar la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado toma la forma de:

$$\text{puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado} = -0,2468275(\text{puntuación del clasificador centroide basal}) + 0,2667110(\text{puntuación del clasificador centroide luminal A})$$

Como se demuestra por el ensayo clínico de pacientes de CMTN tratados con el inhibidor de AR enzalutamida, si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,3, el paciente se identifica como probablemente sensible a terapia con inhibidor de AR. Como alternativa, si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,2, el paciente puede identificarse también como probablemente sensible a terapia con inhibidor de AR. Se obtiene una precisión aumentada seleccionando -0,25 como corte para predecir la sensibilidad a terapia con inhibidor de AR. Por tanto, en una realización preferida, si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,25, el paciente se identifica como probablemente sensible a terapia con inhibidor de AR. Si el paciente de CMTN se identifica mediante la determinación de la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado como probablemente sensible a terapia con inhibidor de AR para CMTN, puede administrarse entonces una terapia de inhibidor de AR apropiada para tratar la afección de CMTN en el paciente.

Se ilustra la utilidad de la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado para predecir la respuesta del paciente a terapia con inhibidor de AR en las Fig. 14A-14D y en la Fig. 15. Las figuras comprenden una representación de la respuesta a enzalutamida de diversos subgrupos de pacientes de CMTN tratados con enzalutamida en el ensayo clínico. La sensibilidad del paciente a terapia de enzalutamida se correlacionaba con la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado, aplicando una serie de cortes de $>-0,2$ (Fig. 14A), $>-0,25$ (Fig. 14B), $>-0,3$ (Fig. 14C) y $>-0,35$ (Fig. 14D) a la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado. "Diagnóstico -" en las Fig. 14A-D y "PR-AR DX -" en la Fig. 15 significan pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte de la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado indicado. "Diagnóstico +" en las Fig. 14A-14D y "PR-AR DX +" en la Fig. 15 significan pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. Como resulta evidente por la consideración de los datos, una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,25 proporcionaba el máximo nivel de precisión en la predicción de la sensibilidad del paciente de CMTN a terapia de enzalutamida, con los criterios de mayor de -0,2 o mayor de -0,3 proporcionando también resultados aceptables.

Se ilustra adicionalmente la correlación entre la respuesta del paciente y la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado en la gráfica de Kaplan-Meier de las Fig. 16-19, que muestran la supervivencia libre de progresión de pacientes de CMTN tratados con enzalutamida en función del tiempo hasta 56 semanas. Las curvas en la Fig. 16 corresponden a pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,2 ("PR-AR DX+: $> -0,2$ ", curva superior) frente a una puntuación de clasificador menor o igual a -0,2 ("PR-AR DX-: $\leq -0,2$ ", curva inferior). Las Fig. 17, 18 y 19 son similares a la Fig. 16, donde se imponían las condiciones de firma de mayor de -0,25 (Fig. 17), mayor de -0,3 (Fig. 18) y mayor de -0,35 (Fig. 19). Puede apreciarse que la magnitud de la separación vertical entre las curvas respectivas en cada gráfica individual es una medida de la precisión de la correlación entre la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado y la supervivencia libre de progresión. Con esta base, puede apreciarse adicionalmente por una comparación de las Fig. 16-19 que aplicar el criterio de una puntuación del clasificador basal y luminal A mayor de -0,25 (Fig. 17) proporciona la máxima precisión en la correlación de la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado con la sensibilidad del paciente de CMTN a terapia de enzalutamida, con los criterios de mayor de -0,2 (Fig. 16) o mayor de -0,3 (Fig. 18) proporcionando también resultados aceptables.

Se encontró también que la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado novedoso como predicción de la sensibilidad a terapia de inhibidor de AR para CMTN consigue incluso mayor precisión en pacientes que no han recibido terapia anterior por CMTN o que han recibido no más de una ronda de terapia anterior de CMTN. Como puede apreciarse por una comparación de la Fig. 20 y la Fig. 17, imponer el criterio de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,25 en el grupo de pacientes de 0 a 1 terapias previas (Fig. 20) frente al grupo mayor de todos los pacientes de ensayo (Fig. 17) daba como resultado una precisión aumentada en la identificación de pacientes sensibles a terapia de enzalutamida, como se evidencia por la mayor separación vertical entre las curvas en la Fig. 20, frente a la separación vertical de las curvas en la Fig. 17. Se observa adicionalmente la tendencia en la Fig. 23, en que se muestra el tiempo de supervivencia libre de progresión en los sujetos de estudio de la Fig. 20 más allá de las 56 semanas de la Fig. 20, hasta 64 semanas en la Fig. 23.

Este resultado se ilustra también en las Fig. 21A y 21B, que muestran la extensión del tiempo de tratamiento sin progresión de la enfermedad (supervivencia libre de progresión) para 56 pacientes que se identificó que satisfacían la

condición de firma de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,25 (Fig. 21B) frente a 62 pacientes identificados por una puntuación del clasificador menor o igual a -0,25 (Fig. 21A). Cada barra representa un paciente. Los pacientes recibieron 0 o 1 terapia de CMTN antes del tratamiento de enzalutamida (0-1 líneas anteriores) con un fármaco distinto de un inhibidor de receptor androgénico, o 2 o más terapias anteriores (2+ terapias anteriores) con un fármaco distinto de un inhibidor de receptor androgénico. Las barras de paciente marcadas con un triángulo ("activa") están activas en el estudio. Las barras de paciente marcadas con una estrella significan respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP). El mejor tiempo de tratamiento sin progresión de la enfermedad es evidente en pacientes que responden que recibieron una o ninguna líneas de terapia anteriores (Fig. 21B).

Se ilustra adicionalmente la correlación entre la respuesta del paciente y la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado en las gráficas de Kaplan-Meier de las Fig. 22A y 22B, que comparan los criterios de valoración de la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLPm) (Fig. 22A) y la mediana de la supervivencia global (SGm) (Fig. 22B) de pacientes de estudio. Las curvas de las Fig. 22A y 22B corresponden a pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,25 ("PR-AR DX+", curvas superiores) frente a una puntuación del clasificador menor o igual a -0,25 ("PR-AR DX-", curvas inferiores). Los resultados muestran por tanto que la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,25 se correlaciona con la supervivencia global, además de con la supervivencia libre de progresión. Los pacientes que no satisfacen la condición de firma de pronóstico se caracterizaron por una mediana de la supervivencia libre de progresión de 8,1 semanas y una mediana de la supervivencia global de 32,1 semanas. En contraposición, los pacientes que satisfacen la condición de firma de pronóstico se caracterizaron por una mediana de la supervivencia libre de progresión de 16,1 semanas y una mediana de la supervivencia global no alcanzada todavía (SGm NAT) a las 84 semanas.

Detección de la expresión génica

Como primera etapa en la determinación de la puntuación del clasificador centroide basal o de la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de un paciente de CMTN, se lleva a cabo la detección de expresión génica de los genes del conjunto génico intrínseco de la Tabla 1 en muestras de pacientes mediante cualquier método para determinar la cantidad o presencia de un transcrito de ARN o su producto de expresión de un gen intrínseco. Se describen tales métodos en las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2009/0299640 y 2013/0004482. Incluyen, por ejemplo, medios, métodos basados en análisis de hibridación de polinucleótidos, métodos basados en la secuenciación de polinucleótidos, métodos de inmunohistoquímica y métodos basados en proteómica. Los métodos detectan en general productos de expresión (p. ej., ARNm) de los genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1.

Puede utilizarse la secuenciación de ARN como método para ensayar la expresión génica en una realización. El ensayo para expresión génica del conjunto génico intrínseco puede efectuarse también mediante otras tecnologías usadas para evaluar la expresión/cuantificación génica incluyendo, pero sin limitación, PCR instantánea, micromatrices, expresión génica microfluídica y secuenciación génica orientada. Tales métodos incluyen, por ejemplo, análisis de hibridación de polinucleótidos, métodos basados en la secuenciación de polinucleótidos, métodos de inmunohistoquímica y métodos basados en proteómica. Pueden usarse métodos basados en PCR, tales como PCR de transcripción inversa (RT-PCR) (Weis *et al.*, *TIG* 8: 263-64, 1992) y métodos basados en matrices tales como micromatrices (Schena *et al.*, *Science* 270: 467-70, 1995).

Los métodos generales para extracción de ARN son bien conocidos en la materia y se divulgan en libros de texto estándares de biología molecular, incluyendo Ausubel *et al.*, ed., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Nueva York 1987-1999. Se divulgan métodos para la extracción de ARN de tejidos embebidos en parafina, por ejemplo, en Rupp y Locker, *Lab Invest.* 56: A67, (1987) y De Andres *et al.*, *Biotechniques* 18: 42-44, (1995). El ARN aislado puede usarse en ensayos de hibridación o amplificación que incluyen, pero sin limitación, análisis de PCR y matrices de sondas. La determinación del nivel de producto de expresión génica intrínseca en una muestra puede implicar también amplificación de ácido nucleico, por ejemplo por RT-PCR (patente de EE. UU. n.º 4.683.202), reacción en cadena de ligasa, replicación de secuencia autosostenida, amplificación transcripcional, replicación de círculo rodante y otros métodos que utilizan el método de amplificación de ácido nucleico seguido de la detección de las moléculas amplificadas usando técnicas bien conocidas por los especialistas en la materia.

Las micromatrices pueden usarse para la elaboración de perfiles de expresión. Cada matriz incluye un patrón reproducible de sondas de captura enlazadas con un soporte sólido. Se hibrida ARN o ADN marcado con sondas complementarias en la matriz y se detectan entonces por barrido láser. Se determinan las intensidades de hibridación para cada sonda en la matriz y se convierten en un valor cuantitativo que representa los niveles de expresión génica relativa. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.º 6.040.138, 5.800.992 y 6.020.135, 6.033.860 y 6.344.316. Las matrices de oligonucleótidos de alta densidad son particularmente útiles para determinar el perfil de expresión génica para un gran número de ARN en una muestra.

El ARN total para análisis del conjunto génico intrínseco puede aislarse a partir de una muestra biológica, tal como un tumor. Si la fuente de ARN es un tumor primario, puede extraerse ARN (p. ej., ARNm), por ejemplo, a partir de muestras de tejido congeladas o embebidas en parafina archivadas y fijadas (p. ej., fijadas con formalina) (p. ej., muestras de tejido con aguja gruesa guiadas por patólogo).

Análisis génico y procesamiento de datos

Los datos de expresión génica de muestras de pacientes del conjunto génico intrínseco pueden preprocesarse mediante técnicas conocidas para conseguir alineamiento de datos de secuencia, normalización de datos y centrado medio de datos, por ejemplo. Los métodos de normalización incluyen, por ejemplo, (i) normalización global que usa todos los genes en la matriz; (ii) normalización de genes constitutivos que usa genes constitutivos/invariantes expresados constantemente y (iii) normalización de los controles internos que usa una cantidad conocida de genes de control exógenos añadidos durante la hibridación (Quackenbush *Nat. Genet.* 32 (Supl.), 496-501 (2002)). Las estimaciones del recuento génico pueden normalizarse también a un cuartil fijado, tal como un cuartil superior fijado. Las estimaciones de expresión génica normalizada resultantes pueden ajustarse entonces de tal modo que la mediana del valor de expresión de cada gen sea equivalente a la mediana de un subconjunto conocido, tal como un subconjunto génico de pacientes de CMTN.

Los datos de expresión de muestras de pacientes para procesamiento por el clasificador PAM50 pueden preprocesarse primero mediante técnicas de alineamiento y centrado de datos. Los datos de secuencia de ARN se alinean primero con la secuencia genómica humana (*Homo sapiens*) hg 19 (<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway?db=hg19>) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000001405.25/) usando, por ejemplo, MapSplice (*Nucleic Acids Res.* Oct. de 2010; 38(18): e178. doi: 10.1093/nar/gkq622). Los recuentos del nivel génico y de isoformas pueden estimarse, por ejemplo, usando sec. de ARN por esperanza-maximización (RSEM) (<http://deweylab.biostat.wisc.edu/rsem/>). Las estimaciones del recuento génico se normalizan a un cuartil superior fijado. Las estimaciones de expresión génica normalizada resultantes pueden ajustarse entonces de tal modo que la mediana del valor de expresión de cada gen sea equivalente a la mediana del subconjunto triple negativo de los datos de sec. de ARN TCGA reseñados en "Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumors", The Cancer Genome Atlas Network, *Nature* 490, 61-70 (4 de octubre de 2012) (<http://www.nature.com/nature/journal/v490/n7418/full/nature11412.html>).

Después del preprocesamiento, se procesan los datos de expresión de muestras de pacientes de la matriz génica PAM50 según las técnicas conocidas para procesamiento de datos del conjunto génico intrínseco. Se describen con detalle las instrucciones completas para el procesamiento de datos de expresión génica de muestras de pacientes a partir del conjunto génico intrínseco PAM50 en al menos los siguientes documentos, y no se detallarán en la presente memoria excepto a modo de compendio: Parker et al. *J Clin Oncol.*, 27(8): 1160-7 (2009); publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2011/0145176 y publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2013/0004482. (La publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2013/0004482 describe la aplicación del clasificador PAM50 para cribar la posible sensibilidad de sujetos de cáncer de mama a terapia de antraciclina basándose, entre otros, en la clasificación del tumor del paciente en el subtipo HER2 por el clasificador PAM50). Se determina la correlación por rangos de Spearman con el centroide de expresión génica de tipo basal. Se asigna la correlación por rangos de Spearman entre la muestra y el centroide de tipo basal como la puntuación del clasificador centroide basal. Se determina la correlación por rangos de Spearman con el centroide de expresión génica de luminal A. Se asigna la correlación por rangos de Spearman entre la muestra y el centroide luminal A como la puntuación del clasificador centroide luminal A. Se insertan entonces la puntuación del clasificador centroide basal y la puntuación del clasificador centroide luminal A así determinadas en la ecuación

$$\text{puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado} = -0,25(\text{puntuación del clasificador centroide basal}) + 0,27(\text{puntuación del clasificador centroide luminal A})$$

para proporcionar la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado para la muestra de paciente.

Muestras

Las muestras para análisis de la clasificación de subtipo intrínseco pueden comprender una muestra biológica que comprende una célula o tejido canceroso, tal como una muestra de tejido de mama o una muestra de tejido de tumor de mama primario. En algunas realizaciones, la muestra biológica comprende tejido o células de mama. Se entiende por "muestra biológica" cualquier muestreo de células, tejidos o fluidos corporales en que pueda detectarse la expresión de un gen intrínseco. Los ejemplos de tales muestras biológicas incluyen, pero sin limitación, biopsias y frotis. Los fluidos corporales útiles en la presente divulgación incluyen sangre, linfa, orina, saliva, aspirados de pezón, fluido de lavado ductal, fluidos ginecológicos o cualquier otra secreción corporal o derivado de la misma. La sangre puede incluir sangre completa, plasma, suero o cualquier derivado de sangre. En algunas realizaciones, la muestra biológica incluye células de mama, y puede comprender particularmente tejido de mama de una biopsia, tal como una muestra de tejido de tumor de mama. Las muestras biológicas pueden obtenerse a partir de un sujeto mediante una variedad de técnicas que incluyen, por ejemplo, raspando o frotando una zona, usando una aguja para aspirar células o fluidos corporales o retirando una muestra de tejido (concretamente, biopsia). Los métodos para recoger diversas muestras biológicas son bien conocidos en la materia. En algunas realizaciones, se obtiene una muestra de tejido de mama, por ejemplo, por biopsia de aspiración de aguja fina, biopsia de aguja gruesa o biopsia excisional. En otra realización, se obtiene fluido por lavado ductal. Se inserta un catéter fino en la abertura natural del conducto mamario. Se infunde entonces una solución salina a través del catéter para aclarar el conducto, lo que libera células del revestimiento del conducto. Se extrae la solución que contiene las células liberadas a través del catéter y se biopsia. Pueden aplicarse soluciones fijantes y de tinción a las células o tejidos para conservar el espécimen y para facilitar el

examen. En una realización, la muestra biológica es una muestra de tejido de mama embebida en parafina fijada con formalina, particularmente una muestra de tumor de mama primario. En diversas realizaciones, se obtiene la muestra de tejido de una muestra de tejido con aguja gruesa guiada por patólogo.

Agentes terapéuticos

5 Los inhibidores de receptor androgénico inhiben directa o indirectamente la ruta de señalización del receptor androgénico (AR). En una realización, los inhibidores directos del receptor AR incluyen enzalutamida, bicalutamida (Casodex), flutamida, nilutamida, ARN509 y similares. En otra realización, los inhibidores indirectos de AR incluyen inhibidores de Cyp 17 tales como ketoconazol, acetato de abiraterona, VN/124-1 (TOK-001), orteronel (TAK-700) y similares. En otra realización, los inhibidores de AR incluyen finasterida, galeterona, acetato de ciproterona y andarina, y similares. El inhibidor de receptor androgénico puede dar como resultado la inhibición completa o parcial de la actividad biológica del receptor androgénico.

15 En una realización preferida, el inhibidor de AR es enzalutamida (Xtandi®), que tiene el nombre sistemático (IUPAC) 4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-4-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida, que se une directamente al receptor androgénico (AR) y tiene tres sitios de actividad. Inhibe la unión de andrógenos al AR, inhibe la translocación nuclear del AR e inhibe la unión a ADN mediada por AR.

20 En ciertas realizaciones, el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico comprende adicionalmente uno o más de otros agentes anticancerosos que no son inhibidores de receptor androgénico. Tales agentes anticancerosos no inhibidores de AR que pueden administrarse también a pacientes junto con terapia inhibidora de AR incluyen, por ejemplo, ciclofosfamida, fluorouracilo (o 5-fluorouracilo o 5-FU), metotrexato, tiotepa, carboplatino, cisplatino, taxanos, paclitaxel, paclitaxel unido a proteína, docetaxel, vinorelbina, tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, fulvestrant, gemcitabina, irinotecán, ixabepilona, temozolmida, topotecán, vincristina, vinblastina, eribulina, mutamicina, capecitabina, anastrozol, exemestano, letrozol, leuprolida, abarélíx, busserelina, goserelina, acetato de megestrol, risedronato, pamidronato, ibandronato, alendronato, denosumab, zoledronato, trastuzumab, Tykerb o bevacizumab, o combinaciones de los mismos.

25 En una realización, el agente anticanceroso no inhibidor de AR es paclitaxel. En una realización, el inhibidor de AR es enzalutamida y el agente anticanceroso no inhibidor de AR es paclitaxel. Como se describe de aquí en adelante, se ha encontrado que la combinación de enzalutamida y paclitaxel da como resultado una citotoxicidad potenciada en células tumorales que son positivas del marcador de pronóstico consistente en una puntuación del clasificador basal luminal A ponderado mayor de -0,25.

30 Se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más inhibidores de AR al sujeto según la presente invención para tratar CMTN utilizando regímenes de dosificación y tratamiento que se emplean típicamente cuando se administran inhibidores de AR en el tratamiento del cáncer. El inhibidor de AR puede administrarse en los tratamientos de cáncer de mama descritos en la presente memoria mediante las rutas por las que se administran típicamente tales agentes. Es un régimen representativo de uno de tales inhibidores de AR, enzalutamida, de 160 mg/día por vía oral una vez al día. La forma de dosificación puede comprender, por ejemplo, una cápsula. La dosis diaria puede administrarse, por ejemplo, en forma de una cápsula que comprende 160 mg de enzalutamida. En otra realización, se administran cuatro cápsulas, comprendiendo cada una 40 mg de enzalutamida. Pueden utilizarse dosis menores o mayores. Los agentes no inhibidores de AR se administran según dosificaciones y regímenes de tratamiento bien conocidos para tales agentes, como se usan en el tratamiento de cáncer de mama.

40 Tabla 1 – Lista de genes intrínsecos de PAM50

Gen	N.º de acceso a GenBank	Cebador directo	SEQ ID NO:	Cebador inverso	SEQ ID NO:
ACTR3B	NM_020445	AAAGATTCCTG GGACCTGA	1	TGGGGCAGTTCT GTATTACTTC	51
	NM_001040135				
ANLN	NM_018685	ACAGCCACTTTC AGAAGCAAG	2	CGATGGTTTTGT ACAAGATTTCTC	52

ES 2 748 005 T3

Gen	N.º de acceso a GenBank	Cebador directo	SEQ ID NO:	Cebador inverso	SEQ ID NO:
BAG1	NM_004323	CTGGAAGAGTT GAATAAAGAGC	3	GCAAATCCTTGG GCAGA	53
BCL2	NM_000633	TACCTGAACCG GCACCTG	4	GCCGTACAGTTC CACAAAGG	54
BIRC5	NM_001012271	GCACAAAGCCA TTCTAAGTC	5	GACGCTTCCTAT CACTCTATTC	55
BKVRA	BX647539	GCTGGCTGAGC AGAAAG	6	TTCCTCCATCAA GAGTTCAACA	56
CCNB1	NM_031966	CTTTCGCCTGAG CCTATTT	7	GGGCACATCCAG ATGTTT	57
CCNE1	BC035498	GGCCAAAATCG ACAGGAC	8	GGGTCTGCACAG ACTGCAT	58
CDC20	BG256659	CTGTCTGAGTGC CGTGGAT	9	TCCTTGTAATGG GGAGACCA	59
CDC6	NM_001254	GTAATCACCTT CTGAGCCT	10	ACTTGGGATATG TGAATAAGACC	60
CDCA1	NM_031423	GGAGGCGGAAG AAACCAG	11	GGGAAAGACA AAGTTTCCA	61
CDH3	BC041846	GACAAGGAGAA TCAAAAGATCA GC	12	ACTGTCTGGGTC CATGGCTA	62
CENPF	NM_016343	GTGGCAGCAGA TCACAA	13	GGATTTTCGTGGT GGGTTC	63

ES 2 748 005 T3

Gen	N.º de acceso a GenBank	Cebador directo	SEQ ID NO:	Cebador inverso	SEQ ID NO:
CEP55	AB091343	CCTCACGAATT GCTGAACTT	14	CCACAGTCTGTG ATAAACGG	64
CXXC5	BC006428	CATGAAATAGT GCATAGTTTGCC	15	CCATCAACATTC TCTTTATGAACG	65
EGFR	NM_005228	ACACAGAATCT ATACCCACCAG AGT	16	ATCAACTCCCAA ACGGTCAC	66
ERBB2	NM_001005862	GCTGGCTCTCAC ACTGATAG	17	GCCCTTACACAT CGGAGAAC	67
ESR1	NM_001122742	GCAGGGAGAGG AGTTTGT	18	GACTTCAGGGTG CTGGAC	68
EXO1	NM_130398	CCCATCCATGTG AGGAAGTATAA	19	TGTGAAGCCAGC AATATGTATC	69
FGFR4	AB209631	CTTCTTGGACCT TGGCG	20	TATTGGGAGGCA GGAGGTTTA	70
FOXA1	NM_004496	GCTACTACGCA GACACG	21	CTGAGTTCATGT TGCTGACC	71
FOXC1	NM_001453	GATGTTCGAGT CACAGAGG	22	GACAGCTACTAT TCCCGTT	72
GPR160	AJ249248	TTCGGCTGGAA GGAACC	23	TATGTGAGTAAG CTCGGAGAC	73
GRB7	NM_005310	CGTGGCAGATG TGAACGA	24	AGTGGGCATCCC GTAGA	74

ES 2 748 005 T3

Gen	N.º de acceso a GenBank	Cebador directo	SEQ ID NO:	Cebador inverso	SEQ ID NO:
HSPC150 (UBE2T)	NM_014176	GGAGATCCGTC AACTCCAAA	25	AGTGGACATGCG AGTGGAG	75
KIF2C	NM_006845	TGGGTCGTGTC AGGAAAC	26	CACCGCTGGAAA CTGAAC	76
KNTC2	NM_006101	CGCAGTCATCC AGAGATGTG	27	CGTGCACATCCA TGACCTT	77
KRT14	BC042437	ACTCAGTACAA GAAAGAACCG	28	GAGGAGATGACC TTGCC	78
KRT17	AK095281	GTTGGACCAGT CAACATCTCTG	29	GCCATAGCCACT GCCACT	79
KRT5	M21389	TGTGGCTCATTA GGCAAC	30	CTTCGACTGGAC TCTGT	80
MAPT	NM_001123066	GACTCCAAGCG CGAAAAC	31	CAGACATGTTGG TATTGCACATT	81
MDM2	M92424	CCAACAAAATA TTCATGGTTCTT G	32	AGGCGATCCTGG GAAATTAT	82
MELK	NM_014791	CCAGTAGCATT GTCCGAG	33	CCCATTTGTCTG TCTTCAC	83
MIA	BG765502	GTCTCTGGTAAT GCACACT	34	CTGATGGTTGAG GCTGTT	84
MK167	NM_002417	GTGGAATGCCT GCTGACC	35	CGCACTCCAGCA CCTAGAC	85

ES 2 748 005 T3

Gen	N.º de acceso a GenBank	Cebador directo	SEQ ID NO:	Cebador inverso	SEQ ID NO:
MLPH	NM_024101	AGGGGTGCCCT CTGAGAT	36	TCACAGGGTCAA ACTTCCAGT	86
MMP11	NM_005940	CGAGATCGCCA AGATGTT	37	GATGGTAGAGTT CCAGTGATT	87
MYBL2	BX647151	AGGCGAACACA CAACGTC	38	TCTGGTCACGCA GGCAA	88
MYC	NM_002467	AGCCTCGAACA ATTGAAGA	39	ACACAGATGATG GAGATGTC	89
NAT1	BC013732	ATCGACTGTGT AAACA ACTAGA GAAGA	40	AGTAGCTACATC TCCAGGTTCTCT G	90
ORC6L	NM_014321	TTTAAGAGGGC AATGGAAGG	41	CGGATTTTATCA ACGATGCAG	91
PGR	NM_000926	TGCCGCAGAAC TCACTTG	42	CATTTGCCGTCC TTCATCG	92
PHGDH	AK093306	CCTCAGATGAT GCCTATCCA	43	GCAGGTCAAAAC TCTCAAAG	93
PTTG1	BE904476	CAGCAAGCGAT GGCATAGT	44	AGCGGGCTTCTG TAATCTGA	94
RRM2	AK123010	AATGCCACCGA AGCCTC	45	GCCTCAGATTC AACTCGT	95

ES 2 748 005 T3

Gen	N.º de acceso a GenBank	Cebador directo	SEQ ID NO:	Cebador inverso	SEQ ID NO:
SFRP1	BC036503	TCGAACTGAAG GCTATTTACGA G	46	CTGCTGAGAATC AAAGTGGGA	96
SLC39A6	NM_012319	GTCGAAGCCGC AATTAGG	47	GGAACAAACTGC TCTGCCA	97
TMEM45B	AK098106	CAAACGTGTGT TCTGGAAGG	48	ACAGCTCTTTAG CATTTGTGGA	98
TYMS	BQ056428	TGCCCTGTATGA TGTCAGGA	49	GGGACTATCAAT GTTGGGTTCTC	99
UBE2C	BC032677	GTGAGGGGTGT CAGCTCAGT	50	CACACAGTTCAC TGCTCCACA	100

Tabla 2 – Secuencias de genes intrínsecos de PAM50

Gen	N.º de acceso a Genbank	SEQ ID NO:	Gen	N.º de acceso a Genbank	SEQ ID NO:
ACTR3B	NM_020445	101	KIF2C	NM_006845	127
	NM_001040135	102			
ANLN	NM_018685	103	KNTC2	NM_006101	128
BAG1	NM_004323	104	KRT14	BC042437	129
BCL2	NM_000633	105	KRT17	AK095281	130
BIRC5	NM_001012271	106	KRT5	M21389	131
BKVRA	BX647539	107	MAPT	NM_001123066	132
CCNB1	NM_031966	108	MDM2	M92424	133
CCNE1	BC035498	109	MELK	NM_014791	134
CDC20	BG256659	110	MIA	BG765502	135
CDC6	NM_001254	111	MK167	NM_002417	136

Gen	N.º de acceso a Genbank	SEQ ID NO:	Gen	N.º de acceso a Genbank	SEQ ID NO:
CDCA1	NM_031423	112	MLPH	NM_024101	137
CDH3	BC041846	113	MMP11	NM_005940	138
CENPF	NM_016343	114	MYBL2	BX647151	139
CEP55	AB091343	115	MYC	NM_002467	140
CXXC5	BC006428	116	NAT1	BC013732	141
EGFR	NM_005228	117	ORC6L	NM_014321	142
ERBB2	NM_001005862	118	PGR	NM_000926	143
ESR1	NM_001122742	119	PHGDH	AK093306	144
EXO1	NM_130398	120	PTTG1	BE904476	145
FGFR4	AB209631	121	RRM2	AK123010	146
FOXA1	NM_004496	122	SFRP1	BC036503	147
FOXC1	NM_001453	123	SLC39A6	NM_012319	148
GPR160	AJ249248	124	TMEM45B	AK098106	149
GRB7	NM_005310	125	TYMS	BQ056428	150
HSPC150 (UBE2T)	NM_014176	126	UBE2C	BC032677	151

La práctica de la invención se ilustra por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Protocolo de estudio clínico

Se realizó un ensayo clínico para determinar el beneficio clínico del tratamiento de enzalutamida en pacientes cuyos tumores son positivos de receptor androgénico (AR+) y triples negativos. En este estudio, AR+ se define como cualquier tinción de AR nuclear por inmunohistoquímica (IHQ) y CMTN se define como < 1 % de tinción por IHQ para receptor estrogénico (ER) y receptor de progesterona (PgR), 0 o 1+ por IHQ para receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), o negativo de amplificación de HER2 por hibridación *in situ* (ISH) para enfermedad IHQ 2+. Se llevó a cabo la tinción de AR por IHQ con dos anticuerpos diferentes, cada uno de los cuales se optimizaron individualmente en tejido de cáncer de mama. Se administró enzalutamida (160 mg/día) como cuatro cápsulas de gelatina blanda de 40 mg por vía oral una vez al día con o sin alimento. Los pacientes recibían enzalutamida hasta documentar la progresión de la enfermedad según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos versión 1.1 (RECIST 1.1), a menos que el tratamiento se suspendiera debido a otras razones especificadas en el protocolo de ensayo. Los periodos de estudio incluían precribado (los pacientes podían firmar el consentimiento para remitir un tejido a ensayo para expresión de AR en cualquier momento del transcurso de su enfermedad); cribado (28 días antes de la primera dosis del fármaco de ensayo); tratamiento (día 1 hasta suspensión); seguimiento de seguridad (aproximadamente 30 días después de la última dosis del fármaco de estudio o antes de la iniciación de un nuevo tratamiento antitumoral, lo que ocurra primero); y seguimiento a largo plazo (valoración de terapias de cáncer de mama posteriores y estado de supervivencia cada 3 a 6 meses después de la suspensión del tratamiento). Se determinó la respuesta objetiva- respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) por los investigadores según los RECIST 1.1.

El ensayo era un estudio de Simon de 2 etapas donde se requería un beneficio mínimo en una población de pacientes predefinida antes de ampliar el estudio a un tamaño mayor. En la etapa 1, se inscribieron 42 pacientes en el estudio

para obtener los 26 pacientes evaluables predefinidos. Se observó en la etapa 1 el beneficio clínico requerido para proseguir a la etapa 2 y se inscribieron 76 pacientes adicionales para un total de 118 pacientes globales. Se excluyeron los pacientes que recibían tratamiento anterior con un inhibidor de la señalización del receptor androgénico que tenían metástasis en el sistema nervioso central (SNC); no había límite al número de terapias anteriores, y los pacientes con enfermedad mensurable en el paciente o enfermedad mensurable no solo en hueso eran elegibles. Se definió la tasa de beneficio clínico a las 16 semanas (CBR16) como la proporción de pacientes evaluables con mejor respuesta de remisión completa (RC), respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE) \geq 16 semanas (CBR16). Se valoró también la tasa de beneficio clínico a \geq 24 semanas (CBR16).

En la etapa 1, se inscribieron 42 pacientes para conseguir 26 pacientes evaluables (n= 26). Los pacientes evaluables eran aquellos que tenían tanto tinción de AR en \geq 10 % del tumor como al menos 1 valoración tumoral posbasal. Se definió la población con intención de tratar (ITT) (n= 42 en la etapa 1) como todos los pacientes inscritos que tenían CMTN AR+ valorado de forma centralizada y recibían al menos 1 dosis de fármaco de estudio. 26 (62 %) de los 42 pacientes de ITT eran evaluables, mientras que 16 de 42 eran no evaluables. De los 16 que no satisfacían los criterios de evaluables, 10 tenían una expresión de AR por debajo de 10 %; 6 tenían una expresión de AR \geq 10 % pero no tenían una valoración posbasal (se descubrió que 2 tenían metástasis del SNC poco después de la entrada en el estudio y se retiraron del tratamiento antes de tener una valoración tumoral posbasal). Más de un 50 % de los pacientes recibieron enzalutamida como su primera o segunda línea de terapia, mientras que $>$ 30 % tenían \geq 3 regímenes anteriores antes de recibir enzalutamida.

Análisis de la expresión génica intrínseca

Se obtuvieron tumores de mama humanos de pacientes de CMTN a partir del estudio clínico anteriormente mencionado de enzalutamida, un antagonista de AR. Se tiñó el tejido de cáncer de mama de paciente por expresión de AR. Se graduó la tinción de paciente por un patólogo tanto por intensidad de tinción (3+, 2+ y 1+) como por porcentaje de células tumorales teñidas como se da en el procedimiento operativo estándar. Se evaluó la tinción de AR tanto en núcleo como en citoplasma.

Los datos de sec. de ARN utilizados en este estudio se preprocesaron como sigue. Se alinearon los datos de sec. de ARN con la secuencia del genoma humano (Homo sapiens) hg19 del Human Genome Browser - hg19 Assembly creado por el Genome Bioinformatics Group de UC Santa Cruz (<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway?db=hg19>) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000001405.25/) usando MapSplice (Nucleic Acids Res. 2010 Oct; 38(18): e178. doi: 10.1093/nar/gkq622). Se estimaron los recuentos de nivel génico y de isoformas usando sec. de ARN por esperanza-maximización (RSEM) (<http://deweylab.biostat.wisc.edu/rsem/>). Se normalizaron las estimaciones de recuento génico a un cuartil superior fijado. Se ajustaron las estimaciones de expresión génica normalizada resultante de tal modo que la mediana del valor de expresión de cada gen fuera equivalente a la mediana del subconjunto triple negativo de los datos de sec. de ARN de CMTN reseñados en "Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumors", The Cancer Genome Atlas Network, *Nature* 490, 61-70 (4 de octubre de 2012) (<http://www.nature.com/nature/journal/v490/n7418/full/nature11412.html>).

Se efectuó la clasificación de subtipo intrínseco en los grupos LumA, LumB, Basal, HER2 y Normal usando el modelo de clasificación PAM50 como se describe en Parker et al. *J Clin Oncol.*, 27(8): 1160-7 (2009). Se llevó a cabo la clasificación de subtipo intrínseco en datos genómicos obtenidos de secuenciación de ARN de ARN obtenido a partir de tejido embebido en parafina fijado con formalina recogido de tumores de mama de sujetos. Se preprocesaron los datos como se indica anteriormente. Se efectuó la clasificación de subtipo en un conjunto de "entrenamiento y prueba" y un conjunto adicional de "validación". El conjunto de entrenamiento y prueba consistía en 122 muestras de pacientes de las que 42 pacientes eran de la población precibada pero no inscrita en el estudio y 80 muestras de pacientes eran de la población inscrita en el estudio clínico. El conjunto de validación consistía en 55 muestras de pacientes que tenían 15 pacientes de la población precibada no inscritos en el estudio y 40 muestras de la población inscrita.

Se analizaron los datos según métodos conocidos para analizar datos del conjunto génico intrínseco PAM50, como se describe por Parker *et al.*, *supra*. Esencialmente, se llevó a cabo la detección y estimación de la expresión del conjunto de 50 genes de predicción de subtipo de la Tabla 1 a partir de muestras tumorales de pacientes. Se analizó el perfil de expresión del conjunto de 50 genes de predicción de subtipo por el método descrito que proporciona clasificaciones de subtipo de tipo Basal, HER2, LumA, LumB y Normal. Se calculó la correlación por rangos de Spearman para cada muestra y el centroide de PAM50. Se usaron estos valores como estimaciones continuas de distancia a o similitud de una muestra con cada centroide. Se asignó el subtipo de cada muestra como el centroide más cercano (mayor correlación positiva). Se usaron las medidas subyacentes de correlación con cada subtipo para clasificar una muestra como uno de 4 subtipos tumorales (de tipo basal, HER2, LumA y LumB) o de tipo normal.

Adicionalmente, se evaluó la correlación por rangos de Spearman con el centroide de expresión génica de tipo basal. Se asignó la correlación por rangos de Spearman entre la muestra y el centroide de tipo basal como la "puntuación del clasificador centroide basal". Se evaluó la correlación por rangos de Spearman con el centroide de expresión génica luminal A. Se asignó la correlación por rangos de Spearman entre la muestra y el centroide luminal A como la "puntuación del clasificador luminal A".

En la población de pacientes inscritos (intención de tratamiento (ITT)), el subtipo de tipo basal se correlacionaba generalmente con falta de respuesta a terapia de enzalutamida, mientras que la existencia de uno de los otros subtipos se correlacionaba generalmente con respuesta a terapia de enzalutamida. Véase la Fig. 1, en la que "Diagnóstico -" representa los pacientes de subtipo de tipo basal y "Diagnóstico +" representa los pacientes con subtipos Her2, LumA, LumB o normal. Por tanto, un resultado del clasificador de expresión génica PAM50 que indica un tipo de tumor de tipo basal es un marcador para predecir la sensibilidad a terapia de enzalutamida en CMTN.

Ejemplo 2

Se analizaron adicionalmente los resultados del estudio clínico del Ejemplo 1 utilizando las puntuaciones del clasificador centroide basal de paciente. Se evaluaron los datos de respuesta terapéutica imponiendo una serie de umbrales de corte a la puntuación del clasificador centroide basal. Se analizaron los datos de respuesta/no respuesta a enzalutamida usando cortes de puntuación del clasificador centroide basal de 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,65, 0,7, 0,8 y 0,9. Se representan los datos en las Figuras 2A/B a 10A/B. En cada figura, "Diagnóstico +" representa pacientes cuyas muestras satisfacían la firma de pronóstico indicada que comprende el umbral de corte indicado, "Diagnóstico -" representa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado.

Fig.	2A/B	3A/B	4A/B	5A/B	6A/B	7A/B	8A/B	9A/B	10A/B
Puntuación del clasificador centroide basal	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,65	0,7	0,8	0,9

Como se muestra en las Figuras 2A/B-10A/B, una puntuación del clasificador centroide basal diana de 0,6 o menos para definir pacientes Dx+ y Dx- se correlacionaba mejor con respuesta a terapia de enzalutamida, mientras que definir Dx+ y Dx- basándose en puntuaciones de 0,2 a 0,9 enriquecía el valor predictivo algo menos. Por tanto, definir la población que respondía y que no respondía por una puntuación de corte del centroide basal que está en el intervalo de 0,2-0,9 es una base adicional para predecir la sensibilidad a terapia de enzalutamida en CMTN, siendo una realización preferida una puntuación del clasificador centroide basal de la muestra de 0,6 o menos para un marcador para predecir la sensibilidad. Como se muestra en la Figura 6A, definir Dx+ y Dx- de acuerdo con una puntuación del clasificador centroide basal relativa de 0,6 daba como resultado una predicción que procuraba una gran población diagnóstico +, con la mayoría que respondía en la población diagnóstico + y los que no respondían nada en la población diagnóstico -.

Ejemplo 3

Se analizan adicionalmente y se resumen en la Fig. 11 los resultados del estudio clínico del Ejemplo 1, que muestran la respuesta de diversos subgrupos de pacientes a terapia de enzalutamida en términos de tasa de beneficio clínico a ≥ 24 semanas (CBR24). Los subgrupos incluyen todos los pacientes con intención de tratar (ITT); pacientes evaluables; pacientes con tejido de tumor de mama que tenía tinción de AR $\geq 10\%$ (IHQ AR $\geq 10\%$); pacientes cuyo tejido de tumor de mama se clasificaba como subtipo de tipo no basal por el clasificador de subtipos PAM50 (PAM50 no basal); pacientes cuyos tumores se clasificaban como subtipo de tipo basal (PAM50 basal) y muestras de pacientes analizadas aplicando los cortes indicados de $<0,6$, $\geq 0,6$, $<0,7$, $\geq 0,7$, $<0,75$, $\geq 0,75$ a la puntuación del clasificador centroide basal. "DX -" significa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. "DX +" significa pacientes cuyas muestras satisfacían el umbral de corte indicado. Se muestran también en la Fig. 11 los datos para las muestras que satisfacen los criterios combinados IHQ AR $\geq 10\%$ y DX+ $<0,6$, es decir, la muestra satisfacía los criterios de (i) tinción por AR de más de un 10% y (ii) una puntuación del clasificador centroide basal de expresión génica de PAM50 de 0,6 o menos.

Ejemplo 4

Se analizan adicionalmente y se resumen en la Fig. 12 los resultados del estudio clínico del Ejemplo 1, que muestran la respuesta de diversos subgrupos de pacientes a terapia de enzalutamida en términos de tasa de beneficio clínico a ≥ 24 semanas (CBR24). Los subgrupos incluyen todos los pacientes con intención de tratar (ITT); pacientes evaluables; pacientes con tejido de tumor de mama que tiene tinción por AR $\geq 10\%$ (IHQ AR $\geq 10\%$) y pacientes en que la terapia de enzalutamida es la única (1ª línea) o segunda (2ª línea) terapia. Los subgrupos incluyen adicionalmente el subgrupo de muestras de pacientes analizadas aplicando un corte de puntuación del clasificador centroide basal $<0,6$ ("DX novedoso+"), y un subgrupo que comprende muestras de terapia de 1ª y 2ª línea, aplicando el corte de $<0,6$. Una CBR de un 42% usando la puntuación del clasificador centroide basal de $<0,6$ (y de 60% cuando se usa en un grupo que comprende tanto pacientes de 1ª como de 2ª línea) supera los referentes típicos para predecir sensibilidad a terapia en CMTN y está a la par de la capacidad predictiva de modelos usados para predecir la respuesta a terapia de agentes hormonales en cáncer de mama ER+/PgR+.

Ejemplo 5

Se ilustra adicionalmente en la Fig. 13 el efecto de la firma de pronóstico novedosa que utiliza una puntuación del clasificador centroide basal de $<0,6$ como predicción de la respuesta a la terapia de inhibidor de AR con respecto al tiempo de supervivencia libre de progresión hasta 56 semanas. Los resultados demuestran una supervivencia libre de

progresión prolongada en pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de pronóstico novedosa de una puntuación de clasificador centroide basal de $<0,6$ ("DX novedoso Pos") frente a pacientes que tienen una puntuación de distancia $\geq 0,6$ ("DX novedoso Neg").

Ejemplo 6

5 Se analizaron adicionalmente los resultados del estudio clínico del Ejemplo 1 utilizando las puntuaciones del clasificador centroide basal y el clasificador luminal A del paciente. Se analizaron las puntuaciones de clasificador y los datos de respuesta. Como resultado del análisis, se ideó empíricamente una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado que predecía la sensibilidad a terapia de inhibidor de receptor androgénico en el ensayo clínico. Se determinó la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de muestras de pacientes a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado} = -0,2468275(\text{puntuación del clasificador centroide}) + 0,2667110(\text{puntuación del clasificador centroide basal})$$

15 Se evaluaron entonces los datos de respuesta terapéutica imponiendo una serie de umbrales de corte a la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado. Específicamente, se analizaron los datos de respuesta/no respuesta a enzalutamida usando cortes de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,2$, mayor de $-0,25$, mayor de $-0,3$ y mayor de $-0,35$. Los datos se exponen en las Fig. 14A ($> -0,2$), 14B ($> -0,25$), 14C ($> -0,3$) y 14D ($> -0,35$). En cada figura, "Diagnóstico +" representa pacientes cuyas muestras satisfacían la firma de pronóstico indicada que comprende el umbral de corte indicado. "Diagnóstico -" representa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado.

20 Como se muestra en las Figuras 14A-14D, seleccionar un criterio de clasificador basal y luminal A ponderado mayor de x , con x en el intervalo de $-0,2$ a $-0,3$, se correlacionaba mejor con la respuesta a terapia de enzalutamida, siendo óptimo el criterio de una puntuación mayor de $-0,25$. Por tanto, definir la población que responde y que no responde basándose en una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado que es mayor de $-0,2$, o mayor de $-0,3$, es una base para predecir la sensibilidad a terapia de enzalutamida en CMTN, siendo una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de más de $-0,25$ una realización preferida de un criterio para predecir la sensibilidad.

Ejemplo 7

30 Se analizan adicionalmente y se resumen en la Fig. 15 los resultados del estudio clínico del Ejemplo 1, que muestra la respuesta de diversos subgrupos de pacientes a terapia de enzalutamida en términos de tasa de beneficio clínico a ≥ 24 semanas (CBR24). Los subgrupos incluyen todos los pacientes con intención de tratar (ITT); pacientes evaluables; pacientes cuyas muestras de tejido de tumor de mama se analizaron aplicando los cortes indicados de $> -0,2$, $> -0,25$, $> -0,3$ y $> -0,35$ a la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado. "PR-AR DX -" significa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. "PR-AR DX +" significa pacientes cuyas muestras no satisfacían el umbral de corte indicado. Por tanto, por ejemplo, "PR-AR DX + $> -0,25$ " indica los pacientes cuyas muestras satisfacían el criterio de un clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,25$.

35 También se muestran en la Fig. 15 datos para muestras de pacientes en el estudio que reciben terapia de enzalutamida (i) después de haber recibido 0 o 1 terapias anteriores para tratamiento de CMTN con un fármaco distinto de un inhibidor de receptor androgénico ("y 0-1 terapias anteriores") o (ii) después de haber recibido dos o más terapias anteriores para tratamiento de CMTN con un fármaco distinto de un inhibidor de receptor androgénico ("y ≥ 2 terapias anteriores"). Se aplicó un corte de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de $> -0,25$ a estas muestras de pacientes.

Ejemplo 8

45 Se ilustra adicionalmente en la Fig. 16 el efecto de la firma de pronóstico novedosa que utiliza un corte de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de $> -0,2$ como predicción de respuesta a terapia con inhibidor de AR con respecto al tiempo de supervivencia libre de progresión hasta 56 semanas. Los resultados demuestran una supervivencia libre de progresión prolongada en pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de pronóstico de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,2$ ("PR-AR DX+: $> -0,2$ ", curva superior) frente a una puntuación de clasificador menor o igual a $-0,2$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,2$ ", curva inferior).

Ejemplo 9

50 Se ilustra adicionalmente en la Fig. 17 el efecto de la firma de pronóstico novedosa que utiliza un corte de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de $> -0,25$ como predicción de respuesta a terapia de inhibidor de AR con respecto al tiempo de supervivencia libre de progresión hasta 56 semanas. Los resultados demuestran una supervivencia libre de progresión prolongada en pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de pronóstico de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,25$ ("PR-AR DX+: $> -0,25$ ", curva superior) frente a menor o igual a $-0,25$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,25$ ", curva inferior).

55

Ejemplo 10

Se ilustra adicionalmente en la Fig. 18 el efecto de la firma de pronóstico novedosa que utiliza un corte de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de $>-0,3$ como predicción de respuesta a terapia de inhibidor de AR con respecto al tiempo de supervivencia libre de progresión hasta 56 semanas. Los resultados demuestran una supervivencia libre de progresión prolongada en pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de pronóstico de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,3$ ("PR-AR DX+: $> -0,3$ ", curva superior) frente a menor o igual a $-0,3$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,3$ ", curva inferior).

Ejemplo 11

Se ilustra adicionalmente en la Fig. 19 el efecto de la firma de pronóstico novedosa que utiliza un corte de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de $>-0,35$ como predicción de respuesta a terapia de inhibidor de AR con respecto al tiempo de supervivencia libre de progresión hasta 56 semanas. Los resultados demuestran una supervivencia libre de progresión prolongada en pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de pronóstico de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,35$ ("PR-AR DX+: $> -0,35$ ", curva superior) frente a menor o igual a $-0,35$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,35$ ", curva inferior).

Ejemplo 12

Se ilustra adicionalmente en la Fig. 20 el efecto de la firma de pronóstico novedosa que utiliza un corte de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de $>-0,25$ como indicador de respuesta a terapia de inhibidor de AR con respecto al tiempo de supervivencia libre de progresión hasta 56 semanas en pacientes que reciben de 0 a 1 terapias anteriores para tratamiento de CMTN con un fármaco distinto de un inhibidor de receptor androgénico. Los resultados demuestran una supervivencia libre de progresión prolongada en pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de pronóstico de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,25$ ("PR-AR DX+: $> -0,25$ ", curva superior) frente a menor o igual a $-0,25$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,25$ ", curva inferior). Puede apreciarse por la comparación de las Fig. 17 y 20 que el corte de $-0,25$ era capaz de identificar una duración mayor de la supervivencia libre de progresión que caracterizaba el grupo de 0 a 1 terapias anteriores (Fig. 20) frente a la duración menor de la supervivencia libre de progresión que caracterizaba la población de todos los pacientes de estudio (Fig. 17).

Se ilustra adicionalmente en la Fig. 23 el efecto de la firma de pronóstico novedosa que utiliza un corte de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de $>-0,25$ como predicción de respuesta a terapia de inhibidor de AR en pacientes que reciben de 0 a 1 terapias anteriores para tratamiento de CMTN con un fármaco distinto de un inhibidor de receptor androgénico. La Fig. 23 es similar a la Fig. 20, excepto porque el tiempo de supervivencia libre de progresión en el estudio se determina más allá de las 56 semanas de la Fig. 20 a 64 semanas en la Fig. 23.

Ejemplo 13

Se ilustra adicionalmente en las Fig. 21A y 21B el efecto de la firma de pronóstico novedosa que utiliza un corte de puntuación del clasificador basal y luminal A de $>-0,25$ como predicción de respuesta a terapia de inhibidor de AR con respecto al tiempo de tratamiento sin progresión de pacientes que reciben 0 o 1 (0-1 líneas anteriores), o 2 o más (2+ líneas anteriores) terapias anteriores para tratamiento de CMTN con un fármaco distinto de un inhibidor de receptor androgénico. Los 56 pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,25$ se representan en la Fig. 21B. Los 62 pacientes de estudio identificados por una puntuación de clasificador menor o igual a $-0,25$ se identifican en la Fig. 21A. Cada barra en las figuras representa un solo paciente. El mejor tiempo de tratamiento sin progresión de enfermedad es evidente en pacientes que responden que recibieron 1 o ninguna línea de terapia anteriores (Fig. 21B). Las barras de paciente marcadas con un triángulo ("Activa") son activas en el estudio. Las barras de paciente marcadas con una estrella significan respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP).

Ejemplo 14

Se ilustra adicionalmente en las Fig. 22A y 22B el efecto de la firma de pronóstico novedosa que utiliza un corte de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado $>-0,25$ como predicción de respuesta a terapia de inhibidor de AR con respecto al tiempo de supervivencia libre de progresión hasta 64 semanas (Fig. 22A) y la supervivencia global hasta 84 semanas (Fig. 22B). Los resultados de la Fig. 22A demuestran una supervivencia libre de progresión prolongada en pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de pronóstico de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,25$ ("PR-AR DX+: $> -0,25$ ", curva superior) frente a menor o igual a $-0,25$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,25$ ", curva inferior). Los resultados de la Fig. 22B demuestran una supervivencia global prolongada en pacientes que se identificó que satisfacían la condición de firma de pronóstico de una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de $-0,25$ ("PR-AR DX+: $> -0,25$ ", curva superior) frente a menor o igual a $-0,25$ ("PR-AR DX-: $\leq -0,25$ ", curva inferior). Los pacientes que no satisfacían la condición de firma de pronóstico se caracterizaban por una mediana de la supervivencia libre de progresión de 8,1 semanas y una mediana de la supervivencia global de 32,1 semanas. En contraposición, los pacientes que satisfacían la condición de firma de

pronóstico se caracterizaban por una mediana de la supervivencia libre de progresión de 16,1 semanas y una mediana de la supervivencia global aún no alcanzada a las 84 semanas.

Ejemplo 15

5 Se ha reseñado un ensayo clínico de fase II del antagonista de receptor androgénico bicalutamida. Ayca *et al.*, "Phase II Trial of Bicalutamide in Patients with Androgen Receptor Positive, Hormone Receptor Negative Metastatic Breast Cancer", *Clin Cancer Res* 19: 5505-5512 (1 de octubre de 2013). Se diseñó el ensayo para estudiar el efecto de la bicalutamida en el tratamiento de cáncer de mama metastático que es positivo de AR, negativo de receptor estrogénico (ER) y negativo de receptor de progesterona (PgR).

10 Brevemente, como se describe por Ayca *et al.*, se ensayó AR de forma centralizada en tumores de 452 pacientes con cáncer de mama avanzado negativo de ER/negativo de PgR por inmunohistoquímica (IHQ) (> 10 % de tinción nuclear se consideraba positivo). Véase Ayca *et al.*, pág. 5506 para los criterios de elegibilidad adicionales. Si el sitio primario o metastático era positivo, los pacientes eran elegibles para recibir el antagonista de AR bicalutamida a una dosis de 150 mg al día. Se trataron 28 pacientes en el estudio. Se administraron por vía oral 150 mg de bicalutamida en un programa diario continuo. Se trataron los pacientes hasta progresión de la enfermedad o eventos adversos inaceptables. Se concedieron un máximo de 2 reducciones de dosis por toxicidad de grado ≥ 3 (100 y 50 mg). Se permitió un máximo de 2 semanas para retrasos tratamiento debidos a toxicidad. Dos pacientes que iniciaron la bicalutamida se retiraron del estudio, dejando 26 participantes del estudio con cáncer de mama metastático AR(+) ER/PgR(-). 5 pacientes tenían enfermedad estable >6 meses (número de ciclos completados: 6, 8, 10+, 13, 57+) como su mejor respuesta al tratamiento. No había respuesta completa ni parcial confirmadas, procurando una tasa de beneficio clínico de un 19 % (IC del 95 %, 7 %-39 %) en la población diana (n= 26). En un análisis de intención de tratar, se observó una CBR de 18 % (IC del 95 %, 6 %-37 %). Véase Ayca *et al.*, pág. 5507.

25 Se determinó que 21 de los 26 pacientes de estudio tratados con bicalutamida eran también negativos de HER-2, concretamente 21 pacientes tenían cánceres de mama que eran triples negativos (Her-2(-), ER (-) y PgR(-)). Después del estudio, se sometieron muestras de tumor de paciente de los 21 pacientes de CMTN que recibieron terapia de bicalutamida a clasificación de subtipo intrínseco en los grupos Luminal A, Luminal B, tipo basal, enriquecido en HER2 y tipo normal usando el modelo de clasificación PAM50. Se enumera cada puntuación de subtipo para cada muestra en la Tabla 3. Se expone también en la Tabla 3 la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de cada muestra. Basándose en los resultados obtenidos en el Ejemplo 6 del ensayo clínico del antagonista de receptor AR enzalutamida, una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,25 ("PR-AR DX + > -0,25") indica que es más probable que tales pacientes respondan al tratamiento de bicalutamida que los pacientes con una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado menor o igual a -0,25. 8 pacientes satisfacían este criterio, y se designan en la Tabla 3 por tener un pronóstico probablemente positivo ("POS") en el tratamiento de bicalutamida. Cada una de las 21 muestras de paciente exhibía un nivel de confianza de 1, excepto por la muestra n.º 16, que tenía un nivel de confianza de 0,99.

Tabla 3

N.º	Puntuación basal	Puntuación Her2	Puntuación LumA	Puntuación LumB	Puntuación normal	Puntuación basal/luminal ponderado	Pronóstico
1	0,542569	-0,02857	-0,59846	0,242161	-0,25186	-0,29354	NEG
2	0,405618	-0,17714	-0,11635	-0,30343	0,296423	-0,13115	POS
3	0,509628	0,038367	-0,3915	-0,20711	0,059208	-0,23021	POS
4	0,753469	0,003025	-0,59088	-0,28912	0,055078	-0,34357	NEG
5	0,766146	-0,00543	-0,69729	-0,08581	-0,07851	-0,37508	NEG
6	0,638896	-0,34665	-0,22439	-0,54103	0,447779	-0,21755	POS
7	0,75078	0,112509	-0,7188	-0,01945	-0,11001	-0,37702	NEG
8	0,795342	0,039808	-0,66511	-0,22968	0,052293	-0,37371	NEG

N.º	Puntuación basal	Puntuación Her2	Puntuación LumA	Puntuación LumB	Puntuación normal	Puntuación basal/luminal ponderado A	Pronóstico
9	0,793421	-0,06708	-0,59818	-0,372	0,158127	-0,35538	NEG
10	0,699496	-0,23275	-0,43616	-0,26617	0,192221	-0,28898	NEG
11	0,634478	-0,15333	-0,33906	-0,49273	0,304298	-0,24704	POS
12	0,729556	-0,15188	-0,48984	-0,35529	0,206531	-0,31072	NEG
13	0,721104	0,015222	-0,66387	-0,074	-0,03558	-0,35505	NEG
14	0,747419	-0,26098	-0,42406	-0,40687	0,255414	-0,29758	NEG
15	0,702089	-0,04	-0,53719	-0,25522	0,095414	-0,31657	NEG
16	0,161104	-0,10146	-0,01647	-0,29834	0,383721	-0,04416	POS
17	0,571477	-0,12826	-0,27549	-0,34146	0,260024	-0,21453	POS
18	0,399184	-0,03741	-0,21268	-0,22113	0,090708	-0,15525	POS
19	0,622089	-0,18588	-0,31313	-0,58329	0,431741	-0,23706	POS
20	0,752797	-0,13546	-0,55064	-0,40072	0,161008	-0,33267	NEG
21	0,736567	-0,1346	-0,58339	-0,24216	0,082737	-0,3374	NEG

Ejemplo 16

El siguiente estudio demuestra el efecto antitumoral potenciado de la combinación de enzalutamida más paclitaxel en células positivas del marcador de pronóstico de puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,25.

Se seleccionaron para estudio las estirpes celulares de cáncer de mama triples negativas BT549, MDA-MB-436 y MDA-MB-453. Se descargaron conjuntos de datos de ARN mensajero para las estirpes celulares de la base de datos Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE). Se determinó la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado para cada estirpe celular a partir de los conjuntos de datos descargados. Aplicando una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado $>-0,25$ como marcador de pronóstico para sensibilidad a terapia de inhibidor de AR, se determinó que MDA-MB-453, pero no BT549 ni MDA-MB-436, satisfacía este criterio.

Se mantuvieron las células en medios de crecimiento suplementados con FBS al 10 %. Se efectuaron ensayos de viabilidad en FBS al 10 % y se midió por el reactivo CellTiter-Glo según el protocolo del fabricante (Promega). Para determinar los efectos moleculares de enzalutamida sola o en combinación con paclitaxel sobre la señalización de receptor androgénico, se sembraron células (BT549, MDA-MB-436 o MDA-MB-453) el día 1 en FBS al 10 %. Se trataron las células con enzalutamida o paclitaxel o la combinación en suero tratado con carbón al 2 % y se estimularon con DHT 10 nM durante 4 horas. Se aisló el fraccionamiento celular para las fracciones citosólica y nuclear. Se determinaron los niveles de expresión de proteína usando un método de transferencia Western. Se muestra la CI_{50} para enzalutamida o paclitaxel para cada estirpe celular en la Tabla 4. Se presentan los valores medios para cada estirpe celular ($n=3$). Las células MDA-MB-453 positivas de marcador de pronóstico exhibían mayor sensibilidad a enzalutamida en comparación con las células BT549 y MDA-MB-463 negativas de marcador de pronóstico.

Tabla 4

Estirpe celular	CI_{50} de Enzalutamida (μ M)	CI_{50} de paclitaxel (nM)
BT549	57,0	2,8

MDA-MB-436	73,0	6,7
MDA-MB-453	22,7	20,7

Se midió la viabilidad de las células en presencia de concentraciones de enzalutamida (Enza) y paclitaxel (PTX) en las Fig. 24A-C. Se presentan los valores medios para cada estirpe celular (n= 5). En la estirpe celular MDA-MB-453 positiva de marcador de pronóstico, la combinación de enzalutamida más paclitaxel daba como resultado una citotoxicidad potenciada. Véase la Fig. 24C.

Ejemplo 17

Para generar un modelo de xenoinjerto de ratón, se inyectaron en ratones NOD-SCID hembra de 5 a 6 semanas de edad ortotópicamente en la glándula mamaria $6,0 \times 10^6$ células MDA-MB-453. Se implantaron DHT (10,5 mg en un granulado de liberación de 60 días) o granulados de control en los animales. Cuando el tamaño tumoral alcanzó $\sim 100 \text{ mm}^3$, se trataron los ratones por (i) sonda nasogástrica oral (PO) con enzalutamida ("Enza") a 3 mg/kg/día (n= 10), (ii) paclitaxel ("PTX") a 6 mg/kg de QMWF (IP) (n= 7) o (iii) la combinación de (i) y (ii) (n= 10). Se trató un grupo de control de ratones (n= 8) con vehículo (solución de Methocel al 0,5 %). Se midió el tamaño tumoral por calibre. Se determinaron los pesos tumorales el día 35. Se muestran los resultados en la Fig. 25A (volumen tumoral frente al tiempo) y la Fig. 25B (peso tumoral). Los puntos de datos en la Fig. 25A representan el volumen tumoral medio para cada grupo, y las barras de error reflejan el EEM de los datos. Se usó la prueba t de Student para calcular los valores de p: Fig. 25A: control frente a enzalutamida, 0,007; control frente a paclitaxel, 0,0007; enzalutamida frente a enzalutamida más paclitaxel, 0,074; paclitaxel frente a enzalutamida más paclitaxel, 0,013. Fig. 25B: control frente a enzalutamida, 0,001; control frente a paclitaxel, 0,0001; enzalutamida frente a enzalutamida más paclitaxel, 0,08; paclitaxel frente a enzalutamida más paclitaxel, 0,017. Los datos demuestran que la combinación de enzalutamida más paclitaxel da como resultado un efecto antitumoral potenciado en comparación con cualquier fármaco solo.

Se seleccionaron tumores representativos de cada grupo tratado para efectuar la inmunohistoquímica contra AR, Ki67 o p-AKT. La tinción por inmunohistoquímica para fosforilación de Ki67 o AKT se reducía significativamente en los tumores de enzalutamida más paclitaxel en comparación con el grupo tratado con enzalutamida o paclitaxel solos (datos no mostrados).

Un especialista en la materia apreciará fácilmente que la presente invención está bien adaptada para llevar a cabo los objetos y obtener los fines y ventajas mencionados, así como los inherentes a la misma.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> MEDIVATION PROSTATE THERAPEUTICS, INC.

- 5 <120> Método para predecir la respuesta a agentes terapéuticos de cáncer de mama y método de tratamiento de cáncer de mama
- <130> 212181-0001-00-WO
- 10 <150> US 62/091,195
<151> 12-12-2014
- <150> US 62/142,504
<151> 03-04-2015
- 15 <150> US 62/167,110
<151> 27-05-2015
- <160> 151
- 20 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
<211> 19
<212> ADN
25 <213> Secuencia Artificial
- <220>
<223> Cebador sintentizado químicamente
- 30 <400> 1
aaagattcct gggacctga 19
- <210> 2
<211> 21
35 <212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- <220>
<223> Cebador sintentizado químicamente
- 40 <400> 2
acagccactt tcagaagcaa g 21
- <210> 3
45 <211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- <220>
50 <223> Cebador sintentizado químicamente
- <400> 3
ctggaagagt tgaataaaga gc 22
- 55 <210> 4
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
- 60 <220>
<223> Cebador sintentizado químicamente
- <400> 4
tacctgaacc ggcacctg 18

5 <210> 5
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

10 <400> 5
 gcacaaagcc attctaagtc 20

<210> 6
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

20 <400> 6
 gctggctgag cagaaag 17

<210> 7
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

30 <400> 7
 ctttcgctg agcctatt 19

<210> 8
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

40 <400> 8
 ggccaaaatc gacaggac 18

<210> 9
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

50 <400> 9
 ctgtctgagt gccgtggat 19

<210> 10
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

60 <400> 10
 gtaaatacc ttctgagcct 20

5 <210> 11
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

10 <400> 11
 ggaggcggaa gaaaccag 18

15 <210> 12
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

<400> 12
 gacaaggaga atcaaagat cagc 24

25 <210> 13
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

<400> 13
 gtggcagcag atcaca 17

35 <210> 14
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

45 <400> 14
 cctcacgaat tgctgaact 20

50 <210> 15
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

55 <400> 15
 catgaaatag tgcatagttt gcc 23

60 <210> 16
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

65 <400> 16
 acacagaatc tatacccacc agagt 25

5 <210> 17
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

10 <400> 17
 gctggctctc aactgatag 20

<210> 18
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

20 <400> 18
 gcagggagag gagttgt 18

<210> 19
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

30 <400> 19
 cccatccatg tgaggaagta taa 23

<210> 20
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

40 <400> 20
 ctcttgac cttggcg 17

45 <210> 21
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

55 <400> 21
 gctactacgc agacacg 17

<210> 22
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

65 <400> 22
 gatgttcgag tcacagagg 19

5 <210> 23
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

10 <400> 23
 ttcggctgga aggaacc 17

15 <210> 24
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

<400> 24
 cgtggcagat gtgaacga 18

25 <210> 25
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

<400> 25
 ggagatccgt caactcaaa 20

35 <210> 26
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

45 <400> 26
 tgggtcgtgt caggaaac 18

50 <210> 27
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

55 <400> 27
 cgcagtcatc cagagatgtg 20

60 <210> 28
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

65 <400> 28
 actcagtaca agaaagaacc g 21

5 <210> 29
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 10 <400> 29
 gttggaccag tcaacatctc tg 22

 15 <210> 30
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 20 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 30
 tgtggctcat taggcaac 18

 25 <210> 31
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 30 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 31
 gactccaagc gcgaaaac 18

 35 <210> 32
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 40 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 45 <400> 32
 ccaacaaaat attcatgggt cttg 24

 50 <210> 33
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 55 <400> 33
 ccagtagcat tgtccgag 18

 60 <210> 34
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 65 <400> 34
 gtctctggta atgcacact 19

5 <210> 35
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

10 <400> 35
 gtggaatgcc tgctgacc 18

<210> 36
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

20 <400> 36
 aggggtgccc tctgagat 18

<210> 37
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

30 <400> 37
 cgagatcgcc aagatgtt 18

<210> 38
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

40 <400> 38
 aggccaacac acaacgtc 18

<210> 39
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

50 <400> 39
 agcctcgaac aattgaaga 19

<210> 40
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

60 <400> 40
 atcgactgtg taacaacta gagaaga 27

5 <210> 41
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

10 <400> 41
 ttaagaggg caatggaagg 20

15 <210> 42
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

<400> 42
 tgccgcagaa ctacttg 18

25 <210> 43
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

<400> 43
 cctcagatga tgcctatcca 20

35 <210> 44
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

45 <400> 44
 cagcaagcga tggcatagt 19

50 <210> 45
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

55 <400> 45
 aatgccaccg aagcctc 17

60 <210> 46
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

65 <400> 46
 tcgaactgaa ggctatttac gag 23

5 <210> 47
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

10 <400> 47
 gtcgaagccg caattagg 18

<210> 48
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

20 <400> 48
 caaacgtgtg ttctggaagg 20

<210> 49
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

30 <400> 49
 tgccctgtat gatgcagga 20

<210> 50
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

40 <400> 50
 gtgaggggtg tcagctcagt 20

45 <210> 51
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

55 <400> 51
 tggggcagtt ctgtattact tc 22

<210> 52
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

65 <400> 52
 cgatggtttt gtacaagatt tctc 24

5 <210> 53
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

10 <400> 53
 gcaaatcctt gggcaga 17

15 <210> 54
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

<400> 54
 gccgtacagt tccacaagg 20

25 <210> 55
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

<400> 55
 gacgcttct atcactctat tc 22

35 <210> 56
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

45 <400> 56
 ttctccatc aagagtcaa ca 22

50 <210> 57
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

55 <400> 57
 gggcacatcc agatgttt 18

60 <210> 58
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

65 <400> 58
 gggctctgcac agactgcat 19

5 <210> 59
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 10 <400> 59
 tccttgtaat ggggagacca 20

 15 <210> 60
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 20 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 60
 actgggata tggaataag acc 23

 25 <210> 61
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 30 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 61
 ggggaaagac aaagttcca 20

 35 <210> 62
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 40 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 45 <400> 62
 actgtctggg tccatggcta 20

 50 <210> 63
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 55 <400> 63
 ggatttcgtg gtgggttc 18

 60 <210> 64
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 65 <400> 64
 ccacagtctg tgataaacgg 20

5 <210> 65
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

10 <400> 65
 ccatcaacat tctctttatg aacg 24

<210> 66
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

20 <400> 66
 atcaactccc aaacggtcac 20

<210> 67
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

30 <400> 67
 gcccttacac atcggagaac 20

<210> 68
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

40 <400> 68
 gacttcaggg tgctggac 18

45 <210> 69
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

55 <400> 69
 tgtgaagcca gcaatatgta tc 22

<210> 70
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

65 <400> 70
 tattgggagg caggagttt a 21

<210> 71
 <211> 20
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 10 <400> 71
 ctgagttcat gttgctgacc 20

 <210> 72
 <211> 19
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente
 20
 <400> 72
 gacagctact attcccgtt 19

 <210> 73
 <211> 21
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente
 30
 <400> 73
 tatgtgagta agctcggaga c 21

 <210> 74
 <211> 17
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente
 40
 <400> 74
 agtgggcatc ccgtaga 17
 45
 <210> 75
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50
 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 75
 55 agtggacatg cgagtgag 19

 <210> 76
 <211> 18
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 76
 65 caccgctgga aactgaac 18

5 <210> 77
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 10 <400> 77
 cgtgcacatc catgacct 19

 15 <210> 78
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 20 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 78
 gaggagatga ccttgcc 17

 25 <210> 79
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 30 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 79
 gccatagcca ctgccact 18

 35 <210> 80
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 40 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 45 <400> 80
 ctcgactgg actctgt 17

 50 <210> 81
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 55 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 81
 cagacatggt ggtattgcac att 23

 60 <210> 82
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 65 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 82
 aggcgatcct gggaaattat 20

5 <210> 83
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

10 <400> 83
 cccattgtc tgcctcac 19

15 <210> 84
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

<400> 84
 ctgatgggtg aggctggt 18

25 <210> 85
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

<400> 85
 cgcactccag cacctagac 19

35 <210> 86
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

45 <400> 86
 tcacagggtc aaactccag t 21

50 <210> 87
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

55 <400> 87
 gatgtagag ttccagtgat t 21

60 <210> 88
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

65 <400> 88
 tctggtcacg caggcaaa 18

<210> 89
 <211> 20
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 10 <400> 89
 acacagatga tggagatgc 20

 <210> 90
 <211> 25
 15 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente
 20
 <400> 90
 agtagctaca tctccaggtt ctctg 25

 <210> 91
 <211> 21
 25 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente
 30
 <400> 91
 cggatttat caacgatgca g 21

 35 <210> 92
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 40 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 92
 catttgccgt cctcatcg 19
 45
 <210> 93
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 50
 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 93
 55 gcaggcaaaa actctcaaag 20

 <210> 94
 <211> 20
 <212> ADN
 60 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

 <400> 94
 65 agcgggcttc tgtaatctga 20

5 <210> 95
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

10 <400> 95
 gcctcagatt tcaactcgt 19

15 <210> 96
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

<400> 96
 ctgctgagaa tcaaagtgga a 21

25 <210> 97
 <211> 19
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

<400> 97
 ggaacaaact gctctgcca 19

35 <210> 98
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

45 <400> 98
 acagctcttt agcatttgga ga 22

50 <210> 99
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

55 <400> 99
 gggactatca atgttggtt ctc 23

60 <210> 100
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Cebador sintentizado químicamente

65 <400> 100
 cacacagttc actgctccac a 21

ES 2 748 005 T3

<210> 101
 <211> 2199
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 101
 cagcggcgct gcggcggctc gcgggagacg ctgcgcgcgg ggctagcggg cggcggagcg 60
 gacggcgacg gggcgctctc gggctgccgg cggggccgag cgccgcgcgt cccgagcatg 120
 gcaggctccc tgcctccctg cgtgggtggac tgtggcaccg ggtataccaa gcttggctac 180
 gcaggcaaca ctgagcccca gttcattatt ccttcatgta ttgccatcag agagtcagca 240
 aaggtagttg accaagctca aaggagagtg ttgaggggag ttgatgacct tgactttttc 300
 ataggagatg aagccatcga taaacctaca tatgctacaa agtggccgat acgacatgga 360
 atcattgaag actgggatct tatggaaagg ttcattggagc aagtggtttt taaatatctt 420
 cgagctgaac ctgaggacca ttatttttta atgacagaac ctccactcaa tacaccagaa 480
 aacagagagt atcttgcaga aattatgttt gaatcattta acgtaccagg actctacatt 540
 gcagttcagg cagtgctggc cttggcggca tcttggacat ctcgacaagt gggatgaacgt 600
 acgttaacgg ggatagtcac tgacagcggg gatggagtca cccatgttat cccagtggca 660
 gaaggttatg taattggaag ctgcatcaaa cacatcccga ttgcaggtag agatattacg 720
 tatttcattc aacagctgct aagggagagg gaggtgggaa tccctcctga gcagtcactg 780
 gagaccgcaa aagccattaa ggagaaatac tgttacattt gccccgatat agtcaaggaa 840
 tttgccaaagt atgatgtgga tccccggaag tggatcaaac agtacacggg tatcaatgcg 900
 atcaaccaga agaagtttgt tatagacggt gggttacgaaa gattcctggg acctgaaata 960

ES 2 748 005 T3

ttctttcacc cggagtttgc caaccagac tttatggagt ccatctcaga tgttgttgat 1020
 gaagtaatac agaactgccc catcgatgtg cggcgcccgc tgtataagaa tgtcgtactc 1080
 tcaggaggct ccaccatggt cagggatttc ggacgccgac tgcagaggga tttgaagaga 1140
 gtggtggatg ctaggctgag gctcagcgag gagctcagcg gcgggaggat caagccgaag 1200
 cctgtggagg tccaggtggt cacgcatcac atgcagcgt acgccgtgtg gttcggaggc 1260
 tccatgctgg cctcgactcc cgagttcttt caggctctgcc acaccaagaa ggactatgaa 1320
 gagtacgggc ccagcatctg ccgccacaac cccgtctttg gagtcatgtc ctagtgtctg 1380
 cctgaacgcg tcgttcgatg gtgtcacgtt ggggaacaag tgtccttcag aaccagaga 1440
 aggccgccgt tctgtaaata gcgacgtcgg tgttctgtcc cagcagcgtg cttgcattgc 1500
 cgggtgatga ggcgcccgc gggcccttca gtaaaagcca tttatccgtg tgccgaccgc 1560
 tgtctgccag cctcctcctt ctccgccct cctcacctc gctctcctc ctctcctcc 1620
 tccgagctgc tagctgacaa atacaattct gaaggaatcc aaatgtgact ttgaaaattg 1680
 ttagagaaaa caacattaga aaatggcgca aaatcgtag gtcccaggag agaatgtggg 1740
 ggcgcaaacc ctttctctcc cagcctatth ttgtaaataa aatgtttaa cttgaaatac 1800
 aaatcgatgt ttatatttcc tatcattttg tattttatgg tatttggtag aactggctga 1860
 tactaagcac gaatagatat tgatgttatg gagtctgta atccaaagt ttttaattgtg 1920
 aggcagtgtc tgatatgttt ataggcaaac aaataaaaca gcaaactttt ttgccacatg 1980
 tttgctagaa aatgattata ctttattgga gtgacatgaa gtttgaacac taaacagtaa 2040
 tgtatgagaa ttactacaga tacatgtatc ttttagtttt ttttgtttga actttctgga 2100
 gctgttttat agaagatgat ggtttgttgt cggtgagtgt tggatgaaat acttccttgc 2160
 accattgtaa taaaagctgt tagaatattt gtaaatac 2199

<210> 102
 <211> 1989
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 102
 cagcgcgct gcggcggctc gcgggagacg ctgcgcgcg ggctagcggg cggcggagcg 60
 gacggcgacg gggcgtctc gggctgccg cggggccgag cgccgcgct cccgagcatg 120
 gcaggctccc tgctcctg cgtggtggac tgtggcaccg ggtataccaa gcttggctac 180
 gcaggcaaca ctgagcccca gttcattatt cttcatgta ttgccatcag agagtcagca 240
 aaggtagttg accaagctca aaggagagt ttgaggggag ttgatgacct tgactttttc 300
 ataggagatg aagccatcga taaacctaca tatgctacaa agtggccgat acgacatgga 360
 atcattgaag actgggatct tatggaaagg ttcattggagc aagtggtttt taaatatctt 420

10

ES 2 748 005 T3

cgagctgaac ctgaggacca ttatTTTTTTA atgacagaac ctccactcaa tacaccagaa 480
aacagagagt atcttgcaga aattatgttt gaatcattta acgtaccagg actctacatt 540
gcagttcagg cagtgctggc cttggcggca tcttgacat ctcgacaagt gggTgaacgt 600
acgttaacgg ggatagtcac tgacagcggg gatggagtca cccatgttat cccagtggca 660
gaaggttatg taattggaag ctgcatcaaa cacatcccga ttgcaggtag agatattacg 720
tatttcattc aacagctgct aagggagagg gaggtgggaa tccctcctga gcagtcaactg 780
gagaccgcaa aagcattaa ggagaaatac tgttacattt gccccgatat agtcaaggaa 840
tttgccaagt atgatgtgga tccccggaag tggatcaaac agtacacggg tatcaatgcg 900
atcaaccaga agaagtttgt tatagacgtt ggttacgaaa gattcctggg acctgaaata 960
ttctttcacc cggagtttgc caaccagac tttatggagt ccatctcaga tgttgtgat 1020
gaagtaatac agaactgccc catcgatgtg cggcggccgc tgtataagcc cgagttcttt 1080
caggtctgcc acaccaagaa ggactatgaa gagtacgggc ccagcatctg ccgccacaac 1140
cccgtctttg gagtcatgtc ctagtgtctg cctgaacgcg tcgttcgatg gtgtcacgtt 1200
ggggaacaag tgccttcag aaccagaga aggccgccgt tctgtaaata gcgacgtcgg 1260
tgttgctgcc cagcagcgtg cttgcattgc cggTcatga ggcgggcgc gggcccttca 1320
gtaaaagcca tttatccgtg tgccgaccgc tgtctgccag cctcctcctt ctcccgcctt 1380
cctcacctc gctctcctc ctctcctcc tccgagctgc tagctgacaa atacaattct 1440
gaaggaatcc aatgtgact ttgaaaattg ttagagaaaa caacattaga aatggcgca 1500
aatcgttag gtcccaggag agaatgtggg ggcgcaaacc ctttctcctc cagcctattt 1560
ttgtaaataa aatgtttaa cttgaaatac aatcgatgt ttatatttcc tatcattttg 1620
tattttatgg tatttggtac aactggctga tactaagcac gaatagatat tgatgttatg 1680
gagtgctgta atccaaagtt ttttaattgtg aggcattgtt tgatatgttt ataggcaaac 1740
aaataaaaca gaaactttt ttgccacatg tttgctagaa aatgattata ctttattgga 1800
gtgacatgaa gtttgaacac taaacagtaa tgtatgagaa ttactacaga tacatgtatc 1860
ttttagtttt ttttgtttga actttctgga gctgttttat agaagatgat ggtttgttgt 1920
cggTgagTgt tggatgaaat acttcttgc accattgtaa taaaagctgt tagaatattt 1980
gtaaatatc 1989

<210> 103
<211> 4786
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 103
ctcggcgcgtg aaattcaaat ttgaacggct gcagaggccg agtccgtcac tggaagccga 60

5

10

ES 2 748 005 T3

gaggagagga cagctggttg tgggagagtt cccccgcctc agactcctgg ttttttccag 120
gagacacact gagctgagac tcacttttct cttcctgaat ttgaaccacc gtttccatcg 180
tctcgtagtc cgacgccttg ggcgatggat ccgtttacgg agaaactgct ggagcgaacc 240
cgtgccagcg gagagaatct tcagagaaaa atggctgaga ggcccacagc agctccaagg 300
tctatgactc atgctaagcg agctagacag ccactttcag aagcaagtaa ccagcagccc 360
ctctctgggtg gtgaagagaa atcttgtaaca aaaccatcgc catcaaaaaa acgctgttct 420
gacaacactg aagtagaagt ttctaacttg gaaaataaac aaccagttga gtcgacatct 480
gcaaaaatcct gttctccaag tcctgtgtct cctcaggtgc agccacaagc agcagatacc 540
atcagtgatt ctggtgctgt cccggcatca ctgctgggca tgaggagagg gctgaactca 600
agattggaag caactgcagc ctctcagtt aaaacacgta tgcaaaaact tgcagagcaa 660
cggcgccggtt gggataatga tgatatgaca gatgacattc ctgaaagctc actcttctca 720
ccaatgccat cagaggaaaa ggctgcttcc cctcccagac ctctgctttc aaatgcctcg 780
gcaactccag ttggcagaag gggccgtctg gccaatcttg ctgcaactat ttgctcctgg 840
gaagatgatg taaatcactc atttgcaaaa caaaacagtg tacaagaaca gcctggtacc 900
gcttgtttat ccaaattttc ctctgcaagt ggagcatctg ctaggatcaa tagcagcagt 960
gttaagcagg aagctacatt ctgttcccaa agggatggcg atgcctcttt gaataaagcc 1020
ctatcctcaa gtgctgatga tgcgtctttg gttaatgcct caatttccag ctctgtgaaa 1080
gctacttctc cagtgaaatc tactacatct atcactgatg ctaaaagttag tgagggacaa 1140
aatcctgagc tacttccaaa aactcctatt agtcctctga aaacgggggt atcgaaacca 1200
attgtgaagt caactttatc ccagacagtt ccatccaagg gagaattaag tagagaaatt 1260
tgtctgcaat ctcaatctaa agacaaaatct acgacaccag gaggaacagg aattaagcct 1320
ttcctggaac gctttggaga gcgttgtaaa gaacatagca aagaaagtcc agctcgtagc 1380
acaccccaca gaaccccctat tattactcca aatacaaaag ccatccaaga aagattatc 1440
aagcaagaca catcttcatc tactacccat ttagcacaac agctcaagca ggaacgtcaa 1500
aaagaactag catgtcttcg tggccgattt gacaagggca atatatggag tgcagaaaaa 1560
ggcggaaact caaaaagcaa acaactagaa accaaacagg aaactcactg tcagagcact 1620
cccctcaaaa aacaccaagg tgtttcaaaa actcagtcac ttccagtaac agaaaagggtg 1680
accgaaaacc agataccagc caaaaattct agtacagaac ctaaaggttt cactgaatgc 1740
gaaatgacga aatctagccc ttgaaaata acattgtttt tagaagagga caaatcctta 1800
aaagtaacat cagacccaaa ggttgagcag aaaattgaag tgatagctga aattgagatg 1860
agtgtggatg atgatgatat caatagtctg aaagtaatta atgacctctt cagtgatgtc 1920

ES 2 748 005 T3

ctagaggaag gtgaaactaga tatggagaag agccaagagg agatggatca agcattagca 1980
 gaaagcagcg aagaacagga agatgcactg aatatctcct caatgtcttt acttgcacca 2040
 ttggcacaaa cagttggtgt ggtaagtcca gagagtttag tgtccacacc tagactggaa 2100
 ttgaaagaca ccagcagaag tgatgaaagt ccaaaaccag gaaaattcca aagaactcgt 2160
 gtccctcgag ctgaatctgg tgatagcctt ggttctgaag atcgtgatct tctttacagc 2220
 attgatgcat atagatctca aagattcaaa gaaacagaac gtccatcaat aaagcaggtg 2280
 attgttcgga aggaagatgt tacttcaaaa ctggatgaaa aaaataatgc ctttccttgt 2340
 caagttaata tcaaacagaa aatgcaggaa ctcaataacg aaataaatat gcaacagaca 2400
 gtgatctatc aagctagcca ggctcttaac tgctgtgttg atgaagaaca tggaaaaggg 2460
 tccctagaag aagctgaagc agaaagactt cttctaattg caactgggaa gagaacactt 2520
 ttgattgatg aattgaataa attgaagaac gaaggacctc agaggaagaa taaggctagt 2580
 ccccaaagtg aatttatgcc atccaaagga tcagttactt tgtcagaaat ccgcttgctt 2640
 ctaaaagcag attttgtctg cagtacggtt cagaaaccag atgcagcaaa ttactattac 2700
 ttaattatac taaaagcagg agctgaaaat atggtagcca caccattagc aagtacttca 2760
 aactctctta acggtgatgc tctgacattc actactacat ttactctgca agatgtatcc 2820
 aatgactttg aaataaatat tgaagtttac agcttgggtgc aaaagaaaga tccctcaggc 2880
 cttgataaga agaaaaaac atccaagtcc aaggctatta ctccaaagcg actcctcaca 2940
 tctataacca caaaaagcaa cattcattct tcagtcatgg ccagtcagg aggtcttagt 3000
 gctgtgcgaa ccagcaactt cgcccttgtt ggatcttaca cattatcatt gtcttcagta 3060
 ggaaatacta agtttgttct ggacaaggtc ccctttttat cttctttgga aggtcatatt 3120
 tatttaaaaa taaaatgtca agtgaattcc agtgttgaag aaagaggttt tctaaccata 3180
 tttgaagatg ttagtggttt tgggtcctgg catcgaagat ggtgtgttct ttctggaaac 3240
 tgtatatctt attggactta tccagatgat gagaaacgca agaatcccat aggaaggata 3300
 aatctggcta attgtaccag tgcgcagata gaaccagcca acagagaatt ttgtgcaaga 3360
 cgcaacactt ttgaattaat tactgtccga ccacaaagag aagatgaccg agagactctt 3420
 gtcagccaat gcagggacac actctgtgtt accaagaact ggctgtctgc agatactaaa 3480
 gaagagcggg atctctggat gcaaaaactc aatcaagttc ttgttgatat tgcctctgg 3540
 caacctgatg cttgctacaa acctattgga aagccttaa cgggaaatt tccatgctat 3600
 ctagaggttt ttgatgcat cttaagaaac acacttaaga gcatcagatt tactgattgc 3660
 attttatgct ttaagtacga aagggtttgt gccaatattc actacgtatt atgcagtatt 3720
 tatactttt gtatgtaaaa ctttaactga tttctgtcat tcatcaatga gtagaagtaa 3780
 atacattata gttgattttg ctaaacttta atttaaaagc ctcaattttcc tagaaatcta 3840

ES 2 748 005 T3

attattcagt tattcatgac aatatttttt taaaagtaag aaattctgag ttgtcttctt 3900
 ggagctgtag gtcttgaagc agcaacgtct ttcaggggtt ggagacagaa acccattctc 3960
 caatctcagt agttttttcg aaaggctgtg atcatttatt gatcgtgata tgacttgтта 4020
 ctagggtact gaaaaaatg tctaaggcct ttacagaaac attttttagta atgaggatga 4080
 gaactttttc aaatagcaaa tatatattgg cttaaagcat gaggctgtct tcagaaaagt 4140
 gatgtggaca taggaggcaa tgtgtgagac ttgggggttc aatattttat atagaagagt 4200
 taataagcac atggtttaca tttactcagc tactatataat gcagtgtggt gcacattttc 4260
 acagaattct ggcttcatta agatcattat ttttgctgcg tagcttacag acttagcata 4320
 ttagtttttt ctactcctac aagtgtaaat tgaaaaatct ttatattaaa aaagtaaact 4380
 gttatgaagc tgctatgtac taataatact ttgcttgcca aagtgtttgg gttttgttgt 4440
 tgtttgtttg tttgtttggt tttggttcat gaacaacagt gtctagaaac ccattttgaa 4500
 agtggaaaaat tattaagtca cctatcacct ttaaaccgct ttttttaaaa ttataaaata 4560
 ttgtaaagca gggctcacaac ttttaataac actttgaact tcttctctga attattaaag 4620
 ttctttatga cctcatttat aaacactaaa ttctgtcacc tcctgtcatt ttatttttta 4680
 ttcattcaaa tgtatttttt cttgtgcata ttataaaaat atattttatg agctcttact 4740
 caaataaata cctgtaaagt tctaaggaa aaaaaaaaaa aaaaaa 4786

<210> 104
 <211> 3885
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 104
 aggccggggc ggggctggga agtagtcggg cggggttgtg agacgccgcg ctcagcttcc 60
 atcgctgggc ggtcaacaag tgcgggcctg gctcagcgcg ggggggcgcg gagaccgcga 120
 ggcgaccggg agcggctggg ttcccggctg cgcgcccttc gcccaggccg ggagccgcgc 180
 cagtcggagc ccccggccca gcgtggtccg cctccctctc ggcgtccacc tgcccggagt 240
 actgccagcg ggcattgaccg acccaccagc ggcgccgcg ccggcgctcg caggccgcgg 300
 atgaagaaga aaaccggcg cgcctcgacc cggagcgagg agttgaccg gagcgaggag 360
 ttgaccctga gtgaggaagc gacctggagt gaagaggcga cccagagtga ggaggcgacc 420
 cagggcgaag agatgaatcg gagccaggag gtgaccggg acgaggagtc gaccgggagc 480
 gaggaggtga ccagggagga aatggcgca gctgggctca ccgtgactgt caccacagc 540
 aatgagaagc acgacctca tgttacctc cagcagggca gcagtgaacc agttgtccaa 600
 gacctggccc aggtgtttga agaggtcata ggggtccac agtcttttca gaaactcata 660
 ttaagggaa aatctctgaa ggaaatggaa acaccgttgt cagcacttg aatacaagat 720

10

ES 2 748 005 T3

gggtgccggg tcatgttaat tgggaaaaag aacagtccac aggaagaggt tgaactaaag 780
 aagttgaaac atttggagaa gtctgtggag aagatagctg accagctgga agagttgaat 840
 aaagagctta ctggaatcca gcagggtttt ctgcccaagg atttgcaagc tgaagctctc 900
 tgcaaaacttg ataggagagt aaaagccaca atagagcagt ttatgaagat cttggaggag 960
 attgacacac tgatcctgcc agaaaatttc aaagacagta gattgaaaag gaaaggcttg 1020
 gtaaaaaagg ttcaggcatt cctagccgag tgtgacacag tggagcagaa catctgccag 1080
 gagactgagc ggctgcagtc taaaaacttt gccctggccg agtgagggtg agcagaaaaa 1140
 ggctgtgctg cctgaagaa tggcgcacc agctctgccg tctctggagc ggaatttacc 1200
 tgatttcttc agggctgctg ggggcaactg gccatttgcc aattttccta ctctcacact 1260
 ggttctcaat gaaaaatagt gtctttgtga ttttgagtaa agctcctatc tgttttctcc 1320
 ttctgtctct gtggttgtag tgtccagcaa tccacctttt ctggagaggg ccacctctgc 1380
 ccaaattttc ccagctgttt ggacctctgg gtgctttctt tgggctggtg agagctctaa 1440
 tttgccttgg gccagtttca ggtttatagg ccccctcagt cttcagatac atgagggtt 1500
 ctttgctctt gtgatcgtgt agtcccatag ctgtaaaacc agaatcacca ggaggttgca 1560
 cctagtcagg aatattggga atggcctaga acaaggtgtt tggcacataa gtagaccact 1620
 tatccctcat tgtgacctaa ttccagagca tctggctggg ttgttgggtt ctagactttg 1680
 tcctcacctc ccagtgacct tgactagcca caggccatga gataccaggg ggccgttct 1740
 tggatggagc ctgtggttga tgcaaggctt ccttgtcccc aagcaagtct tcagaaggtt 1800
 agaaccctcagt gttgactgag tctgtgcttg aaaccaggcc agagccatgg attaggaagg 1860
 gcaaagagaa ggcaccagaa tgagtaaagc aggcaggtgg tgaagccaac cataaacttc 1920
 tcaggagtga catgtgcttc cttcaaaggc atttttgtta accatatacct tctgagttct 1980
 atgtttcctt cacagctgtt ctatccattt tgtggactgt cccccacccc caccccatca 2040
 ttgtttttaa aaaattaagg cctggcgag cagctcatgc ctataatccc agcactttgg 2100
 gaggtgagg cgggcgatc acttgaggcc aggagtttga gaccagcca ggcaacatag 2160
 caaaaccca ttctgcttta aaaaaaaaa aaaaaaaaaat tagcttggcg tagtggcatg 2220
 tgcctataat cccagctact ggggaggctg aggcacaaga atcatttga cctgggaggt 2280
 agaggttgct gtgagccgag attacgccc tgcactccag cctgggtcac agagtgagac 2340
 tccatctcag aaaaaaaaa aattgagtca ggtgcagtag ctcttctctg tagtcccagc 2400
 tacttgggag gctgaggcta gaggatcact tgagcccagg agtttgagtc tagtctgggc 2460
 aacatagcaa gacccatct ctaaaattta agtaagtaaa agtagataaa taaaaagaaa 2520
 aaaaaactgt ttatgtgctc atcataaagt agaagagtgg tttgcttttt tttttttttt 2580

ES 2 748 005 T3

tggattaatg aggaaatcat tctgtggctc tagtcataat ttatgcttaa taacattgat 2640
 agtagccctt tgcgctataa ctctacctaa agactcacat catttggcag agagagagtc 2700
 gttgaagtcc caggaattca ggactgggca ggtaagacc tcagacaagg tagtagaggt 2760
 agacttgtgg acaaggctcg ggtcccagcc caccgcaccc caactttaat cagagtggtt 2820
 cactattgat ctatTTTTgt gtgatagctg tgtggcgtgg gccacaacat ttaatgagaa 2880
 gttactgtgc accaaaactgc cgaacaccat tctaaactat tcatatatat tagtcattta 2940
 attcttacat aacttgagag gtagacagat atccttattt tagagatgag gaaaccaaga 3000
 gaacttaggt cattagcgca aggttgtaga gtaagcggca aagccaagac acaaagctgg 3060
 gtggtttggt ttcagagcca gtgcttttcc cctctactgt actgcctctc aaccaacaca 3120
 gggttgcaca ggcccattct ctgatttttt tctcttctc ctctgcctct ccctctagct 3180
 cccacttctt ctctgctcta gttcattttc tttagagcag cccgagtgat catgaagtgc 3240
 aaatcttgcc atgtcagtc cctgcttaga accctccaat ggctcacttt ctctttaggc 3300
 aaaagtcttt accccatgcc ttctcccatc tcatctcaac cccctcattt gttggctgtc 3360
 tgctgtcagc cactcttctt tcaggtcctc agatgcactg caccctctcc tgcctggggg 3420
 tctttgctcc tgctactacc tctgctttaa cagctcctca ccttcttcc tccaacccta 3480
 cccttgata ggtgactttt gttcatcctt cagaattcaa ctccatgct tcttgcatgg 3540
 agaaccctca cctactgtgt tgagaccctg tccagcccc aggtgggatc ctctctcgac 3600
 ttcccataca tttctttcac agcatttaca tagtccatga tagtttactt gtgggattat 3660
 ttggttaatc tttgccttta acaccaggtt tcttgggtg aaggagcttc tttatcttgg 3720
 taacagcatt atttcaagca taactttaa tatagttata ttacatatat aacatatata 3780
 tatataacat aacatatata acatatataa caagcataac ttgttatata gtcttgata 3840
 tagtaagacc tcaataaata tttggagaac aaaaaaaaa aaaaa 3885

<210> 105
 <211> 6492
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 105
 tttctgtgaa gcagaagtct gggaatcgat ctggaaatcc tcctaatttt tactccctct 60
 ccccgcgact cctgattcat tgggaagttt caaatcagct ataactggag agtgctgaag 120
 attgatggga tcgttgcctt atgcatttgt tttggtttta caaaaaggaa acttgacaga 180
 ggatcatgct gtacttaaaa aatacaacat cacagaggaa gtagactgat attaacaata 240
 cttaactaata ataacgtgcc tcatgaaata aagatccgaa aggaattgga ataaaaattt 300
 cctgcatctc atgccaaggg ggaacacca gaatcaagtg ttccgctgta ttgaagacac 360

ES 2 748 005 T3

ccctcgtcc aagaatgcaa agcacatcca ataaaatagc tggattataa ctctcttct 420
 ttctctgggg gccgtggggt gggagctggg gcgagagggt ccgttgccc ccgttgcttt 480
 tcctctggga aggatggcgc acgctgggag aacagggtac gataaccggg agatagtgat 540
 gaagtacatc cattataagc tgtcgcagag gggctacgag tgggatgcgg gagatgtggg 600
 cgccgcgccc ccgggggccc cccccgcacc gggcatcttc tcctcccagc ccgggcacac 660
 gccccatcca gccgcataccc gggaccgggt cgccaggacc tcgcccgtgc agaccgccgc 720
 tgccccgggc gccgcgcggg ggcctgcgct cagcccgggt ccacctgtgg tccacctgac 780
 cctccgccag gccggcgacg acttctcccg ccgctaccgc cgcgacttcg ccgagatgtc 840
 cagccagctg cacctgacgc ccttcaccgc gcggggacgc tttgccacgg tggaggagga 900
 gctcttcagg gacggggtga actgggggag gattgtggcc ttctttgagt tcggaggggg 960
 catgtgtgtg gagagcgtca accgggagat gtcgcccctg gtggacaaca tcgccctgtg 1020
 gatgactgag tacctgaacc ggcacctgca cacctggatc caggataacg gaggctggga 1080
 tgcctttgtg gaactgtacg gccccagcat gcggcctctg tttgatttct cctggctgtc 1140
 tctgaagact ctgctcagtt tggccctggg gggagcttgc atcaccctgg gtgcctatct 1200
 gggccacaag tgaagtcaac atgcctgccc caaacaata tgcaaaagg tcaactaaagc 1260
 agtagaaata atatgcattg tcagtgatgt accatgaaac aaagctgcag gctgtttaag 1320
 aaaaaataac acacataata acatcacaca cacagacaga cacacacaca cacaacaatt 1380
 aacagtcttc aggcaaaacg tcgaatcagc tatttactgc caaagggaaa taccatttat 1440
 tttttacatt attaagaaaa aaagatttat ttatttaaga cagtcccatc aaaactcctg 1500
 tctttggaaa tccgaccact aattgccaaag caccgcttcg tgtggctcca cctggatgtt 1560
 ctgtgcctgt aaacatagat tcgctttcca tgttgttggc cggatcacca tctgaagagc 1620
 agacggatgg aaaaaggacc tgatcattgg ggaagctggc tttctggctg ctggaggctg 1680
 gggagaagggt gttcattcac ttgcatttct ttgccctggg ggctgtgata ttaacagagg 1740
 gaggttcctt gtggggggaa gtccatgcct ccctggcctg aagaagagac tctttgcata 1800
 tgactcacat gatgcatacc tgggtgggag aaaagagttg ggaacttcag atggacctag 1860
 taccactga gatttccacg ccgaaggaca gcgatgggaa aaatgccctt aaatcatagg 1920
 aaagtatfff ttttaagctac caattgtgcc gagaaaagca ttttagcaat ttatacaata 1980
 tcatccagta ccttaagccc tgattgtgta tattcatata ttttgatac gcacccccca 2040
 actccaata ctggctctgt ctgagtaaga aacagaatcc tctggaactt gaggaagtga 2100
 acatttcggg gacttccgca tcaggaaggc tagagttacc cagagcatca gcccgccaca 2160
 agtgectgct tttagagac cgaagtccgc agaacctgcc tgtgtcccag cttggaggcc 2220
 tggctctgga actgagccgg ggcctcact ggcctcctcc agggatgatc aacagggcag 2280

ES 2 748 005 T3

tgtggtctcc gaatgtctgg aagctgatgg agctcagaat tccactgtca agaaagagca	2340
gtagaggggt gtggctgggc ctgtcaccct ggggccctcc aggtaggccc gttttcacgt	2400
ggagcatggg agccacgacc cttcttaaga catgtatcac tgtagaggga aggaacagag	2460
gccctgggcc cttcctatca gaaggacatg gtgaaggctg ggaacgtgag gagaggcaat	2520
ggccacggcc cattttggct gtagcacatg gcacgttggc tgtgtggcct tggcccacct	2580
gtgagtttaa agcaaggctt taaatgactt tggagagggt cacaaatcct aaaagaagca	2640
ttgaagtgag gtgtcatgga ttaattgacc cctgtctatg gaattacatg taaaacatta	2700
tcttgtcact gtagtttggt tttatttgaa aacctgacaa aaaaaagtt ccaggtgtgg	2760
aatatggggg ttatctgtac atcctggggc attaaaaaaaa aaatcaatgg tggggaacta	2820
taaagaagta acaaaagaag tgacatcttc agcaaataaa ctaggaaatt ttttttctt	2880
ccagtttaga atcagccttg aaacattgat ggaataactc tgtggcatta ttgcattata	2940
taccatttat ctgtattaac tttggaatgt actctgttca atgtttaatg ctgtggttga	3000
tatttcgaaa gctgctttaa aaaaatacat gcatctcagc gtttttttgt ttttaattgt	3060
atthagttat ggcctataca ctatttgtga gcaaaggaga tcgttttctg tttgagattt	3120
ttatctcttg attcttcaaa agcattctga gaagggtgaga taagccctga gtctcagcta	3180
cctaagaaaa acctggatgt cactggccac tgaggagctt tgtttcaacc aagtcatgtg	3240
catttccacg tcaacagaat tgtttattgt gacagttata tctgttgtcc ctttgacctt	3300
gtttcttgaa ggtttcctcg tccctgggca attccgcatt taattcatgg tattcaggat	3360
tacatgcatg tttggttaaa cccatgagat tcattcagtt aaaaatccag atggcaaatg	3420
accagcagat tcaaatctat ggtggtttga cctttagaga gttgctttac gtggcctggt	3480
tcaacacaga cccaccaga gccctcctgc cctccttccg cgggggcttt ctcatggctg	3540
tccttcaggg tcttctgaa atgcagtggg gcttacgctc caccaagaaa gcaggaaacc	3600
tgtggtatga agccagacct ccccgcgggg cctcagggaa cagaatgatc agaccttga	3660
atgattctaa tttttaagca aaatattatt ttatgaaagg tttacattgt caaagtgatg	3720
aatatggaat atccaatcct gtgctgctat cctgccaaaa tcattttaat ggagtcagtt	3780
tgcagtatgc tccacgtggt aagatcctcc aagctgcttt agaagtaaca atgaagaacg	3840
tggacgtttt taatataaag cctgttttgt cttttgttgt tgttcaaacg ggattcacag	3900
agtatttgaa aaatgtatat atattaagag gtcacggggg ctaattgctg gctggctgcc	3960
ttttgctgtg gggttttggt acctggtttt aataacagta aatgtgcca gcctcttggc	4020
cccagaactg tacagtattg tggctgcact tgctctaaga gtagttgatg ttgcattttc	4080
cttattgtta aaaacatggt agaagcaatg aatgtatata aaagcctcaa ctagtcattt	4140

ES 2 748 005 T3

tttctcctc ttctttttt tcattatata taattatatt gcagttgggc aacagagaac 4200
 catccctatt ttgtattgaa gagggattca catctgcata ttaactgctc tttatgaatg 4260
 aaaaaacagt cctctgtatg tactcctctt tacactggcc agggtcagag ttaaatagag 4320
 tatatgcaact ttccaaattg gggacaaggg ctctaaaaaa agccccaaaa ggagaagaac 4380
 atctgagaac ctccctggcc ctcccagtc ctcgctgcac aaatactccg caagagaggc 4440
 cagaatgaca gctgacaggg tctatggcca tcgggtcgtc tccgaagatt tggcaggggc 4500
 agaaaactct ggcaggctta agatttggaa taaagtcaaca gaattaagga agcacctcaa 4560
 tttagttcaa acaagacgcc aacattctct ccacagctca cttacctctc tgtgttcaga 4620
 tgtggccttc catttatatg tgatctttgt tttattagta aatgcttata atctaaagat 4680
 gtactctctg ccagtgagg aaaattagga agtgattata aatcgagagg agttataata 4740
 atcaagatta aatgtaaata atcagggcaa tccaacaca tgtctagctt tcacctccag 4800
 gatctattga gtgaacagaa ttgcaaatag tctctatttg taattgaact tctcctaaaa 4860
 caaatagttt ataaatgtga acttaaaact taattaattc caactgtact ttaaggcag 4920
 tggctgtttt tagactttct tatcacttat agttagtaat gtacacctac tctatcagag 4980
 aaaaacagga aaggctcgaa atacaagcca ttctaaggaa attagggagt cagttgaaat 5040
 tctattctga tcttattctg tgggtgtctt tgcagcccag acaaatgtgg ttacacactt 5100
 ttaagaat acaattctac attgtcaagc ttatgaaggt tccaatcaga tctttattgt 5160
 tattcaattt ggatctttca gggattttt ttttaaatta ttatgggaca aaggacattt 5220
 gttggagggg tgggagggag gaagaatttt taaatgtaa acattcccaa gtttgatca 5280
 gggagttgga agttttcaga ataaccagaa ctaagggtat gaaggacctg tattggggtc 5340
 gatgtgatgc ctctcgaag aaccttgtgt gacaaatgag aaacattttg aagtttgtgg 5400
 tacgacctt agattccaga gacatcagca tggctcaaag tgcagctccg tttggcagtg 5460
 caatggtata aatttcaagc tggatatgtc taatgggtat ttaaacaata aatgtgcagt 5520
 ttaactaac aggatattta atgacaacct tctggttggg agggacatct gtttctaaat 5580
 gtttattatg tacaatacag aaaaaattt tataaaatta agcaatgtga aactgaattg 5640
 gagagtgata atacaagtcc tttagtctta ccagtgaaat cattctgttc catgtctttg 5700
 gacaacctg accttggaca atcatgaaat atgcatctca ctggatgcaa agaaaatcag 5760
 atggagcatg aatggtactg taccggttca tctggactgc ccagaaaaa taacttcaag 5820
 caaacatcct atcaacaaca aggttgttct gcataccaag ctgagcacag aagatgggaa 5880
 cactggtgga ggatggaag gctcgtcaa tcaagaaat tctgagacta ttaataaata 5940
 agactgtagt gtagatactg agtaaatcca tgcacctaaa ctttttgaa aatctgccgt 6000
 gggccctcca gatagctcat ttcattaagt tttccctcc aaggtagaat ttgcaagagt 6060

ES 2 748 005 T3

gacagtgat tgcatttctt ttggggaagc tttcttttgg tggttttggt tattatacct 6120
 tcttaagttt tcaaccaagg ttgcttttg ttttgagtta ctggggttat ttttgtttta 6180
 aataaaaata agtgtacaat aagtgttttt gtattgaaag cttttgttat caagattttc 6240
 atacttttac cttccatggc tctttttaag attgatactt ttaagaggtg gctgatattc 6300
 tgcaacactg tacacataaa aaatacggta aggatacttt acatggttaa ggtaaagtaa 6360
 gtctccagtt ggccaccatt agctataatg gcactttggt tgtgtttgtt gaaaaagtca 6420
 cattgccatt aaactttcct tgtctgtcta gttaatattg tgaagaaaa taaagtacag 6480
 tgtgagatac tg 6492

<210> 106
 <211> 2724
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 106
 cccagaaggc cgcggggggt ggaccgccta agagggcgtg cgctcccgcac atgccccgcg 60
 gcgcgccatt aaccgccaga tttgaatcgc gggaccogtt gccagaggtg gcggcggcgg 120
 catgggtgcc ccgacgttgc cccctgcctg gcagcccttt ctcaaggacc accgcatctc 180
 tacattcaag aactggccct tcttgagggg ctgcccctgc accccggagc ggatggccga 240
 ggctggcttc atccactgcc ccaactgagaa cgagccagac ttggcccagt gtttctctctg 300
 cttcaaggag ctggaaggct gggagccaga tgacgacccc attgggcccgg gcacggtggc 360
 ttacgcctgt aataccagca ctttgggagg ccgaggcggg cggatcacga gagaggaaca 420
 taaaaagcat tcgtccggtt gcgctttcct ttctgtcaag aagcagtttg aagaattaac 480
 ccttggtgaa tttttgaaac tggacagaga aagagccaag acaaaaattg caaaggaac 540
 caacaataag aagaaagaat ttgaggaaac tgcggagaaa gtgcgccgtg ccatcgagca 600
 gctggctgcc atggattgag gcctctggcc ggagctgcct ggtcccagag tggctgcacc 660
 acttccaggg tttattccct ggtgccacca gccttctgt gggcccctta gcaatgtctt 720
 aggaaaggag atcaacattt tcaaataga tgtttcaact gtgctcttgt tttgtcttga 780
 aagtggcacc agaggtgctt ctgcctgtgc agcgggtgct gctggtaaca gtggctgctt 840
 ctctctctct ctctcttttt tgggggctca tttttgctgt tttgattccc gggcttacca 900
 ggtgagaagt gagggaggaa gaaggcagtg tcccttttgc tagagctgac agctttgttc 960
 gcgtgggcag agccttcac agtgaatgtg tctggacctc atgttgttga ggctgtcaca 1020
 gtcctgagtg tggacttggc aggtgcctgt tgaatctgag ctgcaggttc cttatctgtc 1080
 acacctgtgc ctctcagag gacagttttt ttgttgttgt gtttttttgt tttttttttt 1140
 ttggtagatg catgacttgt gtgtgatgag agaatggaga cagagtcctt ggctcctcta 1200

10

ES 2 748 005 T3

ctgtttaaca acatggcttt cttatthttgt ttgaattggt aattcacaga atagcacaaa 1260
ctacaattaa aactaagcac aaagccattc taagtcatthg gggaaacggg gtgaacttca 1320
ggatggatgag gagacagaat agagtgatag gaagcgtctg gcagatactc cttttgccac 1380
tgctgtgtga tttagacaggc ccagttagcc gcggggcaca tgctggccgc tcctccctca 1440
gaaaaaggca gtggcctaaa tcctthttta atgacttggc tcgatgctgt gggggactgg 1500
ctgggctgct gcaggccgtg tgtctgtcag cccaacctc acatctgtca cgttctccac 1560
acgggggaga gacgcagtcc gcccaggtcc ccgctthctt tggaggcagc agctcccgca 1620
gggctgaagt ctggcgtaa atgatggatt tgattcgcgc tcctccctgt catagagctg 1680
cagggtggat tgttacagct tcgctgaaa cctctggagg tcatctcggc tgttctctgag 1740
aaataaaaag cctgtcattt caaacactgc tgtggaccct actgggttht taaaatattg 1800
tcagthtttc atcgtctgcc cttagcctgcc aacagccatc tgcccagaca gccgcagtga 1860
ggatgagcgt cctggcagag acgcagttgt ctctggggc ttgccagagc cacgaacccc 1920
agacctgtht gtatcatccg ggctccttcc gggcagaaac aactgaaaat gcacttcaga 1980
cccacttatt tctgccacat ctgagtcggc ctgagataga cthttccctc taaactggga 2040
gaatatcaca gtggthtttg ttagcagaaa atgcaactca gcctctgtac tcatctaagc 2100
tgcttattth tgatatttht gtcagctctg aatggatac ttcactthta taactgttgc 2160
ttagtaattg gctthttaga gaagctggaa aaaaatggtt ttgtcttcaa ctctthtga 2220
tgccaggcgg tgatgtggat ctgggcttct gtgagcctgt gctgtgggca gggctgagct 2280
ggagccgccc ctctcagccc gcctgccacg gcctthctt aaaggccatc cttaaaacca 2340
gacctcatg gctaccagca cctgaaagct tcctcgacat ctgttaataa agccgtaggc 2400
ccttgtctaa gtgcaaccgc cttagactthc thtcagatac atgtccacat gtccatttht 2460
caggttctct aagttggagt ggagtctggg aagggttgtg aatgaggctt ctgggctatg 2520
ggatgaggtc caatggcagg ttagagcccc tcgggccaac tgccatcctg gaaagtagag 2580
acagcagtgc ccgctgccc gaagagacca gcaagccaaa ctggagcccc cattgcaggc 2640
tgtcgccatg tggaaagagt aactcacaat tgccaataaa gtctcatgtg gthttatcta 2700
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 2724

<210> 107
<211> 4934
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 107
aatgagggtat thttataaact actthaaatta taaaaagaat gagacatcag acttacagtt 60
ttggatacta atthttthtca ctthaacgttc attatgtgat aggagthttc catcctatta 120

ES 2 748 005 T3

taccgctgtg cgatctgatc ttgggcacgt taaccaacct cttgttgccct cgatTTTTctc	180
acctgtaaaa gtgggggtaa tcataatgct tacttagtag gatagccctg aagaataagt	240
gacttagcga acataaatag cttacaatag ggTTTTcagc atgggaagga ttcagtAAAT	300
gtagctgtc atcatcacca cctacaaagg aagcaatact gtgctgaaag ttttccatc	360
attaatgtaa tttctatagt acgattccca agaagatatt aaaattatgg aaataaaggT	420
attggtatat tcctaattat ttctaaaag attgtattga taaatatgct catccttccc	480
ttaacgggat gcattccaga aaaacaagtc aaatgttaga caaagtatca gaagggaat	540
tctgtagcca gagagctaaa aattacaata gggTctctaa ttatacttca actTTTTtag	600
gaataattct cagtgtgttt tcccacattt catatgtaat tttttttttt tttttttttt	660
gagacagagc ctgcacctgt caccaggctg gagtacagtg gcgcgatctc ggctcactgc	720
aactccacc tgctgggttc aagcaattct tctgacctca ggtgatccac ccgcctcggc	780
ctcccaaagt gctgggatta taacaggcgt ggcatgagtc accgcgcccg gccgatcttt	840
actTTTTtat tctttgtacc ccctgcctat ccagttagca tgtgattaaa gtcaaagatt	900
tgccactttg gcccacatct attaatTTTc atctttgtta taattgtatt tagTTTTga	960
tctacactgc ttattactcc cagtcatTTT ttatagaact gaaaatctgg taaaatactc	1020
aaaatgcac tgacttctat gtagaggcga cactccatca gaaccgtggg ctgacagggA	1080
atcccactgt gcaggagctg cgcgcatttt catttctgat tctctttggc gtatccagga	1140
ctctgatgac atgatcatat atttatcagt agtaacaggt tgggccattt gttttttgtg	1200
gtaaatacata tatttaagat tttagaaata agttgatagc catgtatttt ggaatttgaa	1260
aaagacattg cactactcag cttcaaatta agctttaatc aaatagtgaa actttccatt	1320
aatggacagt gtataccttt ttgtgtattt aaaaaaaaaa aactgaata tagTgccttt	1380
gtgacagggg agcttggttc ctgacaatgt cctcttgagc cttttttttt tttttgagat	1440
ggagtctcac tgtgtcacc caggctggagt gcagtggcgc catcttggtc cactgcaacc	1500
tccgccccct gggttcaagt gattctcatt cctcagcttc ctaagtagct gggattacag	1560
gcacgcacca ccatgaccag ctaatTTTTa tacttttagt agagacaggg ttttgccatg	1620
ttggctaggt tggTctcgaa ctctgacct caagtaatcc acccaccatg gcctcccaa	1680
agtgctggga ttacaggcgt gagccatttc acccggcctc tcttccgtct ttgagctgtg	1740
aggaaatagc tacattacat gagctgctag atctgcctta tggTcagaaa tgaagttga	1800
actctcagga acagtgacat atatacacac tgatatttcc aaagtacaat gcccAAAT	1860
gatccacaaa ggaattaag tcatTTTgaa caaaatcaca gaatagtaac aaataaatag	1920
aagataaata tggccagggA tgctgcaaac tgatatactg ccaagtttat cagttgggaa	1980

ES 2 748 005 T3

tcccaacagt gaaaagcata aaaatgaaag gaattttaag gagacttttt atagaagagt 2040
 gggaaggatt ggaggagcca acaagtgatg gtgaggcaca caggggaagag cttcagtggg 2100
 caccatcccc tctctgggtt gaaggggtag ggaggggacc agagctggga ggagggggct 2160
 ggaatactgc tggaggagcc actcccttcc agacctgctg tggccatcac agaatgcagc 2220
 cactgccaga gcagcagccc gaggaaccag gcagggggag cacaagtacc ctagcctctc 2280
 tctttctggt tcttgctgc cgatctcctc cactggctaa acccagctgg atgctaagag 2340
 tacagtccgc ctgctgctg aggagggacc accagggacc accatcagca agggatccaa 2400
 tgtctttctg cctctgcaga atgaagggtg gggcgcgggg ggcgctctac ttcttaggga 2460
 tattgtggga ataaaaggaa ataggcaaaa aatgtttttg aaaaacaaag cacatactgc 2520
 gcaccctggg gccactactg cttttgacct ctggctctgt ttcataaagt aatgtcgtgt 2580
 cattctcttt ttaggtgcta caggatttct ttaggtttgt tttctgtcca ccatatttca 2640
 actcatgtgt gctgtttggt gtgctaaaac aaatatttgc tgatgcctga gtgaatagtt 2700
 gaatatttta tataagtcaa atttatacgt aatgattttt cttgtaactt agccgtttct 2760
 cttttacaaa ctcagaaaac ctcagacttt gaaaaggcct tgaagttcct cacctgaaat 2820
 ctgagaactt ggagcgcctt aaaaaatcta aaggaaaaca aaacagtgaa agaacatgat 2880
 atagtcagtg tagagaataa aattatttat gtaattaata ttgaggatgc agataacaca 2940
 ttgtgaaatc ttgcttghaa aaaatctcga tctgctgaag aaagatgttc tctctagaga 3000
 tctttgaaag cataattatt gagcttttaa aatgttagaa acaaaagtta gaccacaca 3060
 tattctggcg tgtggaagat ttgcattcct tcccctgccc gccccgcccc cacacttgtg 3120
 agttgtgcct gtgtacgcag ttcctgtagc actcggctgg gcagaaatca tctttcagca 3180
 ctaagggaac atagttatga tctggacctt ctgggagtgg tcagtgccca agaacaggta 3240
 tgggactcca gaaagtctg ctctcaacct tattttgaaa tagagttaca cattgttcta 3300
 caattatttg agttaataag cagctctttt caaacgtgat tatgcccttc caagtttaaa 3360
 tacactagac tttagtghaa gtaattgacc tcatctcatt tctctcctgt tatattaaga 3420
 tcactttcag taaaaggtag aagcttttga agtggtagg aggaggtaga ggagggacat 3480
 agagcagata ggggctggaa agtgggtgga ggaagagagt ggcttctctt tggcagagta 3540
 ccaaggaaaa gccctatctg tacagaacct ttgtgcctgg gaacttgatg gctgcaacct 3600
 gagctcaac ctagtttgct tgcggagcca gaagagaagc taaaaacctt cagttaacca 3660
 agccagacac caagaaagt aaaccgaaag agaaccctcc acccccgca aaaaaagaa 3720
 gtaaagtggg ttaaagtgat atcatgttag cacagaaaga gaacataagg gtcataaag 3780
 ttcactctgc ccctcttcta tttcaagggt cagaaactaa ggcacaaggg accccgtgtc 3840
 ctgctcttga tcacatagct agtgggtgcc aagccaggtc tagaactctg ttctctgggg 3900

ES 2 748 005 T3

tcacaggctg gctcttcac cctctagaga gatagctcat ctgtgtgcac ctgagcccgt 3960
 tgtgtttcgg agtcaaagca aataaaggct caaactccaa gactgttttg cagaccggct 4020
 gcagtagata tggggggagg agaaacctgc tttaaattgc ttcaagcaag ttgtttctgc 4080
 aaagtggttg acttttttct ttcaactttc tagtgagtca ctgcagcctg agctgttatt 4140
 tgtcattatg caataattca ggaactaact caagattctt ctttttaaat tatttgttta 4200
 tttagagaca gagtcttgct ctgttgccca ggctggagtg cagtgggtgtg atctcggctc 4260
 actgcagcct ctgcctcctg ggttcaagca attctcatgt ctcagcctcc cgaatagctg 4320
 gtattgcagg ctcgtgccac caccctctgc taatttttgt aatttttagtg gagacacggg 4380
 ttcgccatgt tggccgggct cgtcttgagc tcctggcctc aggtgatccg cccgcctcgg 4440
 cctcccaaag tgctgggatt gcagccgtga gcctccacac ccggcctatt tatttathtt 4500
 taaattggct gctcttagaa aggcatacca tgtttctgga tgggaaggct tattaattca 4560
 ccctaattta atgtataaat ttgatgcaat catagtcaca gtcccagtgg aatttttta 4620
 cttgtaaga tgttctaaaa ttaatgagag aacttgaatt accaggatt gaaacactgt 4680
 aaagccacaa tcatgtaaac agtatgttat aaccatggga atagaggctct gtgatacagc 4740
 agaaaaagt gaaaaaaga ataactgtat tcataaaaat taaatgtgg agtcactggg 4800
 ggaaaggatt aaatattcga taatgtagaa acaactcaac tatttgagaa aatgtaaatt 4860
 tagagcctta tctcatgcc aataccaaaa tactatthag atttgattaa aaaataaaaa 4920
 aaaaaaaaaa aaaa 4934

<210> 108
 <211> 2177
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 108
 cgaacgcctt cgcgcgatcg ccctggaaac gcattctctg cgaccggcag ccgccaatgg 60
 gaagggagtg agtgccacga acaggccaat aaggagggag cagtgcgggg tttaaactctg 120
 aggctaggct ggctcttctc ggcgtgctgc ggcggaacgg ctgttggttt ctgctgggtg 180
 taggtccttg gctggtcggg cctccggtgt tctgcttctc cccgctgagc tgctgcctgg 240
 tgaagaggaa gccatggcgc tccgagtcac caggaactcg aaaattaatg ctgaaaataa 300
 ggccaagatc aacatggcag gcgcaaagcg cgttcctacg gccctgctg caacctccaa 360
 gcccgactg aggccaagaa cagctcttgg ggacattggt aacaaagtca gtgaacaact 420
 gcaggccaaa atgcctatga agaaggaagc aaaaccttca gctactggaa aagtcattga 480
 taaaaaacta ccaaacctc ttgaaaaggt acctatgctg gtgccagtgc cagtgtctga 540
 gccagtgcca gagccagaac ctgagccaga acctgagcct gttaaagaag aaaaactttc 600

10

ES 2 748 005 T3

gcctgagcct attttggtg atactgcctc tccaagccca atggaaacat ctggatgtgc 660
ccctgcagaa gaagacctgt gtcaggcttt ctctgatgta attcttgag taaatgatgt 720
ggatgcagaa gatggagctg atccaaacct ttgtagttaa tatgtgaaag atatttatgc 780
ttatctgaga caacttgagg aagagcaagc agtcagacca aaatacctac tgggtcggga 840
agtcactgga aacatgagag ccatccta at tgactggcta gtacaggttc aaatgaaatt 900
caggttggtg caggagacca tgtacatgac tgtctccatt attgatcggg tcatgcagaa 960
taattgtgtg cccaagaaga tgctgcagct ggttggtgct actgccatgt ttattgcaag 1020
caaatatgaa gaaatgtacc ctccagaaat tgggtgacttt gcttttgtga ctgacaacac 1080
ttatactaag caccaaatca gacagatgga aatgaagatt ctaagagctt taaactttgg 1140
tctgggtcgg cctctacctt tgcacttcct tccgagagca tctaagattg gagaggttga 1200
tgtcagcaaa catactttgg ccaaatacct gatggaacta actatggttg actatgacat 1260
ggtgcacttt cctccttctc aaattgcagc aggagctttt tgcttagcac tgaaaattct 1320
ggataatggt gaatggacac caactctaca acattacctg tcatatactg aagaatctct 1380
tcttccagtt atgcagcacc tggctaagaa tgtagtcatg gtaaatcaag gacttacaaa 1440
gcacatgact gtcaagaaca agtatgccac atcgaagcat gctaagatca gcactctacc 1500
acagctgaat tctgcactag ttcaagatth agccaaggct gtggcaaagg tgtaacttgt 1560
aaacttgagt tggagtacta tatttacaaa taaaattggc accatgtgcc atctgtacat 1620
attactgttg catttacttt taataaagct tgtggcccct tttacttttt tatagcttaa 1680
ctaatttgaa tgtggttact tcctactgta gggtagcggg aaagttgtct taaaaggat 1740
gggtgggata ttttaaaaa ctcttttgg tttacctggg gatccaattg atgtatatgt 1800
ttatactg ggttcttgtt ttatatacct ggcttttact ttattaatat gagttactga 1860
aggatgatgga ggtatttgaa aattttactt ccataggaca tactgcatgt aagccaagtc 1920
atggagaatc tgctgcatag ctctatthta aagtaaaagt ctaccaccga atccctagtc 1980
cccctgtttt ctgtttcttc ttgtgattgc tgccataatt ctaagttatt tacttttacc 2040
actatttaag ttatcaactt tagctagtat cttcaaacct tcactttgaa aatgagaat 2100
tttatattct aagccagttt tcattttggt tttgtgtttt ggttaataaa acaactca 2160
aatacaaaaa aaaaaa 2177

<210> 109
<211> 2011
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 109
gcgccgccca gcgcggtgta gggggcaggc gcggatcccg ccaccgccgc gcgctcggcc 60

5

10

ES 2 748 005 T3

cgccgactcc cgcgccgcc gccgccactg ccgtcgccgc cgccgcctgc cgggactgga 120
gcgcgccgtc cgccgcggac aagaccctgg cctcaggccg gagcagcccc atcatgccga 180
gggagcgcag ggagcgggat gcgaaggagc gggacacccat gaaggaggac ggcggcgcgg 240
agttctoggc tcgctccagc aagaggaagg caaacgtgac cgtttttttg caggatccag 300
atgaagaaat ggccaaaatc gacaggacgg cgagggacca gtgtgggagc cagccttggg 360
acaataatgc agtctgtgca gaccctgct ccctgatccc cacacctgac aaagaagatg 420
atgaccgggt ttaccctaac tcaacgtgca agcctcggat tattgcacca tccagaggct 480
ccccgctgcc tgtactgagc tgggcaata gagaggaagt ctggaaaatc atgttaaaca 540
aggaaaagac atacttaagg gatcagcact ttcttgagca acaccctctt ctgcagccaa 600
aatgcgagc aattcttctg gattggtaa tggaggtgtg tgaagtctat aaacttcaca 660
gggagacctt ttacttgcca caagatttct ttgaccggtat tatggcgaca caagaaaatg 720
ttgtaaaaac tcttttacag cttattggga tttcatcttt atttattgca gccaaaacttg 780
aggaaatcta tcctccaaag ttgcaccagt ttgcgtatgt gacagatgga gcttgttcag 840
gagatgaaat tctcaccatg gaattaatga ttatgaaggc ccttaagtgg cgtttaagtc 900
ccctgactat tgtgtcctgg ctgaatgtat acatgcaggc tgcatatcta aatgacttac 960
atgaagtgct actgccgcag tatccccagc aaatctttat acagattgca gagctgttgg 1020
atctctgtgt cctggatggt gactgccttg aatttcctta tggatactt gctgcttcgg 1080
ccttgatca tttctcgtca tctgaattga tgcaaaaggc ttcagggtat cagtgggtgcg 1140
acatagagaa ctgtgtcaag tggatggttc catttgccat ggttataagg gagacgggga 1200
gctcaaaact gaagcacttc agggcgctcg ctgatgaaga tgcacacaac atacagacc 1260
acagagacag cttggatttg ctggacaaag cccgagcaaa gaaagccatg ttgtctgaac 1320
aaaatagggc ttctcctctc cccagtgggc tcctcacc 1380
agagcagcgg gccgaaaatg gcgtgaccac cccatccttc tccaccaaag acagttgcgc 1440
gcctgctcca cgttctcttc tgtctgttgc agcggaggcg tgcgtttgct tttacagata 1500
tctgaatgga agagtgttc ttccacaaca gaagtatttc tgtggatggc atcaaacagg 1560
gcaaagtgtt ttttattgaa tgcttatagg ttttttttaa ataagtgggt caagtacacc 1620
agccacctcc agacaccagt gcgtgctccc gatgctgcta tggaaaggc tacttgacct 1680
aagggactcc cacaacaaca aaagcttga gctgtggagg gccacgggtg cgtggctctc 1740
ctcgcagggt ttctgggctc cgttgtagca agtggagcag gtggttgccg gcaagcgttg 1800
tgagagccc atagccagct gggcagggg ctgccctctc cacattatca gttgacagtg 1860
tacaatgcct ttgatgaact gtttgtaag tgctgctata tctatccatt ttttaataaa 1920
gataaactg tttttgaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa 1980
aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa a 2011

5 <210> 110
<211> 1737
<212> ADN
<213> Homo sapiens

10 <400> 110

ES 2 748 005 T3

gagggcacgg gctccgtagg caccaactgc aaggaccct cccctgctg gcgctcccat 60
ggcacagttc gcgttcgaga gtgacctgca ctcgctgctt cagctggatg cacccatccc 120
caatgcaccc cctgctgctt ggcagcgcga agccaaggaa gccgcaggcc cggccccctc 180
acctatgctg gccgccaacc gatcccacag cgccggcagg actccggggc gaactcctgg 240
caaatccagt tccaaggttc agaccactcc tagcaaacct ggcggtgacc gctatatccc 300
ccatcgctg gctgcccaga tggaggtggc cagcttcctc ctgagcaagg agaaccagcc 360
tgaaaacagc cagacgcccc ccaagaagga acatcagaaa gcctgggctt tgaacctgaa 420
cggttttgat gtagaggaag ccaagatcct tcggctcagt ggaaaaacca caaaaatgctg 480
ccagagggtt atcacgaaca gactgaaagt actctacagc caaaaggcca ctctctggctc 540
cagccggaag acctgctgtt tacattcctt ccctgccaag accgtatcct ggatgctgct 600
gaaatcgaat gactattaac tgaacctgtg ggactggcag tccgggggat gtcggggccg 660
ggccacggcc acgaggtggt ccgtgtggag tgcaagctgg gacacaccgt gccgcttgtg 720
cacagggcca cgcggggaaa taatcccggg gcgcgcaaaag cggcactggc gagagccgca 780
cgggccggtg ctgggggtgg tacaacaggc caaaacaaca cacaaggcca acaagacata 840
cgcgctgctg caccacggtg caaagcgtc agacgagtag taaccggcac tgtggttct 900
gcctccccac ctctcccgtt ctgagcgtaa gataaaagaa agaagagcaa aaagcaaaga 960
aagaagacga gacgagacac acaggaacga acagtaaagc aagctaaagc aaacgcaaga 1020
ccagacaaca gaaatagaaa gaaccaacag agaggagaca gaacaggacg ccagcaacat 1080
agcaacaaac gaacagaaga gagcactaaa caaaagcagc agcaagacga gacaggagag 1140
aaggaggaag gagggccgag cgagcaggga gcgcgagcag cgaggcgaag cagcagacaa 1200
gggcagggca agggcaacga gaggagggc cacacaaaaa ggagagggga caggagaagc 1260
agcgagagaa gcgagaggag aacaagagga agaaaaggag agggagagga gggagagagc 1320
ggaaggagga agaaacagca cgaggcgagc aaggggggag acgcgggggc aggaaaagac 1380
acaggaaggc agcgcggagg aggagaaggg gaagcaggaa ggagacggaa ggagaagagg 1440
gagaggacag cgcaagagag cgcgcgcgcc gacagcgagg gacggagcga gagagaggaa 1500
acggaaaagc agaggggaaga ggagaggcaa cgcagcgaac caaccgaaaa cagcagaaa 1560
agaggagaag gacgcgcaaa gaggcaagcg caagacgaca ggaaacgaag cgagagacga 1620
gaagccggtg acgagcagga gaaagggaag gcaggagaca ggacaggcgg aagagagaca 1680
cgcgagacgc aaagagttag cagaacgaag cgaagagcaa cgcacgagag aaacgac 1737

5 <210> 111
<211> 3053
<212> ADN
<213> Homo sapiens

10 <400> 111

ES 2 748 005 T3

gagcgcggct ggagtttgct gctgccgctg tgcagtttgt tcaggggctt gtggtggtga	60
gtccgagagg ctgcgtgtga gagacgtgag aaggatcctg cactgaggag gtggaaagaa	120
gaggattgct cgaggaggcc tggggctctgt gaggcagcgg agctgggtga aggctgcggg	180
ttccggcgag gcttgagctg tgctgtcgtc atgcctcaaa cccgatcca gccacaggct	240
acaatcagtt ttccaaaaag gaagctgtct cgggcattga acaaagctaa aaactccagt	300
gatgccaaac tagaaccaac aaatgtccaa accgtaacct gttctcctcg tgtaaaagcc	360
ctgcctctca gcccaggaa acgtctgggc gatgacaacc tatgcaacac tccccattta	420
cctccttggt ctccacaaa gcaaggcaag aaagagaatg gtccccctca ctcacataca	480
cttaagggac gaagattggt atttgacaat cagctgacaa ttaagtctcc tagcaaaaga	540
gaactagcca aagttcacca aaacaaaata ctttcttcag ttagaaaaag tcaagagatc	600
acaacaaatt ctgagcagag atgtccactg aagaaagaat ctgcatgtgt gagactattc	660
aagcaagaag gcacttgcta ccagcaagca aagctggctc tgaacacagc tgtcccagat	720
cggctgcctg ccagggaaag ggagatggat gtcacagga atttcttgag ggaacacatc	780
tgtgggaaaa aagctggaag cctttacctt tctggtgctc ctggaactgg aaaaactgcc	840
tgcttaagcc ggattctgca agacctcaag aaggaactga aaggctttaa aactatcatg	900
ctgaattgca tgccttgag gactgcccag gctgtattcc cagctattgc tcaggagatt	960
tgtcaggaag agtatccag gccagctggg aaggacatga tgaggaaatt ggaaaaacat	1020
atgactgcag agaagggccc catgattgtg ttggtattgg acgagatgga tcaactggac	1080
agcaaaggcc aggatgtatt gtacacgcta tttgaatggc catggctaag caattctcac	1140
ttggtgctga ttggtattgc taataccctg gatctcacag atagaattct acctaggctt	1200
caagctagag aaaaatgtaa gccacagctg ttgaacttcc caccttatac cagaaatcag	1260
atagtacta ttttgcaaga tcgacttaat caggtatcta gagatcaggt tctggacaat	1320
gctgcagttc aattctgtgc ccgcaaagtc tctgctgttt caggagatgt tcgcaaagca	1380
ctggatgttt gcaggagagc tattgaaatt gtagagtcag atgtcaaaag ccagactatt	1440
ctcaaaccac tgtctgaatg taaatcacct tctgagcctc tgattcccaa gagggttggt	1500

ES 2 748 005 T3

cttattcaca tatcccaagt catctcagaa gttgatggta acaggatgac cttgagccaa 1560
 gaaggagcac aagattcctt ccctcttcag cagaagatct tggtttgctc tttgatgctc 1620
 ttgatcaggc agttgaaaat caaagaggtc actctgggga agttatatga agcctacagt 1680
 aaagtctgtc gcaaacagca ggtggcggct gtggaccagt cagagtgttt gtcactttca 1740
 gggctcttgg aagccagggg catttttagga ttaaagagaa acaaggaaac ccgtttgaca 1800
 aaggtgtttt tcaagattga agagaaagaa atagaacatg ctctgaaaga taaagcttta 1860
 attggaata tcttagctac tggattgcct taaattcttc tcttacacc caccgaaaag 1920
 tattcagctg gcatttagag agctacagtc ttcatttttag tgctttacac attcgggctt 1980
 gaaaacaaat atgacctttt ttacttgaag ccaatgaatt ttaatctata gattctttaa 2040
 tattagcaca gaataatc tttgggtcct actattttta ccataaaaag tgaccaggta 2100
 gacctttttt aattacattc actacttcta ccacttgtgt atctctagcc aatgtgcttg 2160
 caagtgtaca gatctgtgta gaggaatgtg tgtatattta cctcttcggt tgctcaaaca 2220
 tgagtgggta tttttttggt tggttttttt gttgttgggt tttttgaggc gcgctcacc 2280
 ctggtgccc aagctggagt caatggcgcg ttctctgctc actacagcac ccgcttccc 2340
 ggttgaagtg attctcttgc ctacagctcc cgagttagct ggattacag tgcccaccac 2400
 cgcgcccagc taatttttta attttttagta gagacaggg tttaccatgt tggccaggct 2460
 ggtcttgaac tcctgaccct caagtgatct gccaccttg gcctccctaa gtgctgggat 2520
 tataggcgtg agccaccatg ctacagcatt aaggtatttt gtaagaact ttaagtttag 2580
 ggtaagaaga atgaaaatga tccagaaaaa tgcaagcaag tccacatgga gatttggagg 2640
 aacttggtta aagaatttat ttctttgtat agtatactat gttcatgggt cagatactac 2700
 aacattgtgg catttttagac tcggttagtt tcttgggcac tcccaggggc gttggggcca 2760
 taaggagact ataactctac agattgtgaa tatatttatt ttcaagttgc attctttgtc 2820
 tttttaagca atcagatttc aagagagctc aagctttcag aagtcaatgt gaaaattcct 2880
 tcctaggctg tcccacagtc tttgctgccc ttagatgaag ccacttgttt caagatgact 2940
 actttggggg tgggttttca tctaaacaca tttttccagt cttattagat aaattagtc 3000
 atatggttg ttaatcaaga gccttctggg tttggttgg tggcattaaa tgg 3053

<210> 112
 <211> 1843
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 112
 gcggaatgg gcgggacttc cagtaggagg cggcaagttt gaaaagtgat gacgggtgac 60
 gtttgcctgat ttttgacttt gctttagct gctccccgaa ctgcccgtct tcctgtcggc 120

10

ES 2 748 005 T3

ggccggcact gtagattaac aggaaacttc caagatggaa actttgtctt tccccagata 180
 taatgtagct gagattgtga ttcattatcg caataagatc ttaacaggag ctgatggtaa 240
 aaacctcacc aagaatgatc tttatccaaa tccaaagcct gaagtcttgc acatgatcta 300
 catgagagcc ttacaaatag tatatggaat tcgactggaa catttttaca tgatgccagt 360
 gaactctgaa gtcattgtatc cacatttaac ggaaggcttc ttaccattca gcaatttagt 420
 tactcatctg gactcatttt tgcctatctg ccgggtgaat gactttgaga ctgctgatat 480
 tctatgtcca aaagcaaaac ggacaagtgc gtttttaagt ggcattatca actttattca 540
 cttcagagaa gcatgccgtg aaacgtatat ggaatttctt tggcaatata aatcctctgc 600
 ggacaaaatg caacagttaa acgccgcaca ccaggaggca ttaatgaaac tggagagact 660
 tgattctggt ccagttgaag agcaagaaga gttcaagcag ctttcagatg gaattcagga 720
 gctacaacaa tcaactaaac aggattttca tcaaaaaacg atagtgtctgc aagagggaaa 780
 ttcccaaaag aagtcaaata tttcagagaa aaccaagcgt ttgaatgaac taaaattgtc 840
 ggtggtttct ttgaaagaaa tacaagagag tttgaaaaca aaaattgtgg attctccaga 900
 gaagttaaag aattataaag aaaaaatgaa agatacggtc cagaagctta aaaatgccag 960
 acaagaagtg gtggagaaat atgaaatcta tggagactca gttgactgcc tgccttcatg 1020
 tcagttggaa gtgcagttat atcaaaagaa aatacaggac ctttcagata atagggaaaa 1080
 attagccagt atcttaaagg agagcctgaa cttggaggac caaattgaga gtgatgagtc 1140
 agaactgaag aaattgaaga ctgaagaaaa ttcgttcaaa agactgatga ttgtgaagaa 1200
 ggaaaaactt gccacagcac aattcaaaat aaataagaag catgaagatg ttaagcaata 1260
 caaacgcaca gtaattgagg attgcaataa agttcaagaa aaaagaggtg ctgtctatga 1320
 acgagtaacc acaattaatc aagaaatcca aaaaattaaa cttggaattc aacaactaaa 1380
 agatgctgct gaaagggaga aactgaagtc ccaggaaata tttctaaact tgaaaactgc 1440
 tttggagaaa taccacgacg gtattgaaaa ggcagcagag gactcctatg ctaagataga 1500
 tgagaagaca gctgaactga agaggaagat gttcaaaatg tcaacctgat taacaaaatt 1560
 acatgtcttt ttgtaaatgg cttgccatct ttttaattttc tatttagaaa gaaaagttga 1620
 agcgaatgga agtatcagaa gtaccaaata atgttgctt catcagtttt tataactct 1680
 cataagtagt taataagatg aatttaatgt aggcttttat taatttataa ttaaataaac 1740
 ttgtgcagct attcatgtct ctactctgcc cttgttgta aatagtttga gtaaaacaaa 1800
 actagttacc tttgaaatat atatattttt ttctgttact atc 1843

<210> 113
 <211> 3686
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 113

ES 2 748 005 T3

ggctagcgcg ggaggtggag aaagaggctt gggcgccccc gctgtagccg cgtgtgggag 60
 gacgcacggg cctgcttcaa agctttggga taacagcgcg tccgggggat aatgaatgcg 120
 gagcctccgt tttcagtcga cttcagatgt gtctccactt ttttccgctg tagccgcaag 180
 gcaagaaaac atttctcttc ccgtactgag gaggctgagg agtgcactgg gtgttctttt 240
 ctctctaac ccagaactgc gagacagagg ctgagtcctt gtaaagaaca gctccagaaa 300
 agccaggaga gcgcaggagg gcatccggga ggccaggagg ggttcgctgg ggcctcaacc 360
 gcaccacat cggctccacc tgcgaggggg cgggacctcg tggcgctgga ccaatcagca 420
 cccacctgcg ctccactggc ctctcccgc tggctcccgg gggctgcggt gctcaaaggg 480
 gcaagagctg agcggaaacac cggcccgcg tgcgggcagc tgcttcccc ctctctctgc 540
 agccatgggg ctccctcgtg gacctctgc gtctctctc cttctccagg tttgctggct 600
 gcagtgcgcg gcctccgagc cgtgccgggc ggtcttcagg gaggctgaag tgacctgga 660
 ggcgggaggc gcggagcagg agccccgcca ggcgctgggg aaagtattca tgggctgccc 720
 tgggcaagag ccagctctgt ttagcactga taatgatgac ttcactgtgc ggaatggcga 780
 gacagtccag gaaagaaggt cactgaagga aaggaatcca ttgaagatct tcccatccaa 840
 acgtatctta cgaagacaca agagagattg ggtggttgc ccaatatctg tccctgaaaa 900
 tggcaagggt cccttcccc agagactgaa tcagctcaag tctaataaag atagagacac 960
 caagattttc tacagcatca cggggccggg ggcagacagc ccccctgagg gtgtcttcgc 1020
 tgtagagaag gagacaggct ggttgttgtt gaataagcca ctggaccggg aggagattgc 1080
 caagtatgag ctctttggcc acgctgtgtc agagaatggt gcctcagtgg aggaccccat 1140
 gaacatctcc atcatagtga ccgaccagaa tgaccacaag cccaagtta cccaggacac 1200
 cttccgaggg agtgtcttag agggagtcct accaggctact tctgtgatgc agatgacagc 1260
 cacagatgag gatgatgcca tctacaccta caatggggtg gttgcttact ccatccatag 1320
 ccaagaacca aaggaccac acgacctcat gttcacaatt caccggagca caggcaccat 1380
 cagcgtcatc tccagtggcc tggaccggga aaaagtccct gactacacac tgaccatcca 1440
 ggccacagac atggatgggg acggctccac caccacggca gtggcagtag tggagatcct 1500
 tgatgccaat gacaatgtc ccatgttga ccccagaag tacgaggccc atgtgcctga 1560
 gaatgcagtg ggccatgagg tgcagaggct gacggctact gatctggacg ccccaactc 1620
 accagcgtgg cgtgccacct acctatcat gggcgtgac gacggggacc attttaccat 1680
 caccaccac cctgagagca accagggcat cctgacaacc aggaagggtt tggattttga 1740
 ggccaaaaac cagcacaccc tgtacgttga agtgaccaac gaggcccctt ttgtgctgaa 1800
 gctcccaacc tccacagcca ccatagtggc ccacgtggag gatgtgaatg aggcacctgt 1860

ES 2 748 005 T3

gtttgtccca ccctccaaag tcgttgaggt ccaggagggc atccccactg gggagcctgt 1920
 gtgtgtctac actgcagaag accctgacaa ggagaatcaa aagatcagct accgcatcct 1980
 gagagaccca gcaggggtgc tagccatgga cccagacagt gggcaggtca cagctgtggg 2040
 caccctcgac cgtgaggatg agcagtttgt gaggaacaac atctatgaag tcatggctct 2100
 ggccatggac aatggaagcc ctcccaccac tggcacggga acccttctgc taactgat 2160
 tgatgtcaac gaccatggcc cagtcctga gccocgtcag atcaccatct gcaaccaaag 2220
 ccctgtgogc caggtgctga acatcacgga caaggacctg tctccccaca cctccccttt 2280
 ccaggcccag ctcacagatg actcagacat ctactggacg gcagaggtca acgaggaagg 2340
 tgacacagtg gtcttgtccc tgaagaagtt cctgaagcag gatacatatg acgtgcacct 2400
 ttctctgtct gaccatggca acaaagagca gctgacggtg atcagggcca ctgtgtgca 2460
 ctgccatggc catgtcgaaa cctgcctgg accctggaaa ggaggtttca tctccctgt 2520
 gctgggggct gtccctggctc tgctgttct cctgctggtg ctgcttttgt tggtgagaaa 2580
 gaagcgyaag atcaaggagc ccctcctact cccagaagat gacaccogtg acaacgtctt 2640
 ctactatggc gaagaggggg gtggcgaaga ggaccaggac tatgacatca cccagctcca 2700
 ccgaggtctg gaggccaggc cggaggtggt tctccgcaat gacgtggcac caaccatcat 2760
 cccgacaccc atgtaccgct ctaggccagc caaccagat gaaatcggca actttataat 2820
 tgagaacctg aaggcgggcta acacagaccc cacagccccg ccctacgaca ccctcttgg 2880
 gttcgactat gagggcagcg gctccgagc cgcgtccctg agctccctca cctcctccgc 2940
 ctccgaccaa gaccaagatt acgattatct gaaagagtg ggcagccgct tcaagaaget 3000
 ggcagacatg tacgggtggc gggaggacga ctaggcggcc tgcctgcagg gctggggacc 3060
 aaacgtcagg ccacagagca tctccaagg gtctcagttc ccccttcagc tgaggacttc 3120
 ggagcttgtc aggaagtggc cgtagcaact tggcggagac aggctatgag tctgacgta 3180
 gagtggttgc ttccttagcc tttcaggatg gaggaatgtg ggcagtttga cttcagcact 3240
 gaaaacctct ccacctgggc cagggttgc tcagaggcca agtttccaga agcctcttac 3300
 ctgccgtaaa atgctcaacc ctgtgtcctg ggccctggcc tgctgtgact gacctacagt 3360
 ggactttctc tctggaatgg aacctctta ggccctctgg tgcaacttaa ttttttttt 3420
 taatgctatc ttcaaacgt tagagaaagt tcttcaaaag tgcagcccag agctgctggg 3480
 cccactggcc gtccctgatt tctggtttcc agacccaat gcctcccatt cggatggatc 3540
 tctgcgtttt tatactgagt gtgcctaggt tgccccttat tttttatctt ccctggtgcg 3600
 ttgctataga tgaaggtgga ggacaatcgt gtatatgtac tagaactttt ttattaaaga 3660
 aacttttccc aaaaaaaaa aaaaaa 3686

<210> 114
 <211> 10316
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 114

ES 2 748 005 T3

gagaccagaa gcgggcgaat tgggcaccgg tggcggtgc gggcagttg aattagactc	60
tgggctccag cccgccgaag ccgcgccaga actgtactct ccgagaggtc gttttcccg	120
ccccgagagc aagtttattt acaaatgttg gagtaataaa gaaggcagaa caaatgagc	180
tgggctttgg aagaatggaa agaagggtg cctacaagag ctcttcagaa aattcaagag	240
cttgaaggac agcttgacaa actgaagaag gaaaagcagc aaaggcagtt tcagcttgac	300
agtctcgagg ctgcgctgca gaagcaaaaa cagaaggtg aaaatgaaaa aaccgaggg	360
acaaacctga aaaggagaa tcaaagattg atggaatat gtgaaagtct ggagaaaact	420
aagcagaaga tttctcatga acttcaagtc aaggagtcac aagtgaattt ccaggaagga	480
caactgaatt caggcaaaaa acaaatagaa aaactggaac aggaacttaa aaggtgtaa	540
tctgagcttg aaagaagcca acaagctgag cagtctgag atgtctctct gaatccatgc	600
aatacaccac aaaaaatttt tacaactcca ctaacaccaa gtcaatatta tagtggtcc	660
aagtatgaag atctaaaaga aaaatataat aaagaggtg aagaacgaaa aagattagag	720
gcagaggtta aagccttgca ggctaaaaaa gcaagccaga ctcttcaca agccaccatg	780
aatcaccgag acattgcccg gcatcaggct tcatcatctg tgttctcatg gcagcaagag	840
aagaccccaa gtcatctttc atctaattct caaagaactc caattaggag agatttctct	900
gcatcttact tttctgggga acaagaggtg actccaagtc gatcaacttt gcaaatagg	960
aaaagagatg ctaatagcag tttctttgac aattctagca gtctcatct tttgatcaa	1020
ttaaagcgc agaatcaaga gctaagaaac aagattaatg agttggaact acgcctgcaa	1080
ggacatgaaa aagaaatgaa aggccaagtg aataagttt aagaactcca actccaactg	1140
gagaaagcaa aagtggaatt aattgaaaa gagaaagttt tgaacaaatg tagggatgaa	1200
ctagtgagaa caacagcaca atacgaccag gcgtcaacca agtatactgc attggaacaa	1260
aaactgaaaa aattgacgga agatttgagt tgtcagcgac aaaatgcaga aagtgccaga	1320
tgttctctgg aacagaaaat taaggaaaa gaaaaggagt ttcaagagga gctctcccg	1380
caacagcgtt ctttccaaac actggaccag gaggatcc agatgaaggc cagactcacc	1440
caggagttac agcaagccaa gaatatgac aacgtcctgc aggtgaact ggataaactc	1500
acatcagtaa agcaacagct agaaaacaat ttggaagagt ttaagcaaaa gttgtgcaga	1560
gctgaacagg cgttccaggc gagtcagatc aaggagaatg agctgaggag aagcatggag	1620
gaaatgaaga aggaaaacaa cctccttaag agtcactctg agcaaaaggc cagagaagtc	1680

ES 2 748 005 T3

tgccacctgg aggcagaact caagaacatc aaacagtgtt taaatcagag ccagaatfff	1740
gcagaagaaa tgaaagcgaa gaatacctct caggaaacca tgtaagaga tcttcaagaa	1800
aaaataaatc agcaagaaaa ctccttgact tttagaaaaac tgaagcttgc tgtggctgat	1860
ctggaaaagc agcgagattg ttctcaagac cttttgaaga aaagagaaca tcacattgaa	1920
caacttaatg ataagttaag caagacagag aaagagtcca aagccttgct gagtgcctta	1980
gagttaaaaa agaaaagaata tgaagaattg aaagaagaga aaactctggt ttcttggtgg	2040
aaaagtgaaa acgaaaaact tttaactcag atggaatcag aaaaggaaaa cttgcagagt	2100
aaaattaatc acttggaac ttgtctgaag acacagcaaa taaaaagtca tgaatacaac	2160
gagagagtaa gaacgctgga gatggacaga gaaaacctaa gtgtcgagat cagaaacctt	2220
cacaacgtgt tagacagtaa gtcagtgagg gtagagaccc agaaactagc ttatatggag	2280
ctacagcaga aagctgagtt ctcatcag aaacatcaga aggaaataga aaatatgtgt	2340
ttgaagactt ctcatcttac tgggcaagtt gaagatctag aacacaagct tcagttactg	2400
tcaaatgaaa taatggacaa agaccggtgt taccaagact tgcattgccga atatgagagc	2460
ctcagggatc tgctaaaaatc caaagatgct tctctggtga caaatgaaga tcatcagaga	2520
agtcttttgg cttttgatca gcagcctgcc atgcatcatt cctttgcaaa tataattgga	2580
gaacaaggaa gcatgccttc agagaggagt gaatgtcgtt tagaagcaga ccaaagtccg	2640
aaaaattctg ccatcctaca aaatagagtt gattcacttg aattttcatt agagtctcaa	2700
aaacagatga actcagacct gcaaaaagcag tgtgaagagt tgggtgcaaat caaaggagaa	2760
atagaagaaa atctcatgaa agcagaacag atgcatcaaa gttttgtggc tgaacaagt	2820
cagcgcatta gtaagttaca ggaagacact tctgctcacc agaattgtgt tgctgaaacc	2880
ttaagtgcc ttgagaacaa ggaaaaagag ctgcaacttt taaatgataa ggtagaaact	2940
gagcaggcag agattcaaga attaaaaag agcaacctc tacttgaaga ctctctaaag	3000
gagctacaac ttttatccga aaccctaagc ttggagaaga aagaaatgag ttccatcatt	3060
tctctaaata aaagggaat tgaagagctg acccaagaga atgggactct taaggaaatt	3120
aatgcatcct taaatcaaga gaagatgaac ttaatccaga aaagtgagag ttttgcaaac	3180
tatatagatg aaaggagaa aagcatttca gagttatctg atcagtacaa gcaagaaaa	3240
cttattttac tacaagatg tgaagaaacc ggaaatgcat atgaggatct tagtcaaaaa	3300
tacaagcag cacaggaaaa gaattctaaa ttagaatgct tgctaaatga atgcaactag	3360
ctttgtgaaa ataggaaaaa tgagttggaa cagctaaagg aagcatttgc aaaggaacac	3420
caagaattct taacaaaatt agcatttgct gaagaaagaa atcagaatct gatgctagag	3480
ttggagacag tgcagcaagc tctgagatct gagatgacag ataaccaaaa caattctaag	3540
agcgaggctg gtggtttaaa gcaagaaatc atgactttaa aggaagaaca aaacaaaatg	3600

ES 2 748 005 T3

caaaaggaag ttaatgactt attacaagag aatgaacagc tgatgaaggt aatgaagact	3660
aaacatgaat gtcaaaatct agaatcagaa ccaattagga actctgtgaa agaaagagag	3720
agtgagagaa atcaatgtaa ttttaaacct cagatggatc ttgaagttaa agaaatctct	3780
ctagatagtt ataatgcgca gttggtgcaa ttagaagcta tgctaagaaa taaggaatta	3840
aaacttcagg aaagtgagaa ggagaaggag tgcctgcagc atgaattaca gacaattaga	3900
ggagatcttg aaaccagcaa tttgcaagac atgcagtcac aagaaattag tggccttaa	3960
gactgtgaaa tagatgcgga agaaaagtat atttcagggc ctcatgagtt gtcaacaagt	4020
caaaacgaca atgcacacct tcagtgtctc ctgcaaacia caatgaacia gctgaatgag	4080
ctagagaaaa tatgtgaaat actgcaggct gaaaagtatg aactcgtaac tgagctgaat	4140
gattcaaggt cagaatgtat cacagcaact aggaaaatgg cagaagaggt agggaaacta	4200
ctaaatgaag ttaaaatatt aatgatgac agtggctctc tccatgggta gttagtggaa	4260
gacataccag gaggtgaatt tgggtaacia ccaaatgaac agcaccctgt gtctttggct	4320
ccattggacg agagtaattc ctacgagcac ttgacattgt cagacaaaaga agttcaaatg	4380
cactttgccg aattgcaaga gaaattctta tctttacaaa gtgaacacia aatttacat	4440
gatcagcact gtcagatgag ctctaaaatg tcagagctgc agacctatgt tgactatta	4500
aaggccgaaa atttggctct gtcaacgaat ctgagaaact ttcaaggtga cttggtgaag	4560
gagatgcagc tgggcttggg ggaggggctc gttccatccc tgtcatcctc ttgtgtgcct	4620
gacagctcta gtcttagcag tttgggagac tcctcctttt acagagctct tttagaacag	4680
acaggagata tgtctctttt gagtaattta gaaggggctg tttcagcaaa ccagtgcagt	4740
gtagatgaag tattttgcag cagtctgcag gaggagaatc tgaccaggaa agaaaccct	4800
tcggccccag cgaaggggtg tgaagagctt gagtccctct gtgaggtgta ccggcagtc	4860
ctcgagaagc tagaagagaa aatggaaagt caagggatta tgaaaaataa ggaaattcaa	4920
gagctcgagc agttattaag ttctgaaagc caagagcttg actgccttag gaagcagtat	4980
ttgtcagaaa atgaacagtg gcaacagaag ctgacaagcg tgactctgga gatggagtcc	5040
aagttggcgg cagaaaagaa acagacggaa caactgtcac ttgagctgga agtagcacga	5100
ctccagctac aaggtctgga cttaagttct cggctcttgc ttggcatcga cacagaagat	5160
gctattcaag gccgaaatga gagctgtgac atatcaaaag aacatacttc agaaactaca	5220
gaaagaacac caaagcatga tgttcatcag atttgtgata aagatgctca gcaggacctc	5280
aatctagaca ttgagaaaat aactgagact ggtgcagtga aaccacagc agagtgtct	5340
ggggaacagt cccagatac caattatgag cctccagggg aagataaaac ccagggctct	5400
tcagaatgca tttctgaatt gtcattttct ggtcctaagc ctttgggtacc tatggatttc	5460

ES 2 748 005 T3

ctggggaatc aggaagatat ccataatcct caactgcggg taaaagagac atcaaatgag 5520
 aatttgagat tacttcatgt gatagaggac cgtgacagaa aagttgaaag ttgctaata 5580
 gaaatgaaag aattagactc aaaactccat ttacaggagg tacaactaat gacccaaaatt 5640
 gaagcatgca tagaattgga aaaaatagtt ggggaactta agaaagaaaa ctcagattta 5700
 agtgaaaaat tggaatattt ttcttggat caccaggagt tactccagag agtagaaact 5760
 tctgaaggcc tcaattctga tttagaatg catgcagata aatcatcacg tgaagatatt 5820
 ggagataatg tggccaaggt gaatgacagc tggaaggaga gatttcttga tgtggaaaat 5880
 gagctgagta ggatcagatc ggagaaagct agcattgagc atgaagccct ctacctggag 5940
 gctgacttag aggtagtcca aacagagaag ctatgtttag aaaaagacaa tgaaaataag 6000
 cagaaggtta ttgtctgcct tgaagaagaa ctctcagtgg tcacaagtga gagaaaccag 6060
 cttcgtggag aattagatac tatgtcaaaa aaaaccacgg cactggatca gttgtctgaa 6120
 aaaatgaagg agaaaaacaca agagcttgag tctcatcaaa gtgagtgctc ccattgcatt 6180
 caggtggcag aggcagaggt gaaggaaaag acggaactcc ttcagacttt gtcctctgat 6240
 gtgagtgagc tgttaaaaga caaaactcat ctccaggaaa agctgcagag ttgggaaaag 6300
 gactcacagc cactgtcttt gacaaaatgt gagctggaaa accaaattgc acaactgaat 6360
 aaagagaaag aattgcttgt caaggaatct gaaagcctgc aggccagact gagtgaatca 6420
 gattatgaaa agctgaatgt ctccaaggcc ttggaggccg cactggtgga gaaaggtag 6480
 ttcgcattga ggctgagctc aacacaggag gaagtgcac agctgagaag aggcacagag 6540
 aaactgagag ttcgcattga ggccgatgaa aagaagcagc tgcacatcgc agagaaactg 6600
 aaagaacgcg agcgggagaa tgattcactt aaggataaag ttgagaacct tgaaagggaa 6660
 ttgcagatgt cagaagaaaa ccaggagcta gtgattcttg atgccgagaa ttccaaagca 6720
 gaagtagaga ctctaaaaac acaaatagaa gagatggcca gaagcctgaa agtttttgaa 6780
 ttagaccttg tcacgttaag gtctgaaaaa gaaaatctga caaaacaaat acaagaaaaa 6840
 caaggtcagt tgtcagaact agacaagtta ctctctcat ttaaaagtct gttagaagaa 6900
 aaggagcaag cagagataca gatcaaagaa gaatctaaaa ctgcagtgga gatgcttcag 6960
 aatcagttaa aggagctaaa tgaggcagta gcagccttgt gtggtgacca agaaattatg 7020
 aaggccacag aacagagtct agaccacca atagaggaag agcatcagct gagaaatagc 7080
 attgaaaagc tgagagcccg cctagaagct gatgaaaaga agcagctctg tgtcttcaa 7140
 caactgaagg aaagtgagca tcatgcagat ttacttaagg gtagagtgga gaacctgaa 7200
 agagagctag agatagccag gacaaaccaa gagcatgcag ctcttgaggc agagaattcc 7260
 aaaggagagg tagagaccct aaaagcaaaa atagaaggga tgacccaaag tctgagaggt 7320
 ctggaattag atgttgttac tataaggtca gaaaaagaaa atctgacaaa tgaattacaa 7380

ES 2 748 005 T3

aaagagcaag agcgaatatc tgaattagaa ataataaatt catcatttga aaatattttg	7440
caagaaaaag agcaagagaa agtacagatg aaagaaaaat caagcactgc catggagatg	7500
cttcaaacac aattaaaga gctcaatgag agagtggcag ccctgcataa tgaccaagaa	7560
gcctgtaagg ccaaagagca gaatcttagt agtcaagtag agtgtcttga acttgagaag	7620
gctcagttgc tacaaggcct tgatgaggcc aaaaataatt atattgtttt gcaatcttca	7680
gtgaatggcc tcattcaaga agtagaagat ggcaagcaga aactggagaa gaaggatgaa	7740
gaaatcagta gactgaaaaa tcaaattcaa gaccaagagc agcttgtctc taaactgtcc	7800
caggtggaag gagagcacca actttggaag gagcaaaact tagaactgag aaatctgaca	7860
gtggaattgg agcagaagat ccaagtgcta caatccaaaa atgcctcttt gcaggacaca	7920
ttagaagtgc tgcagagttc ttacaagaat ctagagaatg agcttgaatt gacaaaaatg	7980
gacaaaaatg cctttgttga aaaagtaaac aaaatgactg caaaggaaac tgagctgcag	8040
agggaaatgc atgagatggc acagaaaaca gcagagctgc aagaagaact cagtggagag	8100
aaaaataggc tagctggaga gttgcagtta ctgttggaag aaataaagag cagcaaagat	8160
caattgaagg agctcacact agaaaatagt gaattgaaga agagcctaga ttgcatgcac	8220
aaagaccagg tggaaaagga agggaaagtg agagaggaaa tagctgaata tcagctacgg	8280
cttcatgaag ctgaaaagaa acaccaggct ttgcttttgg acacaaaca acagtatgaa	8340
gtagaaatcc agacataccg agagaaattg acttctaag aagaatgtct cagttcacag	8400
aagctggaga tagacctttt aaagtctagt aaagaagagc tcaataattc attgaaagct	8460
actactcaga ttttggaaga attgaagaaa accaagatgg acaatctaaa atatgtaaat	8520
cagttgaaga aggaaaatga acgtgccag gggaaaatga agttgttgat caaatcctgt	8580
aaacagctgg aagaggaaaa ggagatactg cagaaagaac tctctcaact tcaagctgca	8640
caggagaagc agaaaacagg tactgttatg gataccaagg tcgatgaatt aacaactgag	8700
atcaaagaac tgaaagaaac tcttgaagaa aaaaccaagg aggcagatga atacttgat	8760
aagtactggt ccttgcttat aagccatgaa aagttagaga aagctaaaga gatgtagag	8820
acacaagtgg cccatctgtg ttcacagcaa tctaacaag attcccgagg gtctcctttg	8880
ctaggtccag ttgttccag accatctcca atccctctg ttactgaaaa gaggttatca	8940
tctggccaaa ataaagcttc aggcaagagg caaagatcca gtggaatatg ggagaatggt	9000
agaggacca cacctgctac ccagagagc ttttctaaaa aaagcaagaa agcagtcag	9060
agtgttattc accctgcaga agacacggaa ggtactgagt ttgagccaga gggacttcca	9120
gaagttgtaa agaaagggtt tgctgacatc ccgacaggaa agactagccc atatatctg	9180
cgaagaacaa ccatggcaac tcggaccagc cccgcctgg ctgcacagaa gttagcgcta	9240

ES 2 748 005 T3

tccccactga gtctcggcaa agaaaatctt gcagagtcct ccaaaccaac agctggtggc 9300
 agcagatcac aaaaggtcaa agttgctcag cggagcccag tagattcagg caccatcctc 9360
 cgagaacca ccacgaaatc cgtcccagtc aataatcttc ctgagagaag tccgactgac 9420
 agcccagag agggcctgag ggtcaagcga ggccgacttg tcccagccc caaagctgga 9480
 ctggagtcca acggcagtga gaactgtaag gtccagtga ggcactttgt gtgtcagtac 9540
 ccctgggagg tgccagtcac tgaatagata aggctgtgcc tacaggactt ctctttagtc 9600
 agggcatgct ttattagtga ggagaaaaca attccttaga agtcttaa atattgtact 9660
 ctttagatct cccatgtgta ggtattgaaa aagtttgaa gactgatca cctgttagca 9720
 ttgccattcc tctactgcaa tgtaaagt ataaagctat gtatataaag ctttttgta 9780
 atatgttaca attaaaatga caagcactat atcacaatct ctgtttgat gtgggtttta 9840
 cactaaaaaa atgcaaaaca cattttattc ttctaattaa cagctcctag gaaaatgtag 9900
 acttttgctt tatgatattc tatctgtagt atgaggcatg gaatagtttt gtatcgggaa 9960
 tttctcagag ctgagtaaaa tgaaggaaaa gcatgttatg tgtttttaag gaaaatgtgc 10020
 acacatatac atgtaggagt gtttatcttt ctcttacaat ctgttttaga catctttgct 10080
 tatgaaacct gtacatatgt gtgtgtgggt atgtgtttat ttccagtgag ggctgcaggc 10140
 ttcctagagg tgtgctatac catgctctg tcgtgtgct tttttctgtt ttttagaccaa 10200
 ttttttacag ttcttttgta agcattgtcg tatctggtga tggattaaca tatagccttt 10260
 gttttcta at aaaatagtcg ccttcgtttt ctgtaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 10316

<210> 115
 <211> 2639
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 115
 ggcacgaggg gccgacgcga gcgccgcgct tcgcttcagc tgctagctgg cccaagggag 60
 gcgaccgcgg aggggtggcga ggggcggcca ggacccgcag ccccggggcc gggccggtcc 120
 ggaccgccag ggagggcag tcaagtggca gatcgcgctc gcgggattca atctctgccc 180
 gctctgataa cagtcctttt ccctggcgct cacttcgtgc ctggcaccgc gctgggcgcc 240
 tcaagaccgt tgtctcttcg atcgcttctt tggacttggc gaccatttca gagatgtctt 300
 ccagaagtac caaagattta attaaaagta agtggggatc gaagcctagt aactccaaat 360
 ccgaaactac attagaaaaa ttaaaggag aaattgcaca cttaaagaca tcagtggatg 420
 aatcacaag tgggaaagga aagctgactg ataaagagag acacagactt ttggagaaaa 480
 ttcgagtctt tgaggctgag aaggagaaga atgcttatca actcacagag aaggacaaag 540
 aaatacagcg actgagagac caactgaagg ccagatatag tactaccgca ttgcttgaac 600

10

ES 2 748 005 T3

agctggaaga gacaacgaga gaaggagaaa ggagggagca ggtggtgaaa gccttatctg 660
 aagagaaaga cgtattgaaa caacagttgt ctgctgcaac ctcacgaatt gctgaacttg 720
 aaagcaaac caatacactc cgtttatcac agactgtggc tccaaactgc ttcaactcat 780
 caataaataa tattcatgaa atggaaatac agctgaaaga tgctctggag aaaaatcagc 840
 agtggtctgt gtatgatcag cagcgggaag tctatgtaaa aggactttta gcaaagatct 900
 ttgagttgga aaagaaaacg gaaacagctg ctcatcact cccacagcag acaaaaaagc 960
 ctgaatcaga aggttatctt caagaagaga agcagaaatg ttacaacgat ctcttgcaa 1020
 gtgcaaaaaa agatcttgag gttgaaacgac aaaccataac tcagctgagt tttgaactga 1080
 gtgaatttgc aagaaaatat gaagaaaccc aaaaagaagt tcacaattta aatcagctgt 1140
 tgtattcaca aagaagggca gatgtgcaac atctggaaga tgataggcat aaaacagaga 1200
 agatacaaaa actcagggaa gagaatgata ttgctagggg aaaacttgaa gaagagaaga 1260
 agagatccga agagctctta tctcaggtcc agtttcttta cacatctctg ctaaagcagc 1320
 aagaagaaca aacaagggta gctctgttg aacaacagat gcaggcatgt actttagact 1380
 ttgaaaatga aaaactcgac cgtcaacatg tgcagcatca attgcatgta attcttaagg 1440
 agctccgaaa agcaagaaat caaataacac agttggaatc cttgaaacag ctcatgagt 1500
 ttgccatcac agagcatta gtcactttcc aaggagagac tgaaaacaga gaaaaagttg 1560
 ccgcctcacc aaaaagtccc actgctgcac tcaatgaaag cctgggtgaa tgtcccaagt 1620
 gcaatataca gtatccagcc actgagcatc gcgatctgct tgtccatgtg gaatactgtt 1680
 caaagtagca aaataagtat ttgttttgat attaaaagat tcaatactgt attttctgtt 1740
 agcttgtggg cattttgaat tatatatctt acattttgca taaaactgcc tatctacctt 1800
 tgacactcca gcatgctagt gaatcatgta tcttttaggc tgctgtgcat ttctcttggc 1860
 agtgatacct ccctgacatg gttcatcatc aggctgcaat gacagaatgt ggtgagcagc 1920
 gtctactgag actactaaca ttttgactg tcaaaatact tgggtaggaa aagatagctc 1980
 aggttattgc taatgggtta atgcaccagc aagcaaaaata ttttatgttt tgggggtttg 2040
 aaaaatcaaa gataattaac caaggatctt aactgtgttc gcatttttta tccaagcact 2100
 tagaaaacct acaatcctaa ttttgatgtc cattgttaag aggtggtgat agatactatt 2160
 ttttttttca tattgtatag cggttattag aaaagttggg gattttcttg atctttattg 2220
 ctgcttacca ttgaaactta acccagctgt gttcccaac tctgttctgc gcacgaaaca 2280
 gtatctgttt gaggcataat ctttaagttgc cacacacaat gttttctctt atgttatctg 2340
 gcagtaactg taacttgaat tacattagca cattctgctt agctaaaatt gttaaaataa 2400
 actttaataa acccatgtag ccctctcatt tgattgacag tatttttagtt atttttggca 2460
 ttcttaaagc tgggcaatgt aatgatcaga tctttgtttg tctgaacagg tatttttata 2520
 catgcttttt gtaaaccaaa aacttttaaa tttcttcagg ttttctaaca tgcttaccac 2580
 tgggctactg taaatgagaa aagaataaaa ttatttaatg ttttaaaaaa aaaaaaaaa 2639

5 <210> 116
 <211> 2632
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <400> 116

ES 2 748 005 T3

ggcggctgag cctgagcggg gatgtagagg cggcggcagc agaggcggca ctggcggcaa 60
 gagcagacgc ccgagccgag cgagaagagc ggcagagcct tatcccctga agccgggccc 120
 cgcgtcccag ccctgccag cccgcgccc gccatgcgcg ccgcctgctg agtccgggag 180
 ccgcacgctg agccctccgc ccgcgagccg cgctcagctc gggggtgatt agttgctttt 240
 tgttgttttt taatttgggc cgcggggagg gggaggagg gcaggtgctg caggctcccc 300
 cccctccccg cctcgggcca gccgcggcgg cgcgactcgg gctccggacc cgggactcgc 360
 tggcggctgg agcggagcgc accgcggcgg tggtgcccag agcggagcgc agctccctgc 420
 cccgccctc cccctcggcc tcgcggcgac ggcggcggtg gcggcttga cgactcggag 480
 agccgagtga agacatttcc acctggacac ctgaccatgt gcctgccctg agcagcagg 540
 cccaccaggc atctctgttg tgggcagcag ggcaggtcc tggctctgtg accctcggca 600
 gttggcaggc tccctctgca gtggggctg ggcctcggcc ccaccatgct gaggctcggc 660
 ggtggtccc aggatgccgg cggcagtagc agcagcagca ccaatggcag cggtggcagt 720
 ggcagcagtg gcccaaaggc aggagcagca gacaagagtg cagtgggtggc tgccgccgca 780
 ccagcctcag tggcagatga cacaccacc cccgagcgtc ggaacaagag cggtatcatc 840
 agtgagcccc tcaacaagag cctgcgccgc tcccgcccgc tctcccacta ctcttctttt 900
 ggcagcagtg gtggtagtgg cgggtggcagc atgatgggag gagagtctgc tgacaaggcc 960
 actgcggctg cagccgctgc ctccctgttg gccaatgggc atgacctggc ggcggccatg 1020
 gcggtggaca aaagcaacc tacctcaaag caaaaagtg gtgctgtggc cagcctgctg 1080
 agcaaggcag agcgggccac ggagctggca gccgagggac agctgacgct gcagcagttt 1140
 gcgcagtcca cagagatgct gaagcgcgtg gtgcaggagc atctcccgt gatgagcag 1200
 gcgggtgctg gcctgcctga catggaggct gtggcaggtg ccgaagccct caatggccag 1260
 tccgacttcc cctacctggg cgctttcccc atcaaccag gcctcttcat tatgaccccg 1320
 gcaggtgtgt tcctggccga gagcgcgctg cacatggcgg gcctggctga gtaccccatg 1380
 cagggagagc tggcctctgc catcagctcc ggcaagaaga agcggaaacg ctgcggcatg 1440
 tgcgcgccct gccggcggcg catcaactgc gagcagtgca gcagttgtag gaatcgaag 1500
 actggccatc agatttgcaa attcagaaaa tgtgaggaac tcaaaaagaa gccttccgct 1560

ES 2 748 005 T3

gctctggaga aggtgatgct tccgacggga gccgccttcc ggtggtttca gtgacggcgg 1620
 cggaacccaa agctgccctc tccgtgcaat gtcactgctc gtgtggtctc cagcaaggga 1680
 ttcgggcgaa gacaaacgga tgcacccgctc tttagaacca aaaatattct ctcacagatt 1740
 tcattcctgt tttatataat atattttttg ttgtcgtttt aacatctcca cgtccctagc 1800
 ataaaaagaa aaagaaaaaa atttaaaactg ctttttcgga agaacaacaa caaaaaagag 1860
 gtaaagacga atctataaag taccgagact tcctgggcaa agaatggaca atcagtttcc 1920
 ttcctgtgct gatgtcgatg ttgtctgtgc aggagatgca gtttttgtgt agagaatgta 1980
 aattttctgt aaccttttga aatctagtta ctaataagca ctactgtaat ttagcacagt 2040
 ttaactccac cctcatttaa acttcctttg attcctttccg accatgaaat agtgcatagt 2100
 ttgcctggag aatccactca cgttcataaa gagaatggtg atggcgccgt gtagaagccg 2160
 ctctgtatcc atccacgcgt gcagagctgc cagcagggag ctcacagaag gggagggagc 2220
 accaggccag ctgagctgca cccacagtcc cgagactggg atccccacc ccaacagtga 2280
 ttttgaaaaa aaaaatgaaa gttctgttctg tttatccatt gcgatctggg gagccccatc 2340
 tcgatatttc caatcctggc tacttttctt agagaaaata agtccttttt ttctggcctt 2400
 gctaatggca acagaagaaa gggcttcttt gcgtggtccc ctgctggtgg gggggtggtcc 2460
 ccagggggcc cctgcgggcc tggggccccc tgcccacggc cagcttcctg ctgatgaaca 2520
 tgctgtttgt attgttttag gaaaccaggc tgttttgtga ataaacgaa tgcattgttg 2580
 tgtcacgaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2632

<210> 117
 <211> 5616
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 117
 ccccgcgca gcgcgccgc agcagcctcc gcccccgca cgggtgtgagc gcccgacgcg 60
 gccgaggcgg ccggagtccc gagctagccc cggcggccgc cgccgccag accggacgac 120
 aggccacctc gtcggcgtcc gcccgagtcc ccgcctcgcc gccaacgcca caaccaccgc 180
 gcacggcccc ctgactccgt ccagtattga tcgggagagc cggagcgcgc tcttcgggga 240
 gcagcgtgac gacctccgg gacggccggg gcagcgtccc tggcgtgct ggctgcgctc 300
 tgcccggcga gtcgggctct ggaggaaaag aaagtgtgcc aaggcacgag taacaagctc 360
 acgcagttgg gcacttttga agatcatttt ctacgcctcc agaggatggt caataactgt 420
 gaggtggtcc ttgggaattt ggaaattacc tatgtgcaga ggaattatga tctttccttc 480
 ttaaagacca tccaggaggt ggctggttat gtcctcattg ccctcaacac agtggagcga 540
 attcctttgg aaaacctgca gatcatcaga ggaaatatgt actacgaaaa ttcctatgcc 600

10

ES 2 748 005 T3

ttagcagtct tatctaacta tgatgcaaat aaaaccggac tgaaggagct gcccatgaga	660
aatttacagg aaatcctgca tggcgccgtg cggttcagca acaaccctgc cctgtgcaac	720
gtggagagca tccagtggcg ggacatagtc agcagtgact ttctcagcaa catgtcgatg	780
gacttccaga accacctggg cagctgccaa aagtgtgatc caagctgtcc caatgggagc	840
tgctggggtg caggagagga gaactgccag aaactgacca aaatcatctg tgcccagcag	900
tgctccgggc gctgccgtgg caagtccccc agtgactgct gccacaacca gtgtgctgca	960
ggctgcacag gccccggga gagcgactgc ctggctgcc gcaaattccg agacgaagcc	1020
acgtgcaagg acacctgccc cccactcatg ctctacaacc ccaccacgta ccagatggat	1080
gtgaaccccc agggcaaata cagctttggt gccacctgcg tgaagaagtg tccccgtaat	1140
tatgtggtga cagatcacgg ctctgctgtc cgagcctgtg gggccgacag ctatgagatg	1200
gaggaagacg gcgtccgcaa gtgtaagaag tgcaagggc cttgccgcaa agtgtgtaac	1260
ggaataggtg ttggtgaatt taaagactca ctctccataa atgctacgaa tattaaacac	1320
ttcaaaaact gcacctccat cagtggcgat ctccacatcc tgccgggtggc atttaggggt	1380
gactccttca cacatactcc tcctctggat ccacaggaac tggatattct gaaaaccgta	1440
aaggaatca cagggttttt gctgattcag gcttggcctg aaaacaggac ggacctccat	1500
gcctttgaga acctagaaat catacgggc aggaccaagc aacatggtca gttttctctt	1560
gcagtcgtca gcctgaacat aacatccttg ggattacgct ccctcaagga gataagtgat	1620
ggagatgtga taatttcagg aaacaaaaat ttgtgctatg caaatacaat aaactggaaa	1680
aaactgtttg ggacctccgg tcagaaaacc aaaattataa gcaacagagg tgaaaacagc	1740
tgcaaggcca caggccaggt ctgccatgcc ttgtgctccc ccgagggctg ctggggcccg	1800
gagcccaggg actgctctc ttgccggaat gtcagccgag gcagggaatg cgtggacaag	1860
tgcaaccttc tggaggggtg gccaaaggag tttgtggaga actctgagtg catacagtgc	1920
caccagagt gcctgcctca ggccatgaac atcacctgca caggacgggg accagacaac	1980
tgtatccagt gtgccacta cattgacggc cccactgcg tcaagacctg cccggcagga	2040
gtcatgggag aaaacaacac cctggtctgg aagtacgag acgccggcca tgtgtgccac	2100
ctgtgccatc caaactgcac ctacggatgc actgggcccag gtcttgaagg ctgtccaacg	2160
aatgggccta agatcccgtc catcgccact gggatggtgg gggccctcct cttgctgctg	2220
gtggtggccc tggggatcgg cctcttcatg cgaaggcgcc acatcgttcg gaagcgcacg	2280
ctgcggaggc tgctgcagga gagggagctt gtggagcctc ttacaccagc tggagaagct	2340
ccaaccaag ctctcttgag gatcttgaag gaaactgaat tcaaaaagat caaagtgctg	2400
ggctccgggtg cgttcggcac ggtgtataag ggactctgga tcccagaagg tgagaaagt	2460

ES 2 748 005 T3

aaaattcccc tcgctatcaa ggaattaaga gaagcaacat ctccgaaagc caacaaggaa 2520
 atcctcgatg aagcctacgt gatggccagc gtggacaacc cccacgtgtg ccgcctgctg 2580
 ggcatctgcc tcacctccac cgtgcagctc atcacgcagc tcatgccctt cggctgcctc 2640
 ctggactatg tccgggaaca caaagacaat attggtcccc agtacctgct caactggtgt 2700
 gtgcagatcg caaagggcat gaactacttg gaggaccgtc gcttgggtgca ccgcgacctg 2760
 gcagccagga acgtactggt gaaaacaccg cagcatgtca agatcacaga ttttgggctg 2820
 gccaaaactgc tgggtgcgga agagaaaaga taccatgcag aaggaggcaa agtgcctatc 2880
 aagtggatgg cattggaatc aatthtacac agaatctata cccaccagag tgatgtctgg 2940
 agctacgggg tgaccgtttg ggagttgatg acctttggat ccaagccata tgacggaatc 3000
 cctgccagcg agatctcctc catcctggag aaaggagaac gcctccctca gccaccata 3060
 tgtaccatcg atgtctacat gatcatggtc aagtgtctga tgatagacgc agatagtgcg 3120
 ccaaagtcc gtgagttgat catcgaattc tccaaaatgg cccgagacc ctagcgtac 3180
 cttgtcattc aggggatga aagaatgcat ttgccaaatc ctacagactc caacttctac 3240
 cgtgccctga tggatgaaga agacatggac gacgtggtgg atgccgacga gtacctcatc 3300
 ccacagcagc gcttcttcag cagcccctcc acgtcacgga ctcccctcct gagctctctg 3360
 agtgcaacca gcaacaattc caccgtggct tgcattgata gaaatgggt gcaaagctgt 3420
 cccatcaagg aagacagctt cttgcagcga tacagctcag accccacagg cgccttgact 3480
 gaggacagca tagacgacac cttcctccca gtgcctgaat acataaacca gtcogttccc 3540
 aaaaggcccc ctggctctgt gcagaatcct gtctatcaca atcagcctct gaaccccgcg 3600
 cccagcagag acccacacta ccaggacccc cacagcactg cagtgggcaa ccccgagtat 3660
 ctcaacactg tccagcccac ctgtgtcaac agcacattcg acagccctgc cactgggccc 3720
 cagaaaggca gccaccaaat tagcctggac aaccctgact accagcagga cttctttccc 3780
 aaggaagcca agccaaatgg catctttaag ggctccacag ctgaaaatgc agaataccta 3840
 aggtgcgccc cacaaagcag tgaatttatt ggagcatgac cacggaggat agtatgagcc 3900
 ctaaaaatcc agactctttc gataccagc accaagccac agcaggtcct ccatcccaac 3960
 agccatgccc gcattagctc ttagaccac agactggttt tgcaacgttt acaccgacta 4020
 gccaggaagt acttccacct cgggcacatt ttgggaagtt gcattccttt gtcttcaaac 4080
 tgtgaagcat ttacagaaac gcacccagca agaataattg ccctttgagc agaaatttat 4140
 ctttcaaaga ggtatatttg aaaaaaaaa aaagtatatg tgaggatfff tattgattgg 4200
 ggatcttggg gtttttcatt gtcgctattg atttttactt caatgggctc ttccaacaag 4260
 gaagaagctt gctggtagca cttgctaccc tgagttcatc caggcccaac tgtgagcaag 4320
 gagcacaagc cacaaagtctt ccagaggatg cttgattcca gtggttctgc ttcaaggctt 4380

ES 2 748 005 T3

ccactgcaaa aactaaaga tccaagaagg cttcatggc cccagcaggc cggatcggta 4440
ctgtatcaag tcatggcagg tacagtagga taagccactc tgtcccttcc tgggcaaaga 4500
agaaacggag gggatggaat tcttccttag acttactttt gtaaaaatgt ccccacggta 4560
cttactcccc actgatggac cagtggtttc cagtcatgag cgtagactg acttgtttgt 4620
cttccattcc attgttttga aactcagtat gctgcccctg tcttgctgtc atgaaatcag 4680
caagagagga tgacacatca aataataact cggattccag cccacattgg attcatcagc 4740
atgtggacca atagcccaca gctgagaatg tggaatacct aaggatagca ccgcttttgt 4800
tctcgcacaaa acgtatctcc taatttgagg ctcatagtaa atgcatcagg tcctttgggg 4860
catagatcag aagactacaa aatgaagct gctctgaaat ctcccttagc catcacccca 4920
accccccaaa attagtttgt gttacttatg gaagatagtt ttctcctttt acttcacttc 4980
aaaagctttt tactcaaaga gtatatgttc cctccaggtc agctgcccc aaaccccctc 5040
cttacgcttt gtcacacaaa aagtgtctct gccttgagtc atctattcaa gcacttacag 5100
ctctggccac aacagggcat tttacagtg cgaatgacag tagcattatg agtagtgagg 5160
aattcaggta gtaaatatga aactagggtt tgaaattgat aatgctttca caacatttgc 5220
agatgtttta gaaggaaaa agttccttcc taaaataatt tctctacaat tggaagattg 5280
gaagattcag ctagttagga gccaccttt tttcctaate tgtgtgtgcc ctgtaacctg 5340
actggtaac agcagtcctt tgtaaacagt gttttaaact ctccctagtca atatccccc 5400
catccaattt atcaaggaag aatgggttca gaaaatattt tcagcctaca gttatgttca 5460
gtcacacaca catacaaaat gttccttttg cttttaaagt aatttttgac tcccagatca 5520
gtcagagccc ctacagcatt gtaagaaag tatttgattt ttgtctcaat gaaaataaaa 5580
ctatattcat ttccactcta aaaaaaaaaa aaaaaa 5616

<210> 118
<211> 4816
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 118
gttcccggat ttttgtgggc gcctgccccg cccctcgtcc ccctgctgtg tccatatatc 60
gaggcgatag ggtaagga aggcggacgc ctgatgggtt aatgagcaaa ctgaagtgtt 120
ttccatgatc ttttttgagt cgcaattgaa gtaccacctc ccgaggggtga ttgcttcccc 180
atgcggggta gaacctttgc tgtcctgttc accactctac ctccagcaca gaatttgctt 240
tatgcctact caatgtgaag atgatgagga tgaaaacctt tgtgatgatc cacttccact 300
taatgaatgg tggcaaagca aagctatatt caagaccaca tgcaaagcta ctccctgagc 360
aaagagtac agataaaacg ggggcaccag tagaatggcc aggacaaacg cagtgcagca 420

10

ES 2 748 005 T3

cagagactca gaccctggca gccatgcctg cgcaggcagt gatgagagt acatgtactg 480
 ttgtggacat gcacaaaagt gagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc 540
 cagtcccag agccacctgg acatgctccg ccacctctac cagggctgcc aggtggtgca 600
 gggaaacctg gaactcacct acctgccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat 660
 ccaggaggtg cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagc tcccactgca 720
 gaggtgctgg attgtgagc gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggcctgct 780
 agacaatgga gaccgctga acaataccac ccctgtcaca gggcctccc caggaggcct 840
 ggggagctg cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaag ggaggggtct tgatccagcg 900
 gaacccccag ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa 960
 ccagctggct ctcaactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc 1020
 gatgtgtaag ggctcccgt gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgag 1080
 cactgtctgt gccggtggct gtgcccgtg caaggggcca ctgccactg actgctgcca 1140
 tgagcagtgt gctgccggct gcacgggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca 1200
 cttcaaccac agtggcatct gtgagctgca ctgccagcc ctggtcacct acaacacaga 1260
 cacgtttgag tccatgccc atcccagggg ccggtatata ttcggcgcca gctgtgtgac 1320
 tgcctgtccc tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcaccctcg tctgcccct 1380
 gcacaaccaa gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc 1440
 ctgtgcccga gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggtga gggcagttac 1500
 cagtgccaat atccaggagt ttgtggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct 1560
 gccggagagc tttgatggg acccagcctc caaactgcc ccgctccagc cagagcagct 1620
 ccaagtgttt gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga 1680
 cagcctgcct gacctcagc tcttccagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca 1740
 caatggcgcc tactcgtgca ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc 1800
 actgagggaa ctgggcagt gactggccct catccaccat aacaccacc tctgcttctg 1860
 gcacacggtg ccctgggacc agctcttctg gaaccgcac caagctctgc tccacactgc 1920
 caaccggcca gaggacgagt gtgtgggca gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgcccg 1980
 agggcactgc tggggtccag ggcccacca gtgtgtcaac tgcagccagt tccttcgggg 2040
 ccaggagtgc gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc ccagggagc atgtgaatgc 2100
 caggcactgt ttgccgtgcc accctgagt tcagccccag aatggctcag tgacctgttt 2160
 tggaccggag gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctcgt 2220
 ggcccgtgc cccagcgggt tgaacctga cctctcctac atgccatct ggaagtcttc 2280

ES 2 748 005 T3

agatgaggag ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc acccactcct gtgtggacct 2340
 ggatgacaag ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tcatctctgc 2400
 ggtggttggc attctgctgg tcgtggtcct gggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg 2460
 acggcagcag aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt 2520
 ggagccgctg acacctagcg gagcgtatgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga 2580
 gacggagctg aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg 2640
 catctggatc cctgatgggg agaatgtgaa aattccagtg gccatcaaag tgttgagga 2700
 aaacacatcc cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctggtgt 2760
 gggctcccca tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg tgcagctggt 2820
 gacacagctt atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaacc gcggacgcct 2880
 gggctcccag gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga 2940
 ggatgtgctg ctcgtaacaca gggacttggc cgctcggaac gtgctggtca agagtcccaa 3000
 ccattgcaaa attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta 3060
 ccattgcagat gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccg 3120
 gcggttcacc caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac 3180
 ttttggggcc aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa 3240
 gggggagcgg ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatggtcaa 3300
 atgttggatg attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagttggtgt ctgaattctc 3360
 ccgatggcc agggaccccc agcgccttgt ggtcatccag aatgaggact tgggcccagc 3420
 cagtcccttg gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct 3480
 ggtggtatgct gaggagtatc tggtaaccca gcagggcttc ttctgtccag accctgcccc 3540
 gggcgtggg ggcattggtcc accacaggca ccgagctca tctaccagga gtggcgtgg 3600
 ggacctgaca ctagggtgag agccctctga agaggaggcc cccaggtctc cactggcacc 3660
 ctccgaaggg gctggtctcg atgtatttga tggtagcctg ggaatggggg cagccaaggg 3720
 gctgcaaagc ctccccacac atgaccccag ccctctacag cggtagagtg aggacccac 3780
 agtacccttg ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc ctgacctgca gccccagcc 3840
 tgaatatgtg aaccagccag atgttcggcc ccagcccctc tcgcccagag agggccctct 3900
 gcctgctgcc cgacctgctg gtgccactct ggaaaggccc aagactctct cccagggaa 3960
 gaatggggtc gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt 4020
 gacaccccag ggaggagctg cccctcagcc ccacctcct cctgccttca gccagcctt 4080
 cgacaacctc tattactggg accaggacct accagagcgg ggggctccac ccagcacctt 4140
 caaagggaca cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtgaac 4200

ES 2 748 005 T3

cagaaggcca agtccgcaga agccctgatg tgtcctcagg gagcagggaa ggcctgactt 4260
ctgctggcat caagaggtgg gagggccctc cgaccacttc caggggaacc tgccatgcca 4320
ggaacctgtc ctaaggaacc ttccttcctg cttgagttcc cagatggctg gaaggggtcc 4380
agcctcgttg gaagaggaac agcactgggg agtctttgtg gattctgagg ccctgcccaa 4440
tgagactcta ggtccagtg gatgccacag cccagcttgg ccctttcctt ccagatcctg 4500
ggtactgaaa gccttaggga agctggcctg agaggggaag cgccctaag ggagtgtcta 4560
agaacaaaag cgaccattc agagactgtc cctgaaacct agtactgcc ccctagagga 4620
aggaacagca atggtgtcag tatccaggct ttgtacagag tgcttttctg tttagttttt 4680
actttttttg ttttgtttt ttaaagatga aataaagacc cagggggaga atgggtgttg 4740
tatggggagg caagtgtggg gggtccttct ccacaccac tttgtccatt tgcaaatata 4800
ttttggaaaa cagcta 4816

<210> 119
<211> 6466
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 119
atggtcataa cagcctcctg tctaccgact cagaacggat tttacccaaa ctgaaaatgc 60
aggctccatg ctccagaagct cttaacagg ctcgaaaggt ccatgctcct ttctcctgcc 120
cattctatag cataagaaga cagtctctga gtgataatct tctcttcaag aagaagaaaa 180
ctaggaagga gtaagcacia agatctcttc acattctccg ggactgcggt accaaatatac 240
agcacagcac ttcttgaaaa aggatgtaga ttttaactctg aactttgaac catcactgag 300
gtggcccgcg ggtttctgag ccttctgccc tgcggggaca cggctctgcac cctgcccgcg 360
gccacggacc atgacatga ccctccacac caaagcatct gggatggccc tactgcatca 420
gatccaaggg aacgagctgg agcccctgaa ccgtccgcag ctcaagatcc ccctggagcg 480
gcccctgggc gaggtgtacc tggacagcag caagcccgcg gtgtacaact accccgaggg 540
cgccgcttac gagttcaacg ccgcgccgcg cgccaacgcg caggtctacg gtcagaccgg 600
cctcccctac ggccccgggt ctgaggctgc ggcgttcggc tccaacggcc tggggggttt 660
ccccccactc aacagcgtgt ctccgagccc gctgatgcta ctgcaccgcg cgccgcagct 720
gtcgcctttc ctgcagcccc acggccagca ggtgccctac tacctggaga acgagcccag 780
cggctacacg gtgcgagagg ccggcccgcg ggcattctac aggccaaatt cagataatcg 840
acgccagggg gcagagaaa gattggccag taccaatgac aagggaagta tggctatgga 900
atctgccaag gagactcgct actgtgcagt gtgcaatgac tatgcttcag gctaccatta 960
tggagtctgg tcctgtgagg gctgcaaggc cttcttcaag agaagtattc aaggacataa 1020

10

ES 2 748 005 T3

cgactatatg tgtccagcca ccaaccagtg caccattgat aaaaacagga ggaagagctg 1080
ccaggcctgc cggctccgca aatgctacga agtgggaatg atgaaagggtg ggatacgaaa 1140
agaccgaaga ggagggagaa tgttgaaaca caagcgccag agagatgatg gggagggcag 1200
gggtgaagtg gggctctgtg gagacatgag agctgccaac ctttgccaa gcccgctcat 1260
gatcaaacgc tctaagaaga acagcctggc cttgtccctg acggccgacc agatggtcag 1320
tgccttgttg gatgctgagc cccccatact ctattccgag tatgatccta ccagaccctt 1380
cagtgaagct tcgatgatgg gcttactgac caacctggca gacagggagc tggttcacat 1440
gatcaactgg gcgaagaggg tgccaggctt tgtggatttg accctccatg atcaggtcca 1500
ccttctagaa tgtgcctggc tagagatcct gatgattggt ctctgtctggc gctccatgga 1560
gcaccaggg aagctactgt ttgctcctaa cttgctcttg gacaggaacc agggaaaatg 1620
tgtagagggc atggtggaga tcttcgacat gctgctggct acatcatctc ggttccgcat 1680
gatgaatctg cagggagagg agtttgtgtg cctcaaactc attatcttgc ttaattctgg 1740
agtgtacaca tttctgtcca gcaccctgaa gtctctggaa gagaaggacc atatccaccg 1800
agtctggac aagatcacag acactttgat ccacctgatg gccaaaggcag gcctgaccct 1860
gcagcagcag caccagcggc tggcccagct cctcctcatc ctctcccaca tcaggcacat 1920
gagtaacaaa ggcatggagc atctgtacag catgaagtgc aagaacgtgg tgcccctcta 1980
tgacctgctg ctggagatgc tggacgcca ccgcctacat gcgcccacta gccgtggagg 2040
ggcatccgtg gaggagacgg accaaagcca cttggccact gcgggctcta cttcatcgca 2100
ttccttgcaa aagtattaca tcacggggga ggcagagggg ttccttgcca cggctctgaga 2160
gctccctggc tcccacacgg ttcagataat ccctgctgca ttttacctc atcatgcacc 2220
actttagcca aattctgtct cctgcataca ctccggcatg catccaacac caatggcttt 2280
ctagatgagt ggccattcat ttgcttgctc agttcttagt ggcacatctt ctgtcttctg 2340
ttgggaacag ccaaagggat tccaaggcta aatctttgta acagctctct tcccccttg 2400
ctatgttact aagcgtgagg attcccgtag ctcttcacag ctgaactcag tctatgggtt 2460
ggggctcaga taactctgtg catttaagct acttgtagag acccaggcct ggagagtaga 2520
cattttgctc ctgataagca ctttttaaataa ggctctaaga ataagccaca gcaaagaatt 2580
taaagtggct cttttaattg gtgacttggg gaaagctagg tcaagggttt attatagcac 2640
cctcttgat tcctatggca atgcatcctt ttatgaaagt ggtacacctt aaagctttta 2700
tatgactgta gcagagtatc tggtgattgt caattcattc cccctatagg aatacaaggg 2760
gcacacaggg aaggcagatc ccctagttgg caagactatt ttaacttgat acactgcaga 2820
ttcagatgtg ctgaaagctc tgctctggc tttccggtea tgggttccag ttaattcatg 2880

ES 2 748 005 T3

cctcccatgg acctatggag agcagcaagt tgatcttagt taagtctccc tatatgaggg 2940
 ataagttcct gatttttggt tttatTTTTG tgttacaaaa gaaagccctc cctccctgaa 3000
 cttgcagtaa ggtcagcttc aggacctggt ccagtgggca ctgtacttgg atcttcccgg 3060
 cgtgtgtgtg ccttacacag gggTgaactg tTcactgtgg tgatgcatga tgagggtaaa 3120
 tggtagttga aaggagcagg ggcctgggtg ttgcatttag ccctggggca tggagctgaa 3180
 cagtacttgt gcaggattgt tTgtggctact agagaacaag agggaaagta gggcagaaac 3240
 tggatacagt tctgaggcac agccagaactt gctcagggTg gcctgcccac aggctgcagc 3300
 tacctaggaa cattccttgc agaccccgca ttgccctttg ggggtgccct gggatccctg 3360
 gggtagtcca gctcttcttc atttcccagc gtggccctgg ttggaagaag cagctgtcac 3420
 agctgctgta gacagctgtg tTcctacaat tggcccagca ccctggggca cgggagaagg 3480
 gtggggaccg ttgctgtcac tactcaggct gactggggcc tggTcagatt acgtatgccc 3540
 ttggtggttt agagataatc caaaatcagg gtttggtttG ggaagaaaa tcctccccct 3600
 tcctcccccg ccccgTtccc taccgcctcc actcctgcca gctcatttcc tTcaatttcc 3660
 tttgacctat aggctaaaaa agaaaggctc attccagcca cagggcagcc tTccctgggc 3720
 ctttgcttct ctagcacaat tatgggttac tTcctttttc tTaaacaaaa agaatgtttg 3780
 attcctctg ggtgacctta ttgtctgtaa ttgaaaccct attgagaggt gatgtctgtg 3840
 ttagccaatg acccaggtga gctgctcggg cttctcttgg tatgtcttgt ttggaaaagt 3900
 ggatttcatt catttctgat tTgtccagTta agtgatcacc aaaggactga gaatctggga 3960
 gggcaaaaaa aaaaaaaaaag tttttatgtg cactTaaatt tggggacaat tttatgtatc 4020
 tgtgttaagg atatgtttaa gaacataatt cttttgttgc tgtttgttta agaagcacct 4080
 tagtttgttt aagaagcacc ttatatagta taatatatat ttttttgaaa ttacattgct 4140
 tgtttatcag acaattgaat gtagtaattc tTgttctggat tTaatTTgac tgggttaaca 4200
 tgcaaaaacc aaggaaaaat atttagtttt tttttttttt tttgtatact tttcaagcta 4260
 ccttgtcatg tatacagtca tttatgccta aagcctggTg attattcatt taaatgaaga 4320
 tcacatttca tatcaacttt tTtatccaca gtagacaaaa tagcactaat ccagatgcct 4380
 attgttggat actgaatgac agacaatcct atgtagcaaa gattatgcct gaaaaggaaa 4440
 attattcagg gcagctaatt ttgcttttac caaaatatca gtagtaatat ttttggacag 4500
 tagctaattg gTcagTgggt tcttttTaat gtttatactt agattttctt tTaaaaaat 4560
 taaaataaaa caaaaaaaaaa tttctaggac tagacgatgt aataccagct aaagccaaac 4620
 aattatacag tggaaaggtt tacattattc atccaatgtg tttctattca tTttaagata 4680
 ctactacatt tgaagtgggc agagaacatc agatgattga aatgttccgc caggggtctc 4740
 cagcaacttt ggaaatctct ttgtatTTTT acttgaagtg ccactaatgg acagcagata 4800

ES 2 748 005 T3

ttttctggct gatgttgga ttgggtgtag gaacatgatt taaaaaaaa ctcttgctc 4860
 tgctttcccc cactctgagg caagttaaaa tgtaaaagat gtgatttatac tggggggctc 4920
 aggtatggtg ggaagtga ttcaggaatc tggggaatgg caaatatatt aagaagagta 4980
 ttgaaagtat ttggaggaaa atggttaatt ctgggtgtgc accagggttc agtagagtcc 5040
 acttctgccc tggagaccac aaatcaacta gctccattta cagccatttc taaaatggca 5100
 gcttcagttc tagagaagaa agaacaacat cagcagtaaa gtccatggaa tagctagtgg 5160
 tctgtgtttc ttttcgcat tgcctagctt gccgtaatga ttctataatg ccatcatgca 5220
 gcaattatga gaggctaggt catccaaaga gaagacccta tcaatgtaggt ttgcaaaatc 5280
 taaccctaa ggaagtgcag tctttgattt gatttcccta gtaaccttgc agatatgttt 5340
 aaccaagcca tagcccatgc cttttgaggg ctgaacaaat aagggactta ctgataattt 5400
 acttttgatc acattaaggt gttctcacct tgaaatctta taaactgaaa tggccattga 5460
 tttaggccac tggcttagag tactccttcc cctgcatgac actgattaca aatactttcc 5520
 tattcatact ttccaattat gagatggact gtgggtactg ggagtgatca ctaacaccat 5580
 agtaatgtct aatattcaca ggcagatctg cttggggaag ctagttatgt gaaaggcaaa 5640
 tagagtcata cagtagctca aaaggcaacc ataattctct ttggtgcaggt tcttgggagc 5700
 gtgatctaga ttactctgca ccattcccaa gttaatcccc tgaaaactta ctctcaactg 5760
 gagcaaatga actttggtcc caaatatcca tcttttcagt agcgttaatt atgctctggt 5820
 tccaactgca tttcctttcc aattgaatta aagtgtggcc tcgtttttag tcatttaaaa 5880
 ttgttttcta agtaattgct gcctctatta tggcacttca attttgact gtcttttgag 5940
 attcaagaaa aatttctatt ctttttttg catccaattg tgctgaact tttaaaatat 6000
 gtaaatgctg ccatgttcca aaccatcgt cagtgtgtgt gtttagagct gtgcacccta 6060
 gaaacaacat attgtcccat gagcaggtgc ctgagacaca gaccctttg cattcacaga 6120
 gaggtcattg gttatagaga cttgaattaa taagtacat tatgccagtt tctgttctct 6180
 cacagtgat aaacaatgct tttgtgac tacatactct tcagtgtaga gctcttgttt 6240
 tatgggaaaa ggctcaaag ccaaattgtg tttgatggat taatatgcc ttttgccgat 6300
 gcatactatt actgatgtga ctcggttttg tcgcagcttt gctttgttta atgaaacaca 6360
 cttgtaaacc tcttttgac tttgaaaaag aatccagcg gatgctcgag cacctgtaaa 6420
 caattttctc aacctatttg atgttcaaat aaagaattaa actaaa 6466

<210> 120
 <211> 3478
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 120

5

ES 2 748 005 T3

aaattgaaag gtcagccttt cgcgcgctgt gtaggcaagt taccctgtgt ctgctgtgcc	60
ggccgtgggt gctctggcca cagtgagtta gggcgctcgg agcgggtttc tccaaccgca	120
atcggctccg ctcaagggga ggaggagagt cccttctcgg aaggcctaag gaaacgtgtc	180
gtctggaatg ggcttggggg ccacgcctgc acatctccgc gagacagagg gataaagtga	240
agatggtgct gttattgtta cctcagagtgc cacatgcgac ctctgagata tgtacacagt	300
cattcttact atcgcactca gccattctta ctacgctaaa gaagaaataa ttattcgagg	360
atatttgctt ggcccagaag aaacttatgt aaatttcatg aactattata tccgttttcc	420
tgggagtgag agaaaactct ttttagatat catctgagag aactagttaa tcccagtcac	480
tgagtggagt tgagagtcta agaacctctg aaatttgaga actgctggac cagagccttt	540
agagctctga taagggtgtca acagggtagt taatttggca ccatggggat acagggtattg	600
ctacaattta tcaaagaagc ttcagaacct atccatgtga ggaagtataa agggcaggta	660
gtagctgtgg atacatattg ctggcttcac aaaggagcta ttgcttgtgc tgaaaaacta	720
gccaaagggt aacctactga taggtatgta ggattttgta tgaaatttgt aaatatgtta	780
ctatctcatg ggatcaagcc tattctcgtg tttgatggat gtactttacc ttctaaaaag	840
gaagtagaga gatctagaag agaaagacga caagccaatc ttcttaaggg aaagcaactt	900
cttcgtgagg ggaaagtctc ggaagctcga gagtgttca cccggtctat caatatcaca	960
catgccatgg cccacaaaagt aattaaagct gcccggtctc agggggtaga ttgcctcgtg	1020
gctccctatg aagctgatgc gcagttggcc tatcttaaca aagcgggaat tgtgcaagcc	1080
ataattacag aggactcgga tctcctagct tttggctgta aaaaggtaat tttaaagatg	1140
gaccagtttg gaaatggact tgaaattgat caagctcggc taggaatgtg cagacagctt	1200
ggggatgtat tcacggaaga gaagtttctg tacatgtgta ttctttcagg ttgtgactac	1260
ctgtcatcac tgcgtgggat tggattagca aaggcatgca aagtcctaag actagccaat	1320
aatccagata tagtaaaggt tatcaagaaa attggacatt atctcaagat gaatatcacg	1380
gtaccagagg attacatcaa cgggtttatt cgggccaaca ataccttcct ctatcagcta	1440
gtttttgatc ccatcaaaaag gaaacttatt cctctgaacg cctatgaaga tgatgttgat	1500
cctgaaacac taagctacgc tgggcaatat gttgatgatt ccatagctct tcaaatagca	1560
cttgaaata aagatataaa tacttttgaa cagatcgtg actacaatcc agacactgct	1620
atgcctgccc attcaagaag tcatagttgg gatgacaaa catgtcaaaa gtcagctaat	1680
gttagcagca tttggcatag gaattactct cccagaccag agtcgggtac tgtttcagat	1740
gccccacaat tgaaggaaaa tccaagtact gtgggagtgg aacgagtgat tagtactaaa	1800
gggttaaatc tccaaggaa atcatccatt gtgaaaagac caagaagtgc agagctgtca	1860

ES 2 748 005 T3

gaagatgacc tgttgagtca gtattctctt tcatttacga agaagaccaa gaaaaatagc 1920
tctgaaggca ataaatcatt gagcttttct gaagtgtttg tgcctgacct ggtaaattgga 1980
cctactaaca aaaagagtgt aagcactcca cctaggacga gaaataaatt tgcaacattt 2040
ttacaaaagga aaaatgaaga aagtgggtgca gttgtggttc cagggaccag aagcaggttt 2100
ttttgcagtt cagattctac tgactgtgta tcaaacaag tgagcatcca gcctctggat 2160
gaaactgctg tcacagataa agagaacaat ctgcatgaat cagagtatgg agaccaagaa 2220
ggcaagagac tggttgacac agatgtagca cgtaattcaa gtgatgacat tccgaataat 2280
catattccag gtgatcatat tccagacaag gcaacagtgt ttacagatga agagtcctac 2340
tcttttgaga gcagcaaatt tacaaggacc atttcaccac ccactttggg aacctaaaga 2400
agttgtttta gttggtctgg aggtcttgga gatttttcaa gaacgccgag cccctctcca 2460
agcacagcat tgcagcagtt ccgaagaaag agcgattccc ccacctctt gcctgagaat 2520
aatatgtctg atgtgtcgca gttaaagagc gaggagtcca gtgacgatga gtctcatccc 2580
ttacgagaag aggcattgtt ttcacagtcc caggaaagtg gagaattctc actgcagagt 2640
tcaaatgcat caaagctttc tcagtgtctc agtaaggact ctgattcaga ggaatctgat 2700
tgcaatatta agttacttga cagtcaaagt gaccagacct ccaagctacg tttatctcat 2760
ttctcaaaaa aagacacacc tctaaggaaac aaggttcctg ggctatataa gtccagtctc 2820
gcagactctc tttctacaac caagatcaaa cctctaggac ctgccagagc cagtgggctg 2880
agcaagaagc cggcaagcat ccagaagaga aagcatcata atgccgagaa caagccgggg 2940
ttacagatca aactcaatga gctctggaaa aactttggat ttaaaaaaga ttctgaaaag 3000
cttctcctt gtaagaaacc cctgtcccca gtcagagata acatccaact aactccagaa 3060
gcggaagagg atatatata caaacctgaa tgtggccgtg ttcaaagagc aatattccag 3120
taaatgcaga ctgctgcaaa gcttttgctt gcaagagaat ctgatcaatt tgaagtccct 3180
gtttgggaat gaggcactta tcagcatgaa gaatttttctc tcattctgtg ccattttaa 3240
aatagaatac attttgtata ttaactttat aattgggttg tggttttttt gctcagcttt 3300
ttatatTTTT ataagaagct aaatagaaga ataattgtat ctctgacagg tttttggagg 3360
ttttagtgtt aattgggaaa atcctctgga gtttataaaa gtctactcta aatatttctg 3420
taatgtgtc aagtagaaag atagtaaag gagaaactac aaaaaaaaa aaaaaaaaa 3478

<210> 121
<211> 5192
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 121
ccatgacctg ccttgagaag gggcagggga agccagatgg actggaagtg gagtggcagt 60

5

10

ES 2 748 005 T3

gaccaaggag gaggaggtgt gataggcttc ccacgcaggg tagatccaga gacaccagtg 120
ccaccatag gccctagga ctgcagtggc caccggattc ctttgtccca gctgagactc 180
agttctgagt gttctatfff ggggaacaga ggcgtccttg gtagcatttg gaaggagata 240
gccagctggg gtgtgtgtac atcacagcct gacagtaaca gcatccgaac cagaggtgac 300
tggctaaggg cagaccagc gcaacaggtt aaccgttcta gggccgggca cagggaggag 360
aacattccaa cactctgtgt gccagtgcc gacgcacgtt ctctcttffa tcctcaaaac 420
agtccatga ggatataagc cagagagaga cagagacaag gaattacaag ttggtgagag 480
tcaggatttg aacttggtc tggcagatgg aaaattaggg tctgtattct ttacaaaacc 540
gtgtgtgctc cagatggagt tgggtcataa caagcagagg tatccagggt cgcggtcctg 600
cttgccacgg aaggggccgc cttgtcagtt gtgaccacc agccctgaa atgtcagtaa 660
tgctgtaagg agtggggatc ggatcagatg ccatccagat gctgaagttt gaccttgtgt 720
catttttcac tttctttttt ggctcttctg caatcaattc atttatttag caaaaaagaa 780
attatgtgtg ccgagagcat gcagaagata tgtctccggt ctctgcttcc ctccaaaaaa 840
gaatcccaaa actgctttct gtgaacgtgt gccagggtcc cagcaggact cagggagagc 900
aggaagccca gccagaccc cttgcacaac ctaccgtggg gaggccttag gctctggcta 960
ctacagagct ggttccagtc tgcactgcca cagcctggcc agggacttgg acacatctgc 1020
tggccacttc ctgtctcagt ttccttatct gcaaaataag ggaaaagccc ccacaaaggt 1080
gcacgtgtag caggagctct tttccctccc tatttttagga aggcagttgg tgggaagtcc 1140
agcttgggtc cctgagagct gtgagaagga gatgcggtg ctgctggccc tgttgggggt 1200
cctgtgagt gtgcctgggc ctccagctct gtccctggag gcctctgagg aagtggagct 1260
tggataggct tctgaggtg gagaggggtg caggggtggg aagagtgggc accaggaggg 1320
ggctgctggg ctgagcaaag ctggaagga tccttgccca ggccctgaga agtgggcggc 1380
agggcagggc tcaaccactg agactcagtc agtgcctggc ttccagcaag cattcatcta 1440
tcactgtgtc tgcgagagag gactggcctt gcagggcgca gggccctaag ctgggctgca 1500
gagctgggtg tgagctcctt gcctgggtgt gtgtgcgtgt gtgtgtgtgt tctgtgact 1560
gggtgtgtga cctagggagt ccaggcagca tgtgtggtat aagcattatg agggtgatat 1620
gccccggtgc agcatgaccc tgtatgtggc accaacagca tgtgccttgt gtgtgtgtgt 1680
gtccgtatgt gtgtgtgtgt atgcgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtct tggccactgt 1740
catgtgact aaatgctgtg tgtgtgacat gcccacagag tgtggcattt gcctgggtg 1800
tggcatccgc agcatgtggc tgtgtgggtg tcaaggagt gtggctcctt cagcatgcgt 1860
tgcgaagtgc ttgtgccctg catgtcgggt gtgttctctg tacacaggag gctgcctcag 1920
atggggctgc ggggtctgct gacctctgcc ctctgccac agagccctgc ctggctccca 1980

ES 2 748 005 T3

gcctggagca gcaagagcag gagctgacag tagcccttgg gcagcctgtg cggctgtgct 2040
 gtgggcgggc tgagcgtggt ggccactggt acaaggaggg cagtgcctg gcacctgctg 2100
 gccgtgtacg gggctggagg ggccgcctag agattgccag ctcctacct gaggatgctg 2160
 gccgtacct ctgcctggca cgaggctcca tgatcgtcct gcagaatctc accttgatta 2220
 caggtgactc cttgacctcc agcaacgatg atgaggacc caagtcccat agggacctct 2280
 cgaataggca cagttacccc cagcaaggtc agtaggtctc caaggacttg tgtccccgct 2340
 gctgctcatc tgatcactga gaagaggagg cctgtgtggg aacacacggg cattctaggg 2400
 gccttcccct gccctccagc acctactgag acacaccccc agcgcctgga gaagaaactg 2460
 catgcagtac ctgcggggaa caccgtcaag ttccgctgtc cagctgcagg caaccccacg 2520
 cccaccatcc gctggcttaa ggatggacag gcctttcatg gggagaaccg cattggaggc 2580
 attcggctgc gccatcagca ctggagtctc gtgatggaga gcgtggtgcc ctcggaccgc 2640
 ggcacataca cctgcctggt agagaacgct gtgggcagca tccgttataa ctacctgcta 2700
 gatgtgctgg agcgggtccc gcaccggccc atcctgcagg ccgggctccc ggccaacacc 2760
 acagccgtgg tgggcagcga cgtggagctg ctgtgcaagg tgtacagcga tgcccagccc 2820
 cacatccagt ggctgaagca catcgtcatc aacggcagca gcttcggagc cgacggtttc 2880
 ccctatgtgc aagtcctaaa gactgcagac atcaatagct cagaggtgga ggtcctgtac 2940
 ctgcggaacg tgtcagccga ggacgcaggc gagtacacct gcctgcagc caattccatc 3000
 ggcctctcct accagctctg ctggctcacg gtgctgccag gtgagcacct gaagggccag 3060
 gagatgctgc gagatgcccc tctgggccag cagtgggggc tgtggcctgt tgggtggtca 3120
 gtctctgttg gcctgtgggg tctggcctgg ggggcagtgt gtggattgt gggtttgagc 3180
 tgatgacag cccctctgtg cctctccaca cgtggccgtc catgtgaccg tctgctgagg 3240
 tgtgggtgcc tgggactggg cataactaca gcttccctcg tgtgtgtccc cacatatgtt 3300
 gggagctggg agggactgag ttagggtgca cggggcggcc agtctcacca ctgaccagtt 3360
 tgtctgtctg tgtgtgtcca tgtgcgaggg cagaggagga cccacatgg accgcagcag 3420
 cggccgaggc caggtatacg gacatcatcc tgtacgcgtc gggctccctg gccttggtg 3480
 tgctcctgct gctggccagg ctgtatcagc ggcaggcgtc ccacggccgg cacccccgcc 3540
 cggccgccac tgtgcagaag ctctcccgtc tccctctggc ccgacagttc tcctggagt 3600
 caggctcttc cggcaagtca agctcatccc tggtagcagg cgtgcgtctc tcctccagcg 3660
 gccccgcctt gctgcgccgc ctctgagtc tagatctacc tctcgacca ctatgggagt 3720
 tccccggga caggctggtg cttgggaagc ccctagcga gggctgcttt ggcaggtag 3780
 tacgtgcaga ggcctttggc atggaccctg cccggcctga ccaagccagc actgtggccg 3840

ES 2 748 005 T3

tcaagatgct caaagacaac gcctctgaca aggacctggc cgacctggtc tcggagatgg 3900
 aggtgatgaa gctgatcggc cgacacaaga acatcatcaa cctgcttggg gtctgcaccc 3960
 aggaagggcc cctgtacgtg atcgtggagt gcgccgcaa gggaaacctg cgggagtcc 4020
 tgcgggcccg gcgccccca gggcccgacc tcagccccga cggctctcgg agcagtgagg 4080
 ggccgctctc cttcccagtc ctggtctcct gcgcctacca ggtggcccga ggcattgcagt 4140
 atctggagtc ccggaagtgt atccaccggg acctggctgc ccgcaatgtg ctggtgactg 4200
 aggacaatgt gatgaagatt gctgactttg ggctggcccg cggcgtccac cacattgact 4260
 actataagaa aaccagcaac ggccgcctgc ctgtgaagtg gatggcggcc gaggccttgt 4320
 ttgaccgggt gtacacacac cagagtgacg tgtggtcttt tgggatcctg ctatgggaga 4380
 tcttcaccct cgggggctcc ccgtatcctg gcatcccggg ggaggagctg ttctcgtgc 4440
 tgcgggaggg acatcggatg gaccgacccc cactctgccc cccagagctg tacgggctga 4500
 tgcgtgagtg ctggcacgca gcgccctccc agaggcctac cttcaagcag ctggtggagg 4560
 cgctggacaa ggtcctgctg gccgtctctg aggagtacct cgacctccgc ctgaccttcg 4620
 gacctattc cccctctggt ggggacgcca gcagcacctg ctctccagc gattctgtct 4680
 tcagccacga cccctgcca ttgggatcca gtccttccc cttcgggtct ggggtgcaga 4740
 catgagcaag gctcaaggct gtgcaggcac ataggctggg gccttgggc cttggggctc 4800
 agccacagcc tgacacagtg ctgcacctg atagcatggg gccctggcc cagagttgct 4860
 gtgccgtgtc caagggccgt gcccttggcc ttggagctgc cgtgcctgtg tcctgatggc 4920
 ccaaagtca gggttctgct cggcttcttg gaccttggcg cttagtcccc atcccgggtt 4980
 tggctgagcc tggctggaga gctgctatgc taaacctcct gcctcccaat accagcagga 5040
 ggttctgggc ctctgaacct cctttcccca cacctcccc tgctgctgct gcccagcgt 5100
 cttgacggga gcattggccc ctgagcccag agaagctgga agcctgccga aacaggagc 5160
 aatggcgtt ttataaatta ttttttgaa at 5192

<210> 122
 <211> 3124
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 122
 taagatccac atcagctcaa ctgcacttgc ctgcagagg cagcccgctc acttcccgcg 60
 gaggcgctcc ccggcgccgc gctccgcggc agccgcctgc ccccggcgct gccccgccc 120
 gccgcgccgc cgcgcgccgc gcgcacggc cgccccgag ctctgggctt cctcttcgcc 180
 cgggtggcgt tgggcccgcg cgggcgctcg ggtgactgca gctgctcagc tcccctcccc 240
 cgccccgcgc cgcgcggccc ccgctcgtt cgcacagggc tggatggtt tattgggca 300

10

ES 2 748 005 T3

ggtggctcca ggatgttagg aactgtgaag atggaagggc atgaaaccag cgactggaac 360
 agctactacg cagacacgca ggaggcctac tctccgctcc cggtcagcaa catgaactca 420
 ggccctgggct ccatgaactc catgaacacc tacatgacca tgaacaccat gactacgagc 480
 ggcaacatga ccccggcgtc cttcaacatg tctatgcca acccgggcct aggggcccgc 540
 ctgagtcccc gcgcagtagc cggcatgccg gggggctcgg cgggcgccat gaacagcatg 600
 actgcggccc gcgtgacggc catgggtacg gcgctgagcc cgagcggcat gggcgccatg 660
 ggtgcgcagc aggcggcctc catgaaatggc ctggggccct acgcggccgc catgaaaccg 720
 tgcatgagcc ccatggcgta cgcgccgtcc aacctgggcc gcagccgcgc gggcggcggc 780
 ggcgacgcca agacgttaa gcgcagctac ccgacgcca agccgcccta ctcgtacatc 840
 tcgctcatca ccatggccat ccagcaggcg cccagcaaga tgctcacgct gagcagatc 900
 taccagtga tcatggacct cttcccctat taccggcaga accagcagcg ctggcagaac 960
 tccatccgcc actcgtctgc cttcaatgac tgcttcgtca aggtggcacg ctccccggac 1020
 aagccgggca agggctccta ctggacgctg caccgggact ccggcaacat gttcgagaac 1080
 ggctgctact tgcgccgcca gaagcgttc aagtgcgaga agcagccggg gcccggcggc 1140
 gggggcggga gcggaagcgg gggcagcggc gccaaaggcg gccctgagag ccgcaaggac 1200
 ccctctggcg cctctaacc cagcgcgcgac tgcgccctcc atcgggggtgt gcacgggaag 1260
 accggccagc tagagggcgc gccggccccc gggcccgcg ccagccccc gactctggac 1320
 cacagtgggg cgacggcgac agggggcgcc tcggagtga agactccagc ctctcaact 1380
 gcgccccca taagctccg gcccgggcg ctggcctctg tgcccgcctc tcaccggca 1440
 cacggcttg caccacacga gtcccagctg cacctgaaag gggaccccc ctactcctc 1500
 aaccaccctg tctccatcaa caacctcatg tctcctcgg agcagcagca taagctggac 1560
 ttcaaggcat acgaacaggc actgcaatac tcgccttacg gctctacgtt gcccgccagc 1620
 ctgcctctag gcagcgcctc ggtgaccacc aggagcccca tcgagccctc agccctggag 1680
 ccggcgtact accaagggtg gtattccaga cccgtcctaa aacttccta gctcccggga 1740
 ctggggggtt tgtctggcat agccatgctg gtagcaagag agaaaaaatc aacagcaaac 1800
 aaaaccacac aaaccaaacc gtcaacagca taataaaatc ccaacaacta tttttatttc 1860
 attttcatg cacaacctt ccccagtcg aaaagactgt tactttatta ttgtattcaa 1920
 aattcattgt gtatattact acaaagacaa ccccaacca attttttcc tcggaagttt 1980
 aatgatccac aagtgtatat atgaaattct cctccttcc tgccccctc tctttctcc 2040
 ctctttccc tccagacatt ctagtttgag gagggttatt taaaaaaca aaaaaggaag 2100
 atggtcaagt ttgtaaaata tttgtttgag ctttttccc ctcttacct gacccctac 2160
 gagtttacag gtctgtggca atactctaa ccataagaat tgaaatggtg aagaaacaag 2220

ES 2 748 005 T3

tatacactag aggctcttaa aagtattgaa agacaatact gctggtatata agcaagacat 2280
 aaacagatta taaacatcag agccatttgc ttctcagttt acatttctga tacatgcaga 2340
 tagcagatgt ctttaaatga aatacatgta tattgtgtat ggacttaatt atgcacatgc 2400
 tcagatgtgt agacatcctc cgtatattta cataacatat agaggtaata gataggtgat 2460
 atacatgata cattctcaag agttgcttga ccgaaagtta caaggacccc aaccctttg 2520
 tcctctctac ccacagatgg ccctgggaat caattcctca ggaattgccc tcaagaactc 2580
 tgcttcttgc tttgcagagt gccatggtca tgtcattctg aggtcacata acacataaaa 2640
 ttagtttcta tgagtgtata ccatttaaag aattttttt tcagtaaaag ggaatattac 2700
 aatgttgag gagagataag ttataggag ctggatttca aaacgtggtc caagattcaa 2760
 aaatcctatt gatagtggc attttaatca ttgccatcgt gtgcttgtt catccagtgt 2820
 tatgcactt ccacagttg acatggtgt agtatagcca gacgggttcc attattattt 2880
 ctctttgctt tctcaatggt aatttattgc atggtttatt ctttttctt acagctgaaa 2940
 ttgctttaa tgatggttaa aattacaaat taaattgta atttttatca atgtgattgt 3000
 aattaaaaat attttgattt aaataacaaa aataatacca gattttaagc cgtggaaaat 3060
 gttcttgatc atttgcagtt aaggacttta aataaatcaa atgtaacaa aaaaaaaaa 3120
 aaaa 3124

<210> 123
 <211> 3452
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 123
 atgcaggcgc gctactccgt gtccagcccc aactccctgg gagtgggtgcc ctacctcggc 60
 ggcgagcaga gctactaccg cgcggcggcc gcggcggccg gggcgggcta caccgccatg 120
 ccggccccca tgagcgtgta ctgcaccct gcgcacgccg agcagtacc cggcggcatg 180
 gcccgccct acgggcccta cacgccgag ccgcagccca aggacatggt gaagccgcc 240
 tatagctaca tcgcgctcat caccatggc atccagaacg ccccgacaa gaagatcacc 300
 ctgaacggca tctaccagtt catcatggac cgcttcccct tctaccgga caacaagcag 360
 ggctggcaga acagcatccg ccacaacctc tcgctcaacg agtgcttctg caaggtgccg 420
 cgcgacgaca agaagccggg caagggcagc tactggacgc tggaccgga ctctacaac 480
 atgttcgaga acggcagctt cctgcggcgg cggcggcgt tcaagaagaa ggacgcggtg 540
 aaggacaagg aggagaagga caggctgcac ctcaaggagc cgcggccgcc cggccgccag 600
 ccccgcccg cgcggccgga gcaggccgac ggcaacgcgc ccggtccgca gccgccccc 660
 gtgcgcatcc aggacatcaa gaccgagaac ggtacgtgcc cctcggccgc ccagcccctg 720

10

ES 2 748 005 T3

tccccggccg ccgccctggg cagcggcagc gccgcccggg tgcccaagat cgagagcccc	780
gacagcagca gcagcagcct gtccagcggg agcagccccc cgggcagcct gccgtcggcg	840
cggccgctca gcctggacgg tgcggattcc gcgccggcgc cggccgccc ctccgccccg	900
ccgccgcacc atagccaggg cttcagcgtg gacaacatca tgacgtcgtc gcgggggtcg	960
ccgcagagcg cggccgcgga gctcagctcc ggcttctgg cctcggcggc cgcgtcctcg	1020
cgcgcgggga tcgcaccccc gctggcgtc ggccctact cggccggcca gagctccctc	1080
tacagctccc cctgcagcca gacctccagc gcgggcagct cgggcggcgg cggcggcggc	1140
gcggggggccg cggggggcgc gggcggcgc gggacctacc actgcaacct gcaagccatg	1200
agcctgtacg cggccggcga gcgcgggggc cacttgcaag gcgcgcccg gggcgcgggc	1260
ggctcggccg tggacgacct cctgccgac tactctctgc ctccggtcac cagcagcagc	1320
tcgtcgtccc tgagtcacgg cggcggcggc ggccggcggc ggggaggcca ggaggccggc	1380
caccaccctg cggcccacca aggccgcctc acctcgtggt acctgaacca ggcgggcgga	1440
gacctgggcc acttggcgag cgcgcggcgc gcggcggcgc ccgcaggcta cccgggccag	1500
cagcagaact tccactcgtg gcgggagatg ttcgagtcac agaggatcgg cttgaacaac	1560
tctccagtga acgggaatag tagctgtcaa atggccttcc cttccagcca gtctctgtac	1620
cgcacgtccg gagctttcgt ctacgactgt agcaagtttt gacacaccct caaagccgaa	1680
ctaaatcgaa ccccaaagca ggaaaagcta aaggaaccca tcaaggcaaa atcgaaacta	1740
aaaaaaaaaa atccaattaa aaaaaacccc tgagaatatt caccacacca gcgaacagaa	1800
tatccctcca aaaattcagc tcaccagcac cagcacgaag aaaactctat tttcttaacc	1860
gattaattca gagccacctc cactttgcct tgtctaaata acaaaaccgg taaactgttt	1920
tatacagaga cagcaaaatc ttggtttatt aaaggacagt gttactccag ataacacgta	1980
agtttcttct tgcttttcag agacctgctt tcccctctc ccgtctcccc tctcttgcct	2040
tcttccttgc ctctcacctg taagatatta ttttatccta tgttgaaggg agggggaaag	2100
tccccgttta tgaaagtcgc tttcttttta ttcattgact tgttttaaaa tgtaaattgc	2160
aacatagtaa tttattttta atttgtagtt ggatgctgtg gaccaaaccg cagaaagtgt	2220
tcccaaaacc tgacgttaaa ttgcctgaaa ctttaaatg tgcttttttt ctattataa	2280
aaagggaac tgtattaatc ttattctatc ctcttttctt tctttttgtt gaacatattc	2340
attgtttgtt tattaataaa ttaccattca gtttgaatga gacctatag tctggatact	2400
ttaatagagc ttttaattatt acgaaaaaag atttcagaga taaaacacta gaagttacct	2460
attctccacc taaatctctg aaaaatggag aaaccctctg actagtccat gtcaaatttt	2520
actaaaagtc tttttgttta gattatttt cctgcagcat cttctgcaaa atgtactata	2580

ES 2 748 005 T3

-

tagtcagcctt gctttgaggc tagtaaaaag atatTTTTct aacagattg gagttggcat	2640
ataaacaat acgTTTTctc actaatgaca gtccatgatt cggaaatTTT aagcccatga	2700
atcagccgcg gtcttaccac ggtgatgcct gtgtgccgag agatgggact gtgcggccag	2760
atatgcacag ataaatattt ggcttTgtga ttccatataa aattgcagtg catattatac	2820
atccctgtga gccagatgct gaatagatat tttcctatta tttcagtcct ttataaaagg	2880
aaaaataaac cagTTTTta atgtatgtat ataattctcc cccatttaca atccttcatg	2940
tattacatag aaggattgct TTTTTaaaa tatactgCGG gttggaaagg gatatttaat	3000
ctttgagaaa ctatTTTtaga aaatatgttt gtagaacaat tattTTTgaa aaagatttaa	3060
agcaataaca agaaggaagg cgagaggagc agaacatTTT ggtctagggt ggtttctttt	3120
taaaccattt tttctTgta atttacagtt aaacctaggg gacaatccg attggccctc	3180
cccctttTgt aaataaccga ggaatgtaa taaattcatt atcttagggt gatctgccct	3240
gccaatcaga ctttggggag atggcgattt gattacagac gttcgggggg gtggggggct	3300
tgCagttTgt tttggagata atacagtttc ctgctatctg ccgctcctat ctagaggcaa	3360
cacttaagca gtaattgctg ttgctTgtg tcaaaattg atcattgtta aaggattgct	3420
gcaaataaat acactttaat ttcagtcaaa aa	3452

<210> 124
 <211> 1749
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 124	
gtggcctcga ggtggtggca gggccgcccc ctgcagtccg gagacgaacg cacggaccgg	60
gcctccggag gcaggttcgg ctggaaggaa ccgctctcgc ttcgtcctac acttgcgcaa	120
atgtctccga gcttactcac atagcatatt ggtatatcaa aatgaaatgc aaggaaccaa	180
aaataacata attgaaggca gtaaaagtga aattaaatag gaagatcatc agtcaaggaa	240
gaccactgg agaggacaga aaatgaagca gtgttttatac atgtgtattt cagcaggtct	300
tcttgaatt taactaaaa tatgactgct ctctctcag agaactgctc ttttcagtac	360
cagttacgtc aaacaaacca gccctagac gttaactatc tgctattctt gatcactt	420
gggaaaatat tattaaatat ccttacta ggaatgagaa gaaaaaacac ctgtcaaaat	480
tttatggaat atttttgcat ttcactagca ttcgttgatc ttttactttt ggtaaacatt	540
tccattatat tgtatttcag ggattttgta cttttaagca ttaggttcac taaataccac	600
atctgcctat ttactcaaat tatttccttt acttatggct ttttgatta tccagttttc	660
ctgacagctt gtatagatta ttgcctgaat ttctctaaaa caaccaagct ttcatttaag	720
tgtcaaaaat tattttattt ctttacagta attttaattt ggatttcagt ccttgcttat	780

10

ES 2 748 005 T3

gttttgggag acccagccat ctaccaaagc ctgaaggcac agaatgctta ttctcgtcac 840
 tgtcctttct atgtcagcat tcagagttac tggctgtcat ttttcatggt gatgatatta 900
 tttgtagctt tcataacctg ttgggaagaa gttactactt tggtagaggc tatcaggata 960
 acttcctata tgaatgaaac tatcttatat tttccttttt catcccactc cagttatact 1020
 gtgagatcta aaaaaatatt cttatccaag ctcatgtgtc gttttctcag tacctgggta 1080
 ccatttgtac tacttcaggc aatcattgtt ttacttaaag ttcagattcc agcatatatt 1140
 gagatgaata ttccctgggt atactttgtc aatagttttc tcattgctac agtgtattgg 1200
 ttttaattgtc acaagcttaa tttaaaagac attggattac ctttggatcc atttgcacac 1260
 tggaaagtgtc gcttcattcc acttacaatt cctaactctg agcaaattga aaagcctata 1320
 tcaataatga tttgttaata ttattaatta aaagttacag ctgtcataag atcataattt 1380
 tatgaacaga aagaactcag gacatattaa aaaataaact gaactaaaac aacttttgcc 1440
 ccctgactga tagcatttca gaatgtgtct tttgaagggc tataccagtt attaaatagt 1500
 gttttatatt aaaaaacaaa taattccaag aagtttttat agttattcag ggacactata 1560
 ttacaaaatat tactttgtta ttaacacaaa aagtgataag agttaacatt tggctatact 1620
 gatgtttgtg ttactcaaaa aaactactgg atgcaaactg ttatgtaaag ctgagatttc 1680
 actgacaact ttaagatatc aacctaaca tttttattaa atgttcaaag gtaagcaaga 1740
 aaaaaaaaaa 1749

<210> 125
 <211> 2285
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 125
 acccgcccc atctgccaa gataatttta gtttccttgg gcctggaatc tggacacaca 60
 gggctcccc ccgctctga cttctctgtc cgaagtctgg acaccctcct accacctgta 120
 gagaagcggg agtggatctg aaataaaatc caggaatctg ggggttccta gacggagcca 180
 gacttcggaa cgggtgtcct gctactctcg ctggggctcc tccaggacaa gggcacacaa 240
 ctggttccgt taagcccctc tctcgtcag acgccatgga gctggatctg tctccacctc 300
 atcttagcag ctctccggaa gacctttgcc cagcccctgg gaccctcctc gggactcccc 360
 ggccccctga taccctctg cctgaggagg taaagaggtc ccagcctctc ctcatcccaa 420
 ccaccggcag gaaacttcga gaggaggaga ggcgtgccac ctccctcccc tctatcccca 480
 accccttccc tgagctctgc agtcctccct cacagagccc aattctcggg ggccccctca 540
 gtgcaagggg gctgctcccc cgcgatgcca gccgccccca thtagtaaag gtgtacagtg 600
 aggatggggc ctgcagggtc gtggagggtg cagcaggtgc cacagctcgc cacgtgtgtg 660

10

ES 2 748 005 T3

aaatgctggt gcagcgagct cacgccttga gcgacgagac ctgggggctg gtggagtgcc 720
 acccccacct agcactggag cggggtttgg aggaccacga gtccgtggtg gaagtgcagg 780
 ctgcctggcc cgtgggcgga gatagccgct tctgttccg gaaaaacttc gccaagtacg 840
 aactgttcaa gagctcccca cactccctgt tcccagaaaa aatggtctcc agctgtctcg 900
 atgcacacac tggatatatcc catgaagacc tcatccagaa cttcctgaat gctggcagct 960
 ttcctgagat ccagggcttt ctgcagctgc ggggttcagg acggaagctt tggaaacgct 1020
 ttttctgctt cttgcgccga tctggcctct attactccac caagggcacc tctaaggatc 1080
 cgaggcacct gcagtacgtg gcagatgtga acgagtccaa cgtgtacgtg gtgacgcagg 1140
 gccgcaagct ctacgggatg cccactgact tccggttctg tgtcaagccc aacaagcttc 1200
 gaaatggcca caaggggctt cggatcttct gcagtgaaga tgagcagagc cgcacctgct 1260
 ggctggctgc cttccgcctc ttcaagtacg ggggtcagct gtacaagaat taccagcagg 1320
 cacagtctcg ccatctgcat ccatcttgtt tgggctcccc acccttgaga agtgcctcag 1380
 ataataacct ggtggccatg gacttctctg gccatgctgg gcgtgtcatt gagaaccccc 1440
 gggaggctct gagtgtggcc ctggaggagg cccaggcctg gaggaagaag acaaaccacc 1500
 gcctcagcct gcccatgcca gcctccggca cgagcctcag tgcagccatc caccgcacc 1560
 aactctgggt ccacggggcg atttcccgtg aggagagcca gcggcttatt ggacagcagg 1620
 gcttgtaga cggcctgttc ctgggtccgg agagtcagcg gaacccccag ggctttgtcc 1680
 tctctttgtg ccacctgcag aaagtgaagc attatctcat cctgccgagc gaggaggagg 1740
 gccgcctgta cttcagcatg gatgatggcc agaccgcctt cactgacctg ctgcagctcg 1800
 tggagtcca ccagctgaac cggggcatcc tgccgtgctt gctgcgccat tgctgcacgc 1860
 ggggtggcct ctgaccaggc cgtggactgg ctcatgcctc agcccgctt caggctgccc 1920
 gccgcccctc caccatcca gtggactctg gggcgcggcc acaggggacg ggatgaggag 1980
 cgggagggtt ccgccactcc agttttctcc tctgcttctt tgccctccctc agatagaaaa 2040
 cagccccac tccagtccac tctgacccc tctcctcaag ggaaggcctt gggtgcccc 2100
 ctctccttct cctagctctg gaggtgctgc tctaggcag ggaattatgg gagaagtggg 2160
 ggcagcccag gcggtttcac gcccacact ttgtacagac cgagaggcca gttgatctgc 2220
 tctgttttat actagtgaca ataaagatta ttttttgata caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2280
 aaaaa 2285

<210> 126
 <211> 935
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 126

5

ES 2 748 005 T3

agtcagaggt cgcgcaggcg ctggtacccc gttggtccgc gcggtgctgc gttgtgaggg 60
 gtgtcagctc agtgcacccc aggcagctct tagtgtggag cagtgaactg tgtgtggttc 120
 cttctacttg gggatcatgc agagagcttc acgtctgaag agagagctgc acatgttagc 180
 cacagagcca cccccaggca tcacatgttg gcaagataaa gaccaaattg atgacctgcg 240
 agctcaaata ttaggtggag ccaacacacc ttatgagaaa ggtgttttta agctagaagt 300
 tatcattcct gagaggtacc catttgaacc tcctcagatc cgatttctca ctccaattta 360
 tcatccaaac attgattctg ctggaaggat ttgtctggat gttctcaaat tgccaccaa 420
 aggtgcttgg agaccatccc tcaacatcgc aactgtgttg acctctattc agctgctcat 480
 gtcagaaccc aaccctgatg acccgctcat ggctgacata tcctcagaat ttaaataaa 540
 taagccagcc ttcctcaaga atgccagaca gtggacagag aagcatgcaa gacagaaaca 600
 aaaggctgat gaggaagaga tgcttgataa tctaccagag gctggtgact ccagagtaca 660
 caactcaaca cagaaaagga aggccagtca gctagtaggc atagaaaaga aatttcatcc 720
 tgatgtttag gggacttgtc ctggttcatc ttagttaatg tgttctttgc caaggtgatc 780
 taagttgcct accttgaatt tttttttaa tatatttgat gacataattt ttgtgtagtt 840
 tatttatctt gtacatatgt attttgaaat cttttaaac tgaaaaataa atagtcattt 900
 aatgttgaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 935

<210> 127
 <211> 2896
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 127
 acgcttgccg cgcggattta aactgcggcg gtttacgcgg cgtaagact tcgtagggtt 60
 agcgaattg aggtttcttg gtattgcgcg tttctcttcc ttgctgactc tccgaatggc 120
 catggactcg tcgcttcagg cccgcctggt tcccgtctc gctatcaaga tccaacgcag 180
 taatggttta attcacagtg ccaatgtaag gactgtgaac ttggagaaat cctgtgtttc 240
 agtggaatgg gcagaaggag gtgccacaaa gggcaaagag attgattttg atgatgtggc 300
 tgcaataaac ccagaactct tacagcttct tcccttacat ccgaaggaca atctgccctt 360
 gcagaaaaat gtaacaatcc agaaacaaaa acggagatcc gtcaactcca aaattcctgc 420
 tccaaaagaa agtcttcgaa gccgctccac tcgcatgtcc actgtctcag agcttcgcat 480
 cacggctcag gagaatgaca tggaggtgga gctgcctgca gctgcaaact cccgcaagca 540
 gttttcagtt cctcctgccc ccaactagcc ttctgcccct gcagtggctg aaataccatt 600
 gaggatggtc agcgaggaga tggaagagca agtccattcc atccgaggca gctcttctgc 660
 aaaccctgtg aactcagttc ggaggaaatc atgtcttgtg aaggaagtgg aaaaaatgaa 720

10

ES 2 748 005 T3

gaacaagcga gaagagaaga aggcccagaa ctctgaaatg agaatgaaga gagctcagga 780
 gtatgacagt agttttccaa actgggaatt tgcccgaatg attaaagaat ttcgggctac 840
 tttggaatgt catccactta ctatgactga tctatcga gagcacagaa tatgtgtctg 900
 tgttaggaaa cgcccactga ataagcaaga attggccaag aaagaaattg atgtgatttc 960
 cattcctagc aagtgtctcc tcttggtaca tgaacccaag ttgaaagtgg acttaacaaa 1020
 gtatctggag aaccaagcat tctgcttga ctttgcatth gatgaaacag ctctgaatga 1080
 agttgtctac aggttcacag caaggccact ggtacagaca atctttgaag gtggaaaagc 1140
 aactgtttt gcatatggcc agacaggaag tggcaagaca catactatgg gcggagacct 1200
 ctctgggaaa gcccagaatg catccaaagg gatctatgcc atggcctccc gggacgtctt 1260
 cctcctgaag aatcaaccct gctaccggaa gttgggctcg gaagtctatg tgacattctt 1320
 cgagatctac aatgggaagc tgtttgacct gctcaacaag aaggccaagc tgcgctgct 1380
 ggagagcggc aagcaacagg tgcaagtggg ggggctgcag gagcatctgg ttaactctgc 1440
 tgatgatgct atcaagatga tcgacatggg cagcgcctgc agaacctctg ggcagacatt 1500
 tgccaactcc aattcctccc gctcccacgc gtgcttccaa attattcttc gagctaaagg 1560
 gagaatgcat ggcaagttct ctttggtaga tctggcaggg aatgagcgag gcgcgacac 1620
 ttccagtgct gaccggcaga cccgcatgga gggcgcagaa atcaacaaga gtctcttagc 1680
 cctgaaggag tgcatcaggg ccctgggaca gaacaaggct cacacccctg tccgtgagag 1740
 caagctgaca caggtgctga gggactcctt cattggggag aactctagga ctgcatgat 1800
 tgccacgac tcaccaggca taagctcctg tgaatatact ttaaaccacc tgagatatgc 1860
 agacagggtc aaggagctga gccccacag tgggcccagt ggagagcagt tgattcaaat 1920
 ggaaacagaa gagatggaag cctgctctaa cggggcctcg attccaggca atttatccaa 1980
 ggaagaggag gaactgtctt cccagatgct cagctttaa cgaagccatga ctcagatcag 2040
 ggagctggag gagaaggcta tggaagagct caaggagatc atacagcaag gaccagactg 2100
 gcttgagctc tctgagatga ccgagcagcc agactatgac ctggagacct ttgtgaacaa 2160
 agcggaaatct gctctggccc agcaagccaa gcatttctca gcctgcgag atgtcatcaa 2220
 ggccttgcc ctggccatgc agctggaaga gcaggctagc agacaaataa gcagcaagaa 2280
 acggccccag tgacgactgc aaataaaaat ctgtttggtt tgacaccag cctcttcct 2340
 ggccctccc agagaacttt gggctacctg tgggtctagg cagggtctga gctgggacag 2400
 gttctggtaa atgccaagta tggggcctc tgggcccagg gcagctgggg agggggtcag 2460
 agtgacatgg gacactcctt ttctgttct cagttgtgc cctcacgaga ggaaggagct 2520
 cttagtacc cttttgtgtt gcccttctt ccatcaaggg gaatgttctc agcatagagc 2580
 tttctccgca gcatcctgcc tgcgtggact ggctgctaat ggagagctcc ctggggtgt 2640
 cctggctctg gggagagaga cggagccttt agtacagcta tctgctggct ctaaaccctc 2700
 tacgccttg gcccagcac tgaatgtctt gtactttaa aaaatgtttc tgagacctct 2760
 ttctacttta ctgtctcct agagatccta gaggatcct actgtttct gttttatgtg 2820
 tttatacatt gtatgtaaca ataaagagaa aaaataaatc agctgtttaa gtgtgtggaa 2880
 aaaaaaaaa aaaaaa 2896

ES 2 748 005 T3

<211> 2209
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 128
 actgCGcgGg tcgtgCGtaa tgacgtcagc gccgGcgGag aatttcaaat tcgaacGgct 60
 ttgGcgGgGcc gaggaaggac ctgggtGtttt gatgaccGct gtCctgtCta gcagatactt 120
 gcacGgttta cagaaattcg gtccctGggT cgtgtcagga aactGgaaaa aaggTcataa 180
 gcatgaagcg cagttcagtt tccagcggtg gtgctGggcg cctctccatg caggagTtaa 240
 gatcccagga tgtaaataaa caaggcctct ataccctca aaccaaagag aaaccaacct 300
 ttgGaaagtt gagtataaac aaaccgacat ctgaaagaaa agtctcgcta tttGgcaaaa 360
 gaactagtgg acatggatcc cggaatagtc aacttggtat attttccagt tctgagaaaa 420
 tcaaggaccC gagaccactt aatgacaaaG cattcattca gcagtgtatt cgacaactct 480
 gtgagtttct tacagaaaat ggttatGcac ataatgtgtc catgaaatct ctacaagctc 540
 cctctgttaa agacttcctg aagatcttca catttcttta tggcttcctg tgcccctcat 600
 acgaacttcc tgacacaaaG tttgaagaag aggttccaag aatctttaaG gaccttGggT 660
 atccttttgc actatccaaa agctccatgt acacagtggg ggctcctcat acatGgcctc 720
 acattgtggc agccttagtt tggctaataG actgcatcaa gatacact gccatgaaag 780
 aaagctcacc tttatttgat gatgggcagc cttggggaga agaaactgaa gatggaatta 840
 tgcataataa gttgtttttg gactacacca taaaatgcta tgagagtttt atgagtggTg 900
 ccgacagctt tgatgagatg aatgcagagc tgCagtcaaa actgaaggat ttatttaatg 960
 tggatgcttt taagctgGaa tcattagaag caaaaaacag agcattgaat gaacagattg 1020
 caagattgga acaagaaaga gaaaaagaac cgaatcgtct agagtcgTtg agaaaactga 1080
 aggcttcctt acaaggagat gttcaaaagt atcaggcata catgagcaat ttggagtctc 1140
 attcagccat tcttgaccag aaattaaatg gtctcaatga ggaaattgct agagtagaac 1200
 tagaatgtga aacaataaaa caggagaaca ctcgactaca gaatatcatt gacaaccaga 1260
 agtactcagT tgCagacatt gagcgaataa atcatgaaag aatgaattg cagcagacta 1320
 ttaataaatt aaccaaggac ctggaagctg aacaacagaa gttgtggaat gaggagTtaa 1380

ES 2 748 005 T3

aatatgccag aggcaaagaa gcgattgaaa cacaattagc agagtatcac aaattggcta 1440
 gaaaattaaa acttattcct aaaggctgctg agaattocaa aggttatgac tttgaaatta 1500
 agtttaatcc cgaggctggt gccaaactgcc ttgtcaaata cagggctcaa gtttatgtac 1560
 ctcttaagga actcctgaat gaaactgaag aagaaattaa taaagcccta aataaaaaaa 1620
 tgggtttgga ggatacttta gaacaattga atgcaatgat aacagaaagc aagagaagtg 1680
 tgagaactct gaaagaagaa gttcaaaaagc tggatgatct ttaccaacaa aaaattaag 1740
 aagcagagga agaggatgaa aaatgtgcca gtgagcttga gtccttggag aaacacaagc 1800
 acctgctaga aagtactggt aaccaggggc tcagtgaagc tatgaatgaa ttagatgctg 1860
 ttcagcggga ataccaacta gttgtgcaaa ccacgactga agaaagacga aaagtggaa 1920
 ataacttgca acgtctgta gagatggtg ctacacatgt tgggtctgta gagaaacatc 1980
 ttgaggagca gattgctaaa gttgatagag aatatgaaga atgcatgtca gaagatctct 2040
 cggaaaatat taaagagatt agagataagt atgagaagaa agctactcta attaagtctt 2100
 ctgaagaatg aagataaaat gttgatcatg tatatatatc catagtgaat aaaattgtct 2160
 cagtaaagtg taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2209

<210> 129
 <211> 1740
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 129
 ctccctcctc tgcaccatga ctacctgcag ccgccagttc acctcctcca gctccatgaa 60
 gggctcctgc ggcatcgggg gcggcatcgg gggcggtcc agccgcatct cctccgtcct 120
 ggccggaggg tcctgccgcg ccccagcac ctacgggggc ggctgtctg tctcatcctc 180
 ccgcttctcc tctgggggag cctatgggtt gggggcggc tatggcgggtg gcttcagcag 240
 cagcagcagc agctttgta gtggctttgg gggaggatat ggtggtggcc ttggtgctgg 300
 cttgggtggt ggctttggtg gtggctttgc tgggtggtgat ggcttctgg tgggcagtga 360
 gaagtgacc atgcagaacc tcaacgaccg cctggcctcc tacctggaca aggtgcgtgc 420
 tctggaggag gccaacgccg acctggaagt gaagatccgt gactggtacc agaggcagcg 480
 gcctgctgag atcaaagact acagtcccta cttcaagacc attgaggacc tgaggaacaa 540
 gattctcaca gccacagtgg acaatgccaa tgccttctg cagattgaca atgccgtct 600
 ggccgcggat gacttccgca ccaagtatga gacagagttg aacctgcgca tgagtgtgga 660
 agccgacatc aatggcctgc gcagggtgct ggacgaactg accctggcca gagctgacct 720
 ggagatgcag attgagagcc tgaaggagga gctggcctac ctgaagaaga accacgagga 780
 ggagatgaat gccctgagag gccaggtggg tggagatgtc aatgtggaga tggacgctgc 840

10

ES 2 748 005 T3

acctggcgtg gacctgagcc gcattctgaa cgagatgctg gaccagtatg agaagatggc 900
 agagaagaac cgcaaggatg ccgaggaatg gttcttcacc aagacagagg agctgaaccg 960
 cgaggtggcc accaacagcg agctggtgca gagcggcaag agcgagatct cggagctccg 1020
 ggcgaccatg cagaacctgg agattgagct gcagctccag ctcagcatga aagcatccct 1080
 ggagaacagc ctggaggaga ccaaaggtcg ctactgcatg cagctggccc agatccagga 1140
 gatgattggc agcgtggagg agcagctggc ccagctccgc tgcgagatgg agcagcagaa 1200
 ccaggagtac aagatcctgc tggacgtgaa gacgcggctg gagcaggaga tcgccaccta 1260
 ccgccgcctg ctggaggggc aggacgcca cctctcctcc tcccagttct cctctggatc 1320
 gcagtcatcc agagatgtga cctcctccag ccgccaaatc cgcaccaagg tcatggatgt 1380
 gcacgatggc aagtggtgtt ccaccacga gcaggtcctt cgcaccaaga actgaggctg 1440
 cccagccccg ctcaggccta ggaggcccc cgtgtggaca cagatcccac tggagatcc 1500
 cctctcctgc ccaagcactt cacagctgga ccctgcttca ccctcaccct ctcctggcaa 1560
 tcaatacagc ttattatct gagttgcata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1680
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

<210> 130
 <211> 2895
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 130
 ctcttttgca ggggccgttc ctcggggcat gacgctggct cctgcacaga tcctgctcct 60
 ctgtggcctt cctgggctgc cctcccctcc tccgggactg ctctggactg aactgctca 120
 ggttcggatt ccctcaaaga ctttgggaga caagacttgg tccccctttt acaacaagg 180
 gaacggaggc tctagaactg acttcctgaa aggcttggat ccaaagctcc ctcagttcag 240
 cggccacgtc tatttcctc agacacaggg atccttgaac ctgtgggctg tatctccccg 300
 cggacttggg agaatcccaa gagagtgggg ctcccacagg ctggagtgca atggtgtgat 360
 ctcggtcac tgcaacctcc acctcccagg ttcaagctat tctcctgcct cagcctcctg 420
 agtagctggg attacagatc ctggtggctg tggtcggtaa ttccagcttc gtgctggcta 480
 caggtggatg atgccacct ggctgccgat gacctctgca ccaagtgagg ctgggtctct 540
 ggagctgccc caggggctgg acaagctgac cctggccggg gccaacctgg agatgcagat 600
 tgagaacctc aaggaggacc tggctctacct gaagaagaac cacaagcagg aatgaacgt 660
 cctttgaggt caggtggatg aggatgtcag tgtgaagatg gacactgtgc ctggagtgaa 720
 cctgagctgc atcctgaatg agatgctgta ccaggacaag acattggtgg agaagagctg 780

10

ES 2 748 005 T3

caaggatgcc gagggctggt tcttcagcat ggtgggtggc cgtgcgtaag caggtgtgta 840
 cacgtgtggg cacatgtgct gcatgctggt gcagctggag cactggcaga tccacaggct 900
 gtcccagttg gaaggacttt tggaaccag ttggaccagc ccctcatggt ttagatgtaa 960
 aacgtgaggg tcagagagga ctcaagctca cacagccctt cactgtggcc tgcaaaatag 1020
 atccaggtct ctacaagtct ggtcttgggt ttccaccaca gctgtttaca ggatgtgcgt 1080
 atttgaatac atatgtatac ccttggcaag cacaggctga gtatctccgg tatcctaggg 1140
 acagcaacag gcgcaaaaga ataacacca gtgcctgtct ttgaggtgct gcagttcagt 1200
 aggaaaaaga aatgcaaatg accgcagagc aggctgaatt cctccaagtt ccaatgtggg 1260
 tgcagaggct ctctgtgtgc agaaagaggg gctgaactgc gaggtggcca ccaacacaga 1320
 ggccctgcag agtggctgga tagagatatg gagctctacg tctctgtgca gaacctgagc 1380
 cgtcccagct cagcaagaaa gcatcgctgg agggcagcct ggtggagatg gaggtgtgtt 1440
 acaggaccct gccggcccag ctgcaggggc ttaacagaag catggagcag cagctgtgcg 1500
 agctctgctg cgacacggag caccaggacc acaagcacag gtccttctgg acgtgaagac 1560
 gtggctggag caggagatcg ccacctaccg ccgcttgcct gaggttgagg acgcccagag 1620
 gtgatactga cgatgcaggc tggagtctgg ctgaggagcc ttgaatgcca agttaaacg 1680
 tctggactag atcacgtagg caatggggag ccatggaggg atttggagca ggagagtga 1740
 atgaacatca agagatttta gaacattcac tctggctgca gagggagaaa tggatcagag 1800
 gggtcagggc ggggccagag agatgtgtca gggggctgga gcagggagtc tggccagaga 1860
 agtcccgtgc ggtgggtgggt agtggggcag ggggaaggaa gtggtgcacg cagaagagag 1920
 gttatagctc aaaacagcgg gactggatgc ctggatctcg gggtaagcat ggctcacagt 1980
 caggactcag taagtgtcgg gagaacacat gaaggagcag gcattgatgg ccctgggttt 2040
 ctggttctga tgactgtgtg agtgggtgaag agcaaggtgg gtggtggttg ggtttgagc 2100
 tgggaagggg gatcagccct tcagctgaga gtgtcccgga gtctccatgc ttagtcacac 2160
 gttgcagctt tttgctcccc ggaaatggtg aagtccatct atagtctaac aacagtctct 2220
 cctgctttaa ttgggtctat ttgtgggccc ctctgggtta tggaaaacc acttgctcag 2280
 cttctccttg taaattcctg gtgagtagcc acagagtgcc gccagaccta ctgctgtgct 2340
 gtttcttttt cttcttctct ctgtgctgaa cccctgccct ttcattcttg ggctgcgct 2400
 aatttctgtg cattcccaac tgtgattttt caccaattta ggggaacctc ctctgccagg 2460
 gcctacttct ccccagcagt gcttgcaggc gcctgggctg gctggcatcc ctgggctgat 2520
 ggggtgcttct ctccctgcag gctggccact cagtactcct tgtccctggc ctgcagccc 2580
 acccggaag ccacagtgac cagccaccag gtgtgccatc gtggaggaag tccaggttg 2640
 agagtggtgc ttcttctgtg agcaggtcca cttctccacc cactgagacc ctttctgtc 2700
 tgcgacagcc ccacctcgag ggccacggca cagccatcag ctccagctcc cagcatgcta 2760
 ctgccacgcc ccgagtgtcc gtctgggccc cggtgcatgg cctgttgtct ttctgtatct 2820
 actttctgca gccctcact gaggaggcct cctgggtttg tccagtgcct actattaag 2880
 ctttgcctca agttc 2895

ES 2 748 005 T3

<211> 2529
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 131
 gcatcctttt tgggctgctc acagcccccac gcctctatgg tgaagacata cttgctagca 60
 gcgtcaccaa cttgctgcca agagatcagt gctgcaaggc aaggttatth ctaactgagc 120
 agagcctgcc aggaagaaag cgtttgacc ccacaccact gtgcagggtg gaccggtgag 180
 ctcacagctg cccccaggc atgccagcc cacttaatca ttcacagctc gacagctctc 240
 tcgccagcc cagttctgga agggataaaa agggggcatc accgttcctg ggtaacagag 300
 ccaccttctg cgtcctgctg agctctgttc tctccagcac ctccaacc actagtgcct 360
 ggttctcttg ctccaccagg aacaagccac catgtctcgc cagtcaagtg tgccttccg 420
 gagcgggggc agtcgtagct tcagcaccgc ctctgccatc acccgtctg tctccgcac 480
 cagcttcacc tccgtgtccc ggtccggggg tggcgggtgt ggtggcttcg gcagggtcag 540
 ccttgccgggt gcttgtggag tgggtggcta tggcagccgg agcctctaca acctgggggg 600
 ctccaagagg atatccatca gcactagagg aggcagcttc aggaaccggt ttggtgctgg 660
 tgctggaggc ggctatggct ttggaggtgg tgccggtagt ggatttggtt tcggcggtag 720
 agctggtggt ggctttgggc tcggtgccgg agctggcttt ggagggtgct tcggtgccc 780
 tggctttcct gtctgccctc ctggaggtat ccaagaggtc actgtcaacc agagtctcct 840
 gactcccctc aacctgcaaa tcgacccag catccagagg gtgaggaccg aggagcgcga 900
 gcagatcaag accctcaaca ataagtttgc ctcttcatc gacaagggtc ggttcctgga 960
 gcagcagaac aaggttctgg acaccaagtg gaccctgctg caggagcagg gcaccaagac 1020
 tgtgaggcag aacctggagc cgttgttcga gcagtacatc aacaacctca ggaggcagct 1080
 ggacagcatc gtgggggaac ggggccgcct ggactcagag ctgagaaaca tgcaggacct 1140
 ggtggaagac ttcaagaaca agtatgagga tgaaatcaac aagcgtacca ctgctgagaa 1200
 tgagtttgat atgctgaaga aggatgtaga tgctgcctac atgaacaagg tggagctgga 1260
 ggccaagggt gatgcactga tggatgagat taacttcatg aagatgttct ttgatgcgga 1320
 gctgtcccag atgcagacgc atgtctctga cacctcagtg gtcctctcca tggacaacaa 1380

ES 2 748 005 T3

ccgcaacctg gacctggata gcatcatcgc tgaggtcaag gccagtatg aggagattgc 1440
 caaccgcagc cggacagaag cggagtcctg gtatcagacc aagtatgagg agctgcagca 1500
 gacagctggc cggcatggcg atgacctccg caacaccaag catgagatca cagagatgaa 1560
 cgggatgatc cagaggctga gagccgagat tgacaatgtc aagaaacagt gcgccaatct 1620
 gcagaacgcc attgcggatg ccgagcagcg tggggagctg gccctcaagg atgccaggaa 1680
 caagctggcc gagctggagg aggccctgca gaaggccaag caggacatgg cccggctgct 1740
 gcgtgagtac caggagctca tgaacaccaa gctggccctg gacgtggaga tcgccactta 1800
 ccgcaagctg ctggaggggc aggaatgcag actcagtgga gaaggagttg gaccagtcaa 1860
 catctctggt gtcacaagca gtgtttcctc tggatatggc agtggcagtg gctatggcgg 1920
 tggcctcggg ggaggtcttg gcggcggcct cggtgagggt cttgccggag gtagcagtgg 1980
 aagctactac tccagcagca gtgggggtgt cggcctaggt ggtgggctca gtgtgggggg 2040
 ctctggcttc agtgcaagca gtggccgagg gctgggggtg ggctttggca gtggcggggg 2100
 tagcagctcc agcgtcaaat ttgtctccac cacctcctcc tcccggaaga gcttcaagag 2160
 ctaagaacct gctgcaagtc actgccttcc aagtgcagca acccagccca tggagattgc 2220
 ctcttctagg cagttgctca agccatgttt tctcctttc tggagagtag tctagaccaa 2280
 gccaattgca gaaccacatt ctttggttcc caggagagcc ccattcccag cccctggtct 2340
 cccgtgccgc agttctatat tctgcttcaa atcagccttc aggtttcca cagcatggcc 2400
 cctgctgaca cgagaaccac aagttttccc aatctaaat catcaaaaca gaatccccac 2460
 cccaatccca aatthttgtht tggthtctaac tacctccaga atgtgttcaa taaaatgctt 2520
 ttataatat 2529

<210> 132
 <211> 6816
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 132
 ggacggccga gcggcagggc gctcgcgcgc gccactagt ggccggagga gaaggctccc 60
 gcggaggccg cgctgccgc cccctcccct ggggaggctc gcgttcccgc tgctcgcgcc 120
 tgccggccc gccggcctca ggaacgcgcc ctcttcgccc gcgcgcgccc tcgcagtcac 180
 cgccaccac cagctccggc accaacagca gcgccgctgc caccgcccac cttctgccgc 240
 cgccaccaca gccaccttct cctcctccgc tgtcctctcc cgtcctcgcc tctgtcgact 300
 atcaggtgaa ctttgaacca ggatggctga gccccgccag gaggttcgaag tgatggaaga 360
 tcacgctggg acgtacgggt tgggggacag gaaagatcag gggggctaca ccatgcacca 420
 agaccaagag ggtgacacgg acgctggcct gaaagaatct cccctgcaga cccccactga 480

10

ES 2 748 005 T3

ggacggatct gaggaaccgg gctctgaaac ctctgatgct aagagcactc caacagcggg 540
 agatgtgaca gcacccttag tggatgaggg agctcccggc aagcaggctg ccgcgcagcc 600
 ccacacggag atcccagaag gaaccacagc tgaagaagca ggcatggag acacccccag 660
 cctggaagac gaagctgctg gtcacgtgac ccaagagcct gaaagtggta agtggtcca 720
 ggaaggcttc ctccgagagc caggccccc aggtctgagc caccagctca tgtccggcat 780
 gcctggggct cccctcctgc ctgagggccc cagagaggcc acacgccaac ctccggggac 840
 aggacctgag gacacagagg gggcccgcca cggccctgag ctgctcaagc accagcttct 900
 aggagacctg caccaggagg ggcccgct gaagggggca gggggcaaag agaggccggg 960
 gagcaaggag gaggtggatg aagaccgca cgctgatgag tcctcccccc aagactcccc 1020
 tccctccaag gcctcccag cccaagatgg gcggcctccc cagacagccg ccagagaagc 1080
 caccagctc ccagcttcc cagcggaggg tgccatcccc ctccctgtgg atttctctc 1140
 caaagtttcc acagagatcc cagcctcaga gcccgacggg ccagtgtag ggcgggcca 1200
 agggcaggat gccccctgg agttcacgtt tcacgtggaa atcacacca acgtgcagaa 1260
 ggagcaggcg cactcggagg agcatttggg aagggctgca ttccagggg ccctggaga 1320
 ggggcccagag gcccggggcc cctcttggg agaggacaca aaagaggctg acctccaga 1380
 gccctctgaa aagcagcctg ctgctgctcc gcgggggaag ccgctcagcc ggtccctca 1440
 actcaaagct cgcattgtca gtaaaagcaa agacgggact ggaagcagat acaaaaaagc 1500
 caagacatcc acacgttct ctgctaaaac cttgaaaaat aggccttgcc ttagcccaa 1560
 acacccccact cctgtagct cagaccctct gatccaacc tccagccctg ctgtgtgccc 1620
 agagccacct tcctctcta aatacgtctc ttctgtcact tcccgaactg gcagttctgg 1680
 agcaaaggag atgaaactca aggggctga tggtaaaacg aagatcgcca caccgcgggg 1740
 agcagcccct ccagccaga agggccaggc caacgccacc aggattccag caaaaacccc 1800
 gccgctcca aagacaccac ccagctctgc gactaagcaa gtccagagaa gaccaccccc 1860
 tgcagggccc agatctgaga gaggtgaacc tccaaaatca ggggatcgca gcggctacag 1920
 cagccccggc tccccaggca ctcccggcag ccgctccgc acccctccc ttccaacccc 1980
 acccaccgg gagccaaga aggtggcagt ggtccgtact ccaccaagt cgcctcttc 2040
 cgccaagagc cgctgcaga cagccccgt gccatgcca gacctgaaga atgtcaagtc 2100
 caagatcggc tccactgaga acctgaagca ccagccggga ggcgggaagg tgcagataat 2160
 taataagaag ctggatctta gcaacgtcca gtccaagtgt ggctcaaagg ataatatcaa 2220
 acacgtccc ggaggggca gtgtgcaaat agtctacaaa ccagttgacc tgagcaaggt 2280
 gacctccaag tgtggtcat taggcaacat ccatcataaa ccaggagggt gccaggtgga 2340
 agtaaaatct gagaagcttg acttcaagga cagagtcag tcgaagattg ggtccctgga 2400

ES 2 748 005 T3

caatatcacc cacgtccctg gcggaggaaa taaaaagatt gaaaccaca agctgacctt	2460
ccgcgagaac gccaaagcca agacagacca cggggcggag atcgtgtaca agtcgccagt	2520
gggtgtctggg gacacgtctc cacggcatct cagcaatgtc tcctccaccg gcagcatcga	2580
catggtagac tcgccccagc tcgccacgct agctgacgag gtgtctgcct ccctggccaa	2640
gcagggtttg tgatcaggcc cctggggcgg tcaataattg tggagaggag agaatgagag	2700
agtgtgga aaaaaagaat aatgaccgg cccccccct ctgccccag ctgctcctcg	2760
cagttcggtt aattgggtaa tcacttaacc tgcttttgc actcggcttt ggctcgggac	2820
ttcaaaatca gtgatgggag taagagcaaa tttcatcttt ccaaattgat ggggtgggta	2880
gtaataaaat atttaaaaaa aaacattcaa aaacatggcc acatccaaca tttcctcagg	2940
caattccttt tgattctttt ttcttcccc tccatgtaga agagggagaa ggagaggctc	3000
tgaaagctgc ttctggggga tttcaaggga ctgggggtgc caaccacctc tggccctgtt	3060
gtgggggtgt cacagaggca gtggcagcaa caaaggattt gaaacttgggt gtgttcgtgg	3120
agccacaggc agacgatgtc aaccttgtgt gagtgtgacg ggggttgggg tggggcggga	3180
ggccacgggg gaggccgagg caggggctgg gcagagggga gaggaagcac aagaagtggg	3240
agtgggagag gaagccacgt gctggagagt agacatcccc ctcttgccg ctgggagagc	3300
caaggcctat gccacctgca gcgtctgagc ggccgcctgt ccttgggtggc cgggggtggg	3360
ggcctgctgt gggtcagtgt gccaccctct gcagggcagc ctgtgggaga agggacagcg	3420
ggtaaaaaga gaaggcaagc tggcaggagg gtggcacttc gtggatgacc tccttagaaa	3480
agactgacct tgatgtcttg agagcgctgg cctcttctc cctccctgca gggtaggggg	3540
cctgagtga ggggcttccc tctgctccac agaaacctg ttttattgag ttctgaagg	3600
tggaaactgct gccatgattt tggccacttt gcagacctgg gactttaggg ctaaccagtt	3660
ctctttgtaa ggacttgtgc ctcttgggag acgtccacc gttccaagc ctgggccaact	3720
ggcatctctg gagtgtgtgg gggctctggga ggcaggtccc gagccccctg tccttcccac	3780
ggccactgca gtcaccccgt ctgcgccgct gtgctgtgt ctgccgtgag agcccaatca	3840
ctgcctatac ccctcatcac acgtcacaat gtcccgaatt cccagcctca ccacccttc	3900
tcagtaatga ccctgggttg ttgcaggagg tacctactcc atactgaggg tgaataaag	3960
ggaaggcaaa gtccaggcac aagagtggga ccccagcctc tactctcag ttccactcat	4020
ccaactggga ccctcaccac gaatctcatg atctgattcg gttccctgtc tcctcctccc	4080
gtcacagatg tgagccaggg cactgctcag ctgtgaccct aggtgtttct gccttgttga	4140
catggagaga gcccttccc ctgagaaggc ctggcccctt cctgtgctga gccacagca	4200
gcaggctggg tgtcttgggt gtcagtgggt gcaccaggat ggaagggcaa ggcaccagc	4260

ES 2 748 005 T3

gcaggccac agtcccgtg tccccactt gcaccetage ttgtagctgc caacctccca 4320
gacagcccag cccgctgctc agctccacat gcatagtatc agccctccac acccgacaaa 4380
ggggaacaca cccccttggg aatggttctt tccccccagt cccagctgga agccatgctg 4440
tctgttctgc tggagcagct gaacatatac atagatgttg cctgcccctc cccatctgca 4500
ccctgttgag ttgtagttgg atttgtctgt ttatgcttgg attcaccaga gtgactatga 4560
tagtghaaaag aaaaaaaaaa aaaaaaaagg acgcatgtat cttgaaatgc ttgtaagag 4620
gtttctaacc caccctcacc aggtgtctct cccccccaca ctgggactcg tgtggcctgt 4680
gtggtgccac cctgctgggg cctcccagg tttgaaaggc tttcctcagc acctgggacc 4740
caacagagac cagcttctag cagctaagga ggccgttcag ctgtgacgaa ggctgaagc 4800
acagattag gactgaagcg atgatgtccc ctccctact tccccttggg gctccctgtg 4860
tcagggcaca gactaggtct tgtggctggt ctggcttgcg gcgcgaggat ggttctctct 4920
ggtcatagcc cgaagtctca tggcagtccc aaaggaggct tacaactcct gcatcacaag 4980
aaaaaggaag ccactgccag ctggggggat ctgcagctcc cagaagctcc gtgagcctca 5040
gccaccctc agactggggt cctctccaag ctgcctctct ggaggggagc cgcagcctcc 5100
caccaagggc cctgcgacca cagcagggat tgggatgaat tgctgtcct ggatctgctc 5160
tagaggccca agctgcctgc ctgaggaagg atgacttgac aagtcaggag acaactgtcc 5220
caaagccttg accagagcac ctgagccgcg tgacctgca caaactccat ctgctgccat 5280
gagaaaaggg aagccgcctt tgcaaaacat tgctgcctaa agaaactcag cagcctcagg 5340
cccaattctg ccacttctgg tttgggtaca gttaaaggca accctgaggg acttggcagt 5400
agaaatccag ggcctcccct ggggctggca gcttctgtg cagctagagc ttacctgaa 5460
aggaagtctc tgggcccaga actctccacc aagagcctcc ctgccgttcg ctgagtccca 5520
gcaattctcc taagttgaag ggatctgaga aggagaagga aatgtggggt agatttgggtg 5580
gtggttagag atatgcccc ctctactg ccaacagttt cggtgcatt tcttcagca 5640
cctcggttcc tcttctgaa gttcttgtgc cctgctcttc agcaccatgg gccttctat 5700
acggaaggct ctgggatctc ccccttggg ggcaggctct tggggccagc ctaagatcat 5760
ggtttagggt gatcagtgct ggcagataaa ttgaaaaggc acgctggcct gtgatcttaa 5820
atgaggacia tccccccag gctgggcact cctcccctcc cctcacttct cccacctgca 5880
gagccagtgt ccttgggtgg gctagatagg atatactgta tgccggctcc tccaagctgc 5940
tgactcactt tatcaatagt tccatttaa ttgacttcag tggtagact gtatcctgtt 6000
tgctattgct tgttgtgcta tggggggagg ggggaggaat gtgtaagata gttaacatgg 6060
gcaaaggag atcttggggt gcagcactta aactgcctcg taaccctttt catgatttca 6120
accacatttg ctagagggag ggagcagcca cggagttaga ggcccttggg gtttctctt 6180

ES 2 748 005 T3

tccactgaca ggctttccca ggcagctggc tagttcattc cctccccagc caggtgcagg 6240
 cgtaggaata tggacatctg gttgctttgg cctgctgccc tctttcaggg gtcctaagcc 6300
 cacaatcatg cctccctaag accttgcat ccttcctct aagccgttg cacctctgtg 6360
 ccacctca cactggctcc agacacacag cctgtgcttt tggagctgag atcactcgct 6420
 tcacctcct catctttggt ctccaagtaa agccacgagg tcggggcgag ggcagaggtg 6480
 atcacctgog tgtccatct acagacctgc agcttcataa aacttctgat ttctcttcag 6540
 ctttgaaaag ggttaccctg ggcactggcc tagagcctca cctcctaata gacttagccc 6600
 catgagtttg ccatggtgag caggactatt tctggcactt gcaagtcca tgatttcttc 6660
 ggtaattctg aggggtgggg gagggacatg aatcatctt agcttagctt tctgtctgtg 6720
 aatgtctata tagtgtattg tgtgttttaa caaatgattt aactgactg ttgctgtaaa 6780
 agtgaatttg gaaataaagt tattactctg attaaa 6816

<210> 133
 <211> 2372
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 133
 gcaccgcgag agcttggctg cttctggggc ctgtgtggcc ctgtgtgtcg gaaagatgga 60
 gcaagaagcc gagcccgagg gggggccgag acccctctga ccgagatcct gctgctttcg 120
 cagccaggag caccgtccct ccccgatta gtgcgtacga gcgccagtg ccctggcccc 180
 gagagtggaa tgatccccga ggcccagggc gtcgtgcttc cgcagtagtc agtccccgtg 240
 aaggaaactg gggagtcttg agggaccccc gactccaagc gcgaaaacc cggatggtga 300
 ggagcaggca aatgtgcaat accaacaatgt ctgtacctac tgatggtgct gtaaccacct 360
 cacagattcc agcttcggaa caagagacct tggtagacc aaagccattg cttttgaagt 420
 tattaagtc tgttgggtgca caaaaagaca cttatactat gaaagagggt cttttttatc 480
 ttggccagta tattatgact aaacgattat atgatgagaa gcaacaacat attgtatatt 540
 gttcaaatga tcttctagga gatttgtttg gcgtgccaaag cttctctgtg aaagagcaca 600
 ggaaaatata taccatgata tacaggaact tggtagtagt caatcagcag gaatcatcgg 660
 actcaggtac atctgtgagt gagaacaggt gtcacctga aggtgggagt gatcaaaagg 720
 acctgtaca agagcttcag gaagagaaac cttcatcttc acatttggtt tctagacat 780
 ctacctcatc tagaaggaga gcaattagtg agacagaaga aaattcagat gaattatctg 840
 gtgaacgaca aagaaaacgc cacaatctg atagtatttc ctttccttt gatgaaagcc 900
 tggctctgtg tgtaataagg gagatattgt gtgaaagaag cagtagcagt gaatctacag 960
 ggacgccatc gaatccggat cttgatgctg gtgtaagtga acattcaggt gattggttgg 1020

10

ES 2 748 005 T3

atcaggattc agtttcagat cagtttagtg tagaatttga agttgaatct ctcgactcag 1080
aagattatag ccttagtgaa gaaggacaag aactctcaga tgaagatgat gaggtatatac 1140
aagttactgt gtatcaggca ggggagagtg atacagattc atttgaagaa gatcctgaaa 1200
tttccttagc tgactattgg aatgcactt catgcaatga aatgaatccc ccccttccat 1260
cacattgcaa cagatgttgg gcccttcgtg agaattggct tcctgaagat aaagggaaaag 1320
ataaagggga aatctctgag aaagccaaac tggaaaactc aacacaagct gaagagggct 1380
ttgatgttcc tgattgtaaa aaaactatag tgaatgattc cagagagtca tgtggtgagg 1440
aaaatgatga taaaattaca caagcttcac aatcacaaga aagtgaagac tattctcagc 1500
catcaacttc tagtagcatt atttatagca gccaaagaaga tgtgaaagag tttgaaaggg 1560
aagaaaccca agacaaagaa gagagtgtgg aatctagttt gcccttaat gccattgaac 1620
cttgtgtgat ttgtcaaggt cgacctaaaa atggttgcac tgtccatggc aaaacaggac 1680
atcttatggc ctgctttaca tgtgcaaaga agctaaagaa aaggaataag ccctgcccag 1740
tatgtagaca accaattcaa atgattgtgc taacttattt cccctagttg acctgtctat 1800
aagagaatta tatatttcta actatataac cctaggaatt tagacaacct gaaatttatt 1860
cacatatatac aaagtgagaa aatgcctcaa ttcacataga tttcttctct ttagtataat 1920
tgacctactt tggtagtgga atagtgaata ctactataa tttgacttga atatgtagct 1980
catcctttac accaactcct aattttaaat aatttctact ctgtcttaaa tgagaagtac 2040
ttggtttttt ttttcttaaa tatgtatatg acatttaaat gtaacttatt attttttttg 2100
agaccgagtc ttgctctggt acccaggctg gagtgcagtg ggtgatcttg gctcactgca 2160
agctctgccc tccccggggt cgcaccattc tcctgcctca gcctcccaat tagcttggcc 2220
tacagtcatac tgccaccaca cctggctaata tttttgtact tttagtagag acagggtttc 2280
accgtgtag ccaggatggt ctgatctcc tgacctogtg atccgcccac ctcggcctcc 2340
caaagtgctg ggattacagg catgagccac cg 2372

<210> 134
<211> 2486
<212> ADN
<213> Homo sapiens

5

<400> 134
gagatttgat tcccttggcg ggcggaagcg gccacaaccc ggcgatcgaa aagattctta 60
ggaacgcogt accagccgcy tctctcagga cagcaggccc ctgtccttct gtcgggcgcc 120
gctcagcogt gccctccgcc cctcaggttc tttttctaata tccaaataaaa cttgcaagag 180
gactatgaaa gattatgatg aacttctcaa atattatgaa ttacatgaaa ctattgggac 240
aggtggcctt gcaaagggtca aacttgcctg ccatatcctt actggagaga tggtagctat 300

10

ES 2 748 005 T3

aaaaatcatg gataaaaaa cactagggag tgatttgccc cggatcaaaa cggagattga 360
ggccttgaag aacctgagac atcagcatat atgtcaactc taccatgtgc tagagacagc 420
caacaaaata ttcattggtc ttgagtactg ccctggagga gagctgtttg actatataat 480
ttcccaggat cgcctgtcag aagaggagac cggggttgtc ttccgtcaga tagtatctgc 540
tgttgcttat gtgcacagcc agggctatgc tcacagggac ctcaagccag aaaatttgct 600
gtttgatgaa tatcataaat taaagctgat tgactttggt ctctgtgcaa aaccaaggg 660
taacaaggat taccatctac agacatgctg tgggagtctg gcttatgcag cacctgagtt 720
aatacaaggc aaatcatatc ttggatcaga ggcagatggt tggagcatgg gcatactggt 780
atatgttctt atgtgtggat ttctaccatt tgatgatgat aatgtaatgg ctttatacaa 840
gaagattatg agaggaaaat atgatgttcc caagtggctc tctccagta gcattctgct 900
tcttcaacaa atgctgcagg tggacccaaa gaaacggatt tctatgaaa atctattgaa 960
ccatccctgg atcatgcaag attacaacta tcctgttgag tggcaaagca agaatccttt 1020
tattcacctc gatgatgatt gcgtaacaga actttctgta catcacagaa acaacaggca 1080
aacaatggag gatttaattt cactgtggca gtatgatcac ctcaaggcta cctatcttct 1140
gcttctagcc aagaaggctc ggggaaaacc agttcgttta aggccttctt ctttctcctg 1200
tggacaagcc agtgctaccc cattcacaga catcaagtca aataattgga gtctggaaga 1260
tgtgaccgca agtgataaaa attatgtggc gggattaata gactatgatt ggtgtgaaga 1320
tgatttatca acaggtgctg ctactccccg aacatcacag ttaccaagt actggacaga 1380
atcaaatggg tggaatcta aatcattaac tccagcotta tgcagaacac ctgcaaataa 1440
attaagaac aaagaaaatg tataactcc taagtctgct gtaaagaatg aagagtactt 1500
tatgttctc gagccaaaga ctccagtaa taagaaccag cataagagag aaatactcac 1560
tacgccaat cgttacacta caccctcaa agctagaaac cagtgcctga aagaaactcc 1620
aattaaaata ccagtaaatt caacaggaac agacaagtta atgacaggtg tcattagccc 1680
tgagaggcgg tgccgctcag tggaattgga tctcaaccaa gcacatatgg aggagactcc 1740
aaaaagaaag ggagccaaag tgtttgggag ccttgaaagg gggttggata aggttatcac 1800
tgtgctcacc aggagcaaaa ggaagggttc tgccagagac gggccagaa gactaaagct 1860
tcactataac gtgactacaa ctagattagt gaatccagat caactgttga atgaaataat 1920
gtctattctt ccaagaagc atgttgactt tgtacaaaag ggttatacac tgaagtgtca 1980
aacacagtca gattttggga aagtgacaat gcaatttga ttagaagtgt gccagcttca 2040
aaaaccogat tggttgggta tcaggaggca gggcttaag ggcgatgcct gggtttaca 2100
aagattagtg gaagacatcc tatctagctg caaggataa ttgatggatt cttccatcct 2160
gccggatgag tgtgggtgtg atacagccta cataaagact gttatgatcg ctttgatttt 2220
aaagttcatt ggaactacca acttgtttct aaagagctat cttagacca atatctctt 2280
gtttttaaac aaaagatatt attttgtgta tgaatctaaa tcaagcccat ctgtcattat 2340
gttactgtct tttttaatca tgtgggtttg tatattaata attgttgact ttcttagatt 2400
cacttcata tgtgaatgta agctcttaac tatgtctctt tgtaatgtgt aatttcttc 2460
tgaaataaaa ccatttgtga atatag 2486

ES 2 748 005 T3

	<210> 135	
	<211> 1140	
	<212> ADN	
5	<213> Homo sapiens	
	<220>	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (1140)..(1140)	
10	<223> n es a, c, g, o t	
	<400> 135	
	gcagcggagg agcccagtc acgatggccc ggtccctggt gtgccttggg gtcacatcatct	60
	tgctgtctgc cttctccgga cctgggtgtca ggggtgggtcc tatgcccaag ctggctgacc	120
	ggaagctgtg tgcggaccag gagtgcagcc accctatctc catggctgtg gcccttcagg	180
	actacatggc ccccgactgc cgattcctga ccattcaccg gggccaagtg gtgtatgtct	240
	tctccaagct gaagggccgt gggcggtct tctggggagg cagcgttcag ggagattact	300
	atggagatct ggctgctcgc ctgggctatt tccccagtag cattgtccga gaggaccaga	360
	ccctgaaacc tggcaaagtc gatgtgaaga cagacaaatg ggatttctac tgccagtgag	420
	ctcagcctac cgctggccct gccgtttccc ctccctgggt ttatgcaaata acaatcagcc	480
	cagtgcacaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa cttcggagaa gagatagcaa caaaaggccg	540
	cttgtgtgaa ggcgcaaaaa gttttcgccc aagagacctt cggcctcccc cagggcgcgc	600
	gcaaaggcgc cttgttttga caacctcttg gacaaccgga ggggctaccg cccggagacc	660
	cctgtggtgg accccccggg caaccggtg tgacagggta ctcaccccca cggctttgtc	720
	gggggtccca ccaaaggccc caaagaggct ctttcaaggc actattcctt gttgtagacc	780
	ttgtgtgtgc cacaggcgcc aaagaaacct cggggggcta acaaacgcac gtgcttggca	840
	gctccgagaa ggctctctcc caccgaggg gtggacgcaa cagggggaat gggccatcat	900
	attgttgccc cgggtgggca ccaactcttt ttccccata gagaggcctt agcacactat	960
	gtggggcacg ttattgccgc ctagagaaac cgagcgccag aaaatttcga aggggggggc	1020
	gcttctcatc attttgcgca aaaccctt gtgggagtat gccccgaact cctctggaac	1080
	acacaagcga cacttgccgc gggctctgca aaaacctcct gttgggaagc cggcttcacn	1140
15	<210> 136	
	<211> 12507	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
20	<400> 136	

ES 2 748 005 T3

taccgggagg	aggtgagcgc	ggcgccggct	cctcctgagg	cggactttgg	gtgagacttg	60
acgagcgggtg	gttcgacaag	tggccttgcg	ggccggatcg	tcccagtgga	agagttgtaa	120
atttgcttct	ggccttcccc	tacggattat	acctggcctt	cccctacgga	ttatactcaa	180
cttactgttt	agaaaatgtg	gccacgaga	cgcctgggta	ctatcaaaag	gagcggggtc	240
gacgggtcccc	actttcccct	gagcctcagc	acctgcttgt	ttggaagggg	tattgaatgt	300
gacatccgta	tccagcttcc	tgttgtgtca	aaacaacatt	gcaaaattga	aatccatgag	360
caggaggcaa	tattacataa	tttcagttcc	acaaatcaa	cacaagtaaa	tgggtctggt	420
attgatgagc	ctgtacggct	aaaacatgga	gatgtaataa	ctattattga	tcgttccttc	480
aggtatgaaa	atgaaagtct	tcagaatgga	aggaagtcaa	ctgaatttcc	aagaaaaata	540
cgtgaacagg	agccagcacg	tcgtgtctca	agatctagct	tctcttctga	ccctgatgag	600
aaagctcaag	attccaaggc	ctattcaaaa	atcactgaag	gaaaagtttc	aggaaatcct	660
caggtaacata	tcaagaatgt	caaagaagac	agtaccgcag	atgactcaaa	agacagtgtt	720
gctcagggaa	caactaatgt	tcattcctca	gaacatgctg	gacgtaatgg	cagaaatgca	780
gctgatccca	tttctgggga	ttttaagaa	atttcagcgc	ttaaattagt	gagccgttat	840
ggagaattga	agtctgttcc	cactacacaa	tgtcttgaca	atagcaaaaa	aatgaatct	900
cccttttgga	agctttatga	gtcagtgaa	aaagagttgg	atgtaaaatc	acaaaaagaa	960
aatgtcctac	agtattgtag	aaaatctgga	ttacaaactg	attacgcaac	agagaaagaa	1020
agtgtctgatg	gtttacaggg	ggagacccaa	ctgttggctc	cgcgtaagtc	aagaccaaaa	1080
tctgggtggga	gcgccacgc	tgtggcagag	cctgcttcac	ctgaacaaga	gcttgaccag	1140
aacaagggga	agggaaagaga	cgtggagtct	gttcagactc	ccagcaaggc	tgtgggcgcc	1200
agctttcctc	tctatgagcc	ggctaaaaatg	aagaccctg	tacaatattc	acagcaacaa	1260
aattctccac	aaaaacataa	gaacaaagac	ctgtatacta	ctggtagaag	agaatctgtg	1320
aatctgggta	aaagtgaag	cttcaaggct	gggataaaa	ctcttactcc	caggaagctt	1380
tcaactagaa	atcgaacacc	agctaaagtt	gaagatgcag	ctgactctgc	cactaagcca	1440
gaaaatctct	cttccaaaac	cagaggaagt	attcctacag	atgtggaagt	tctgcctacg	1500
gaaactgaaa	ttcacaatga	gccattttta	actctgtggc	tcactcaagt	tgagaggaag	1560
atccaaaagg	attccctcag	caagcctgag	aaattgggca	ctacagctgg	acagatgtgc	1620
tctgggttac	ctggcttag	ttcagttgat	atcaacaact	ttggtgattc	cattaatgag	1680

ES 2 748 005 T3

agtgagggaa tacctttgaa aagaaggcgt gtgtcctttg gtgggcacct aagacctgaa 1740
 ctatttgatg aaaacttgcc tcctaatacg cctctcaaaa ggggagaagc cccaacccaaa 1800
 agaaagtctc tggtaatgca cactccacct gtctgaaga aaatcatcaa ggaacagcct 1860
 caaccatcag gaaaacaaga gtcaggttca gaaatccatg tggaaagtgaa ggcacaaaagc 1920
 ttggttataa gccctccagc tcctagtcct agggaaaactc cagttgccag tgatcaacgc 1980
 cgtaggtcct gcaaaacagc ccctgcttcc agcagcaaat ctgagacaga ggctcctaag 2040
 agagagggga gaaagagtgg caacctgcct tcaaagagag tgtctatcag ccgaagtcaa 2100
 catgatattt tacagatgat atgttccaaa agaagaagtg gtgcttcgga agcaaatctg 2160
 attgttgcaa aatcatgggc agatgtagta aaacttgggtg caaaacaaac acaaaactaaa 2220
 gtcataaaac atggctcctca aaggccaatg aacaaaaggc aaagaagacc tgctactcca 2280
 aagaagcctg tgggcgaagt tcacagtcaa tttagtagcag gccacgcaa ctctccttgt 2340
 accataataa tagggaaagc tcatactgaa aaagtacatg tgctgctcg accctacaga 2400
 gtgctcaaca acttcatttc caaccaaaaa atggacttta aggaagatct ttcaggaata 2460
 gctgaaatgt tcaagacccc agtgaaggag caaccgcagt tgacaagcac atgtcacatc 2520
 gctatttcaa attcagagaa tttgcttggg aaacagtttc aaggaactga ttcaggagaa 2580
 gaacctctgc tccccacctc agagagtttt ggaggaaatg tgttcttcag tgcacagaat 2640
 gcagcaaaac agccatctga taaatgctct gcaagccctc ccttaagacg gcagtgtatt 2700
 agagaaaatg gaaacgtagc aaaaacgccc aggaacacct acaaaatgac ttctctggag 2760
 acaaaaactt cagatactga gacagagcct tcaaaaacag tatccactgc aaacaggtca 2820
 ggaagggtcta cagagttcag gaatatacag aagctacctg tggaaagtaa gagtgaagaa 2880
 acaaatacag aaattgttga gtgcatccta aaaagaggtc agaaggcaac actactacaa 2940
 caaaggagag aaggagagat gaaggaaata gaaagacctt ttgagacata taaggaaaat 3000
 attgaattaa aagaaaacga tgaaaagatg aaagcaatga agagatcaag aacttggggg 3060
 cagaaatgtg caccaatgtc tgacctgaca gacctcaaga gcttgcctga tacagaactc 3120
 atgaaagaca cggcacgtgg ccagaatctc ctccaaaacc aagatcatgc caaggcacca 3180
 aagagtgaga aaggcaaaat cactaaaatg ccctgccagt cattacaacc agaaccaata 3240
 aacaccccaa cacacacaaa acaacagttg aaggcatccc tggggaaagt aggtgtgaaa 3300
 gaagagctcc tagcagtcgg caagttcaca cggacgtcag gggagaccac gcacacgcac 3360
 agagagccag caggagatgg caagagcatc agaacgttta aggagtctcc aaagcagatc 3420
 ctggaccagg cagcccgtgt aactggaatg aagaagtggc caagaacgcc taaggaagag 3480
 gccagctcac tagaagacct ggctggcttc aaagagctct tccagacacc aggtccctct 3540
 gaggaatcaa tgactgatga gaaaactacc aaaatagcct gcaaatctcc accaccagaa 3600

ES 2 748 005 T3

tcagtggaca ctccaacaag cacaaagcaa tggcctaaga gaagtctcag gaaagcagat	3660
gtagagggaag aattcttagc actcaggaaa ctaacaccat cagcagggaag agccatgctt	3720
acgcccacac cagcaggagg tgatgagaaa gacattaag catttatggg aactccagtg	3780
cagaaactgg acctggcagg aactttacct ggcagcaaaa gacagctaca gactcctaag	3840
gaaaaggccc aggctctaga agacctggct ggctttaaag agctcttcca gactcctggt	3900
cacaccgagg aattagtggc tgctggtaaa accactaaaa taccctgcga ctctccacag	3960
tcagaccagc tggacacccc aacaagcaca aagcaacgac ccaagagaag tatcaggaaa	4020
gcagatgtag agggagaact cttagcgtgc aggaatctaa tgccatcagc aggcaaagcc	4080
atgcacacgc ctaaaccatc agtaggtgaa gagaaagaca tcatcatatt tgtgggaact	4140
ccagtgcaga aactggacct gacagagAAC ttaaccggca gcaagagacg gccacaaact	4200
cctaaggaag aggcccaggc tctggaagac ctgactggct ttaaagagct cttccagacc	4260
cctggtcata ctgaagaagc agtggctgct ggcaaaaacta ctaaaatgcc ctgcgaatct	4320
tctccaccag aatcagcaga caccacaaca agcacaagaa ggcagcccaa gacaccttg	4380
gagaaaaggg acgtacagaa ggagctctca gccctgaaga agctcacaca gacatcaggg	4440
gaaaccacac acacagataa agtaccagga ggtgaggata aaagcatcaa cgcgttagg	4500
gaaactgcaa aacagaaact ggaccagca gcaagtgtaa ctggtagcaa gaggcacca	4560
aaaactaagg aaaaggccca acccctagaa gacctggctg gcttgaaaga gctcttccag	4620
acaccagtat gcactgacaa gccacgact cacgagaaaa ctaccaaaat agcctgcaga	4680
tcacaaccag acccagtgga cacaccaaca agctccaagc cacagtcca gagaagtctc	4740
aggaaaaggg acgtagaaga agaattcttc gcactcagga aacgaacacc atcagcaggc	4800
aaagccatgc acacacccaa accagcagta agtggtgaga aaaacatcta cgcatttatg	4860
ggaactccag tgcagaaact ggacctgaca gagaacttaa ctggcagcaa gagacggcta	4920
caactocta aggaaaaggc ccaggctcta gaagacctgg ctggctttaa agagctcttc	4980
cagacacgag gtcacactga ggaatcaatg actaacgata aaactgcaa agtagcctgc	5040
aaatcttcac aaccagacc agacaaaaac ccagcaagct ccaagcgacg gctcaagaca	5100
tccttgggga aagtgggctg gaaagaagag ctccctagcag ttggcaagct cacacagaca	5160
tcaggagaga ctacacacac acacacagag ccaacaggag atggtaagag catgaaagca	5220
tttatggagt ctccaaagca gatcttagac tcagcagcaa gtctaactgg cagcaagagg	5280
cagctgagaa ctccctaggg aaagtctgaa gtccctgaag acctggccgg cttcatcgag	5340
ctcttccaga caccaagtca cactaaggaa tcaatgacta acgaaaaaac taccaaagta	5400
tcctacagag cttcacagcc agacctagtg gacaccccaa caagctcca gccacagccc	5460

ES 2 748 005 T3

aagagaagtc tcaggaagc agacactgaa gaagaatfff tagcatttag gaaacaaacg 5520
ccatcagcag gcaaagccat gcacacaccc aaaccagcag taggtgaaga gaaagacatc 5580
aacacgffff tgggaactcc agtgcagaaa ctggaccagc caggaaatff acctggcagc 5640
aatagacggc taaaaactcg taaggaaaag gcccaggctc tagaagaact gactggcttc 5700
agagagctff tccagacacc atgcactgat aacccacga ctgatgagaa aactacccaa 5760
aaaatactct gcaaatctcc gcaatcagac ccagcggaca ccccaacaaa cacaaagcaa 5820
cggcccaaga gaagcctcaa gaaagcagac gtagaggaag aatfffftagc attcaggaaa 5880
ctaaccacat cagcaggcaa agccatgcac acgcctaaag cagcagtagg tgaagagaaa 5940
gacatcaaca catttgggg gactccagtg gagaaactgg acctgctagg aaatftacct 6000
ggcagcaaga gacggccaca aactcctaaa gaaaaggcca aggctctaga agatctggct 6060
ggcttcaaag agctcttcca gacaccaggt cacactgagg aatcaatgac cgatgacaaa 6120
atcacagaag tatcctgcaa atctccacaa ccagaccag tcaaaacccc aacaagctcc 6180
aagcaacgac tcaagatadc cttggggaaa gtaggtgtga aagaagaggt cctaccagtc 6240
ggcaagctca cacagacgtc agggaagacc acacagacac acagagagac agcaggagat 6300
ggaaagagca tcaaagcgtt taaggaatct gcaaagcaga tgctggaccc agcaaaactat 6360
ggaaactggga tggagaggtg gccaaagaaca cctaaggaag aggcccaatc actagaagac 6420
ctggccggct tcaaagagct cttccagaca ccagaccaca ctgaggaatc acaaaactgat 6480
gacaaaacta ccaaaaatagc ctgcaaatct ccaccaccag aatcaatgga cactccaaca 6540
agcacaagga ggcggcccaa aacacctttg gggaaaaggg atatagtgga agagctctca 6600
gccctgaagc agctcacaca gaccacacac acagacaaag taccaggaga tgaggataaa 6660
ggcatcaacg tgttcagga aactgcaaaa cagaaactgg acccagcagc aagtgtact 6720
ggtagcaaga ggcagccaag aactcctaag ggaaaagccc aaccctaga agacttggct 6780
ggcttgaaag agctcttcca gacaccaata tgcaactgaca agcccacgac tcatgagaaa 6840
actacccaaa tagcctgcag atctccacaa ccagaccag tgggtacccc aacaatcttc 6900
aagccacagt ccaagagaag tctcaggaaa gcagacgtag aggaagaatc cttagcactc 6960
aggaaacgaa caccatcagt agggaaagct atggacacac ccaaaccagc aggaggtgat 7020
gagaaagaca tgaaagcatt tatgggaact ccagtgcaga aattggacct gccaggaaat 7080
ttacctggca gcaaaaagatg gccacaaact cctaaggaag aggcccaggc tctagaagac 7140
ctggctggct tcaaagagct cttccagaca ccaggcactg acaagccac gactgatgag 7200
aaaactacca aaatagcctg caaatctcca caaccagacc cagtggacac cccagcaagc 7260
acaaagcaac ggcccaagag aaacctcagg aaagcagacg tagaggaaga atfffftagca 7320
ctcaggaaac gaacaccatc agcaggcaaa gccatggaca caccaaaacc agcagtaagt 7380

ES 2 748 005 T3

gatgagaaaa	atatcaacac	atgtgtgaa	actccagtgc	agaaactgga	cctgctagga	7440
aatttacctg	gcagcaagag	acagccacag	actcctaagg	aaaaggctga	ggctctagag	7500
gacctggttg	gcttcaaaga	actcttccag	acaccaggtc	acactgagga	atcaatgact	7560
gatgacaaaa	tcacagaagt	atcctgtaaa	tctccacagc	cagagtcatt	caaacctca	7620
agaagctcca	agcaaaggct	caagataccc	ctggtgaaag	tggacatgaa	agaagagccc	7680
ctagcagtca	gcaagctcac	acggacatca	ggggagacta	cgcaaacaca	cacagagcca	7740
acaggagata	gtaagagcat	caaagcgttt	aaggagtctc	caaagcagat	cctggaccca	7800
gcagcaagtg	taactggtag	caggaggcag	ctgagaactc	gtaaggaaaa	ggcccgtgct	7860
ctagaagacc	tggttgactt	caaagagctc	ttctcagcac	caggtcacac	tgaagagtca	7920
atgactattg	acaaaaacac	aaaaattccc	tgcaaatctc	ccccaccaga	actaacagac	7980
actgccacga	gcacaaagag	atgccccaaag	acacgtccca	ggaagaagt	aaaagaggag	8040
ctctcagcag	ttgagaggct	cacgcaaaca	tcagggcaaa	gcacacacac	acacaaagaa	8100
ccagcaagcg	gtgatgaggg	catcaaagta	ttgaagcaac	gtgcaaagaa	gaaaccaaac	8160
ccagtagaag	aggaaccag	caggagaagg	ccaagagcac	ctaaggaaaa	ggcccacccc	8220
ctggaagacc	tgcccggtt	cacagagctc	tctgaaacat	caggtcacac	tcaggaatca	8280
ctgactgctg	gcaaagccac	taaaataccc	tgccaatctc	ccccactaga	agtggtagac	8340
accacagcaa	gcacaaagag	gcatctcagg	acacgtgtgc	agaaggtaca	agtaaaagaa	8400
gagccttcag	cagtcaagtt	cacacaaaca	tcaggggaaa	ccacggatgc	agacaaagaa	8460
ccagcaggtg	aagataaagg	catcaaagca	ttgaaggaaat	ctgcaaaaca	gacaccggct	8520
ccagcagcaa	gtgtaactgg	cagcaggaga	cggccaagag	caccagggga	aagtgcccaa	8580
gccatagaag	acctagctgg	cttcaaagac	ccagcagcag	gtcacactga	agaatcaatg	8640
actgatgaca	aaaccactaa	aataccctgc	aatcatcac	cagaactaga	agacaccgca	8700
acaagctcaa	agagacggcc	caggacacgt	gccagaaaag	tagaagtgaa	ggaggagctg	8760
ttagcagttg	gcaagctcac	acaaacctca	ggggagacca	cgcacaccga	caaagagccg	8820
gtaggtgagg	gcaaaggcac	gaaagcattt	aagcaacctg	caaagcggaa	gctggacgca	8880
gaagatgtaa	ttggcagcag	gagacagcca	agagcaccta	aggaaaaggc	ccaaccctg	8940
gaagatctgg	ccagcttcca	agagctctct	caaacaccag	gccacactga	ggaactggca	9000
aatggtgctg	ctgatagctt	tacaagcgct	ccaaagcaaa	cacctgacag	tggaaaacct	9060
ctaaaaatat	ccagaagagt	tcttcgggcc	cctaaagtag	aaccctggg	agacgtggta	9120
agcaccagag	accctgtaaa	atcacaaagc	aaaagcaaca	cttcctgcc	cccactgcc	9180
ttcaagaggg	gaggtggcaa	agatggaagc	gtcacgggaa	ccaagaggct	gcgctgcatg	9240

ES 2 748 005 T3

ccagcaccag aggaaattgt ggaggagctg ccagccagca agaagcagag ggttgctccc 9300
 agggcaagag gcaaatcatc cgaaccctg gtcacatga agagaagttt gaggacttct 9360
 gcaaaaagaa ttgaacctgc ggaagagctg aacagcaacg acatgaaaac caacaaagag 9420
 gaacacaaat tacaagactc ggtccctgaa aataaggga tatccctgcg ctccagacgc 9480
 caaaataaga ctgaggcaga acagcaaata actgaggtct ttgtattagc agaaagaata 9540
 gaaataaaca gaaatgaaaa gaagcccatg aagacctccc cagagatgga cattcagaat 9600
 ccagatgatg gagcccgaa acccatacct agagacaaag tcaactgagaa caaaaggtgc 9660
 ttgaggtctg ctagacagaa tgagagctcc cagcctaagg tggcagagga gagcggaggg 9720
 cagaagagtg cgaaggttct catgcagaat cagaaaggga aaggagaagc aggaaattca 9780
 gactccatgt gcctgagatc aagaaagaca aaaagccagc ctgcagcaag cactttggag 9840
 agcaaatctg tgcagagagt aacgcggagt gtcaagaggt gtgcagaaaa tccaaagaag 9900
 gctgaggaca atgtgtgtgt caagaaaata agaaccagaa gtcatagga cagtgaagat 9960
 atttgacaga aaaatcgaac tgggaaaaat ataataaagt tagttttgtg ataagttcta 10020
 gtgcagtttt tgtcataaat tacaagtga ttctgtaagt aaggctgtca gtctgcttaa 10080
 gggaaagaaa ctttgattt gctgggtctg aatcggttc ataaactcca ctgggagcac 10140
 tgctgggctc ctggactgag aatagttgaa caccgggggc tttgtgaagg agtctgggcc 10200
 aaggtttgcc ctcaactttg cagaatgaag ccttgaggtc tgtcaccacc cacagccacc 10260
 ctacagcagc cttaactgtg acaactgcca cactgtgtcg tcgttttgtt gcctatgtcc 10320
 tccagggcac ggtggcagga acaactatcc tcgtctgtcc caaactgag caggcactcg 10380
 gtaaacacga atgaatggat gagcgacgg atgaatggag cttacaagat ctgtctttcc 10440
 aatggccggg ggcatttgg ccccaaatta aggctattgg acatctgcac aggacagtcc 10500
 tatttttgat gtcctttcct ttctgaaaat aaagttttgt gctttggaga atgactcgtg 10560
 agcacatctt tagggaccaa gagtgacttt ctgtaaggag tgactcgtgg cttgccttgg 10620
 tctcttggga atacttttct aactagggtt gctctcacct gagacattct ccaccgcgg 10680
 aatctcaggg tcccaggctg tgggccatca cgacctcaa ctggctccta atctccagct 10740
 ttctgtcat tgaagcttc ggaagtttac tggctctgct cccgcctgtt ttctttctga 10800
 ctctatctgg cagcccgatg ccaccagta caggaagtga caccagtact ctgtaaagca 10860
 tcatcatcct tggagagact gagcactcag caccttcagc cacgatttca ggatcgcttc 10920
 cttgtgagcc gctgcctccg aaatctcctt tgaagcccag acatctttct ccagcttcag 10980
 actttagat ataactcgtt catcttcatt tactttccac tttgccccct gtcctctctg 11040
 tgttcccaa atcagagaat agcccgcct ccccaggtc acctgtctgg attcctcccc 11100
 attcaccac cttgccagggt gcaggtgagg atggtgcacc agacaggta gctgtcccc 11160

ES 2 748 005 T3

aaaatgtgcc ctgtgcgggc agtgccctgt ctccacgttt gtttccccag tgtctggcgg 11220
 ggagccagggt gacatcataa atacttgctg aatgaatgca gaaatcagcg gtactgactt 11280
 gtactatatt ggctgccatg atagggttct cacagcgtca tccatgatcg taaggagaa 11340
 tgacattctg cttgagggag ggaatagaaa ggggcaggga ggggacatct gagggcttca 11400
 cagggctgca aagggtacag ggattgcacc agggcagaac aggggagggt gttcaaggaa 11460
 gagtggtctt tagcagaggc actttggaag gtgtgaggca taaatgcttc cttctacgta 11520
 ggccaacctc aaaactttca gtaggaatgt tgctatgatc aagttgttct aacactttag 11580
 acttagtagt aattatgaac ctccacataga aaaatttcat ccagccatat gcctgtggag 11640
 tggaatattc tgtttagtag aaaaatcctt tagagttcag ctctaaccag aaatcttgct 11700
 gaagtatgtc agcacctttt ctccacctgg taagtacagt atttcaagag cacgctaagg 11760
 gtggttttca ttttacaggg ctgttgatga tgggttaaaa atgttcattt aagggtacc 11820
 cccgtgttta atagatgaac accacttcta cacaacctc cttggtactg ggggagggag 11880
 agatctgaca aatactgccc attcccctag gctgactgga tttgagaaca aatacccacc 11940
 catttccacc atggtatggt aacttctctg agcttcagtt tccaagtga tttccatgta 12000
 ataggacatt cccattaaat acaagctggt tttacttttt cgctcccag ggcctgtggg 12060
 atctggtccc ccagcctctc ttgggctttc ttacactaac tctgtacctc ccatctcctg 12120
 cctcccttag gcaggcacct ccaaccacca cactctcct gctgttttcc ctgcctggaa 12180
 ctttccctcc tgccccacca agatcatttc atccagtoct gagctcagct taaggaggc 12240
 ttcttgctg tgggttccct caccctcatg cctgtcctcc aggctggggc aggttcttag 12300
 tttgcctgga attgttctgt acctcttgt agcacgtagt gttgtggaaa ctaagccact 12360
 aattgagttt ctggctcccc tctgggggtt gtaagttttg ttcattcatg agggccgact 12420
 gcatttctg gttactctat cccagtgacc agccacagga gatgtccaat aaagtatgtg 12480
 atgaaatggt cttaaaaaaa aaaaaa 12507

<210> 137
 <211> 3771
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 137
 gcgccgggac gtggccagtt gcccgctgc cccggagagc caggcgctaa ccagccgctc 60
 tgcgccccgc gccctgcttg cccctattat ccagccttgc cccggcgccc tgacctgacg 120
 ccctggcctg acgccctgct tcgtcgcctc ctttctctcc cagggtgctgg accagggact 180
 gagcgtcccc cggagaggggt ccggtgtgac cccgacaaga agcagaaatg ggaagaaac 240
 tggatctttc caagctcact gatgaagagg cccagcatgt cttggaagt gttcaacgag 300

10

ES 2 748 005 T3

attttgacct ccgaaggaaa gaagaggaac ggctagaggc gttgaagggc aagattaaga 360
 aggaaagctc caagagggag ctgctttccg aactgccc tctgaacgag acccactgcg 420
 cccgctgcct gcagccctac cagctgcttg tgaatagcaa aaggcagtgc ctggaatgtg 480
 gcctcttcac ctgcaaaagc tgtggccgcg tccaccgga ggagcagggc tggatctgtg 540
 acccctgcca tctggccaga gtcgtgaaga tggctcact ggagtggtag tatgagcatg 600
 tgaaagcccg cttcaagagg ttcggaagtg ccaaggtcat ccggtccctc cacgggcccg 660
 tgcagggtgg agctgggcct gaactgatat ctgaagagag aagtggagac agcgaccaga 720
 cagatgagga tggagaacct ggctcagagg cccaggccca ggcccagccc tttggcagca 780
 aaaaaagcg cctcctctcc gtccacgact tcgacttcca gggagactca gatgactcca 840
 ctgagcctca aggtcactcc ctgcacctgt cctcagtccc tgaggccagg gacagcccac 900
 agtccctcac agatgagtcc tgctcagaga aggcagcccc tcacaaggct gagggcctgg 960
 aggaggtgta tactggggcc tctgggtgcc actcccatcc ggaagagcag ccgaccagca 1020
 tctcaccttc cagacacggc gccctggctg agctctgccc gcctggaggc tcccacagga 1080
 tggccctggg gactgctgct gcaactgggt cgaatgtcat caggaatgag cagctgcccc 1140
 tgcagtactt gcccgatgtg gacacctctg atgaggaag catccgggct cacgtgatgg 1200
 cctcccacca ttccaagcgg agaggccggg cgtcttctga gagtccagatc tttgagctga 1260
 ataagcatat ttcagctgtg gaatgcctgc tgacctacct ggagaacaca gttgtgcctc 1320
 ccttggccaa gggcttaggt gctggagtgc gcacggaggc cgatgtagag gaggaggccc 1380
 tgaggaggaa gctggaggag ctgaccagca acgtcagtga ccaggagacc tcgtccgagg 1440
 aggaggaagc caaggacgaa aaggcagagc ccaacaggga caaatcagtt gggcctctcc 1500
 cccaggccga cccggaggtg ggcacggctg cccatcaaac caacagacag gaaaaagcc 1560
 cccaggaccc tggggacccc gtccagtaca acaggaccac agatgaggag ctgtcagagc 1620
 tggaggacag agtggcagtg acggcctcag aagtccagca ggacagagc gaggtttcag 1680
 acattgaatc caggattgca gccctgaggg ccgcagggct cacggtgaag ccctcgggaa 1740
 agccccggag gaagtcaaac ctcccgatat ttctccctcg agtggctggg aaacttggca 1800
 agagaccaga ggacccaaat gcagaccctt caagtgaggc caaggcaatg gctgtgcctt 1860
 atcttctgag aagaaagttc agtaattccc tgaaaagtca agtaaatgat gatgattctt 1920
 ttgatcggaa atcagtgtac cgaggctcgc tgacacagag aaaccccac gcgaggaaag 1980
 gaatggccag ccacacctc gcgaaacctg tgggtggcca ccagtcctaa cgggacagga 2040
 cagagagaca gagcagccct gcaactgttt ccctccacca cagccatcct gtccctcatt 2100
 ggctctgtgc tttccactat acacagtcac cgtcccaatg agaaacaaga aggagcacc 2160

ES 2 748 005 T3

tccacatgga ctcccacctg caagtggaca gcgacattca gtcctgcaact gctcacctgg 2220
 gtttactgat gactcctggc tgccccacca tcctctctga tctgtgagaa acagctaagc 2280
 tgctgtgact tcccttttagg acaatgttgt gtaaactctt gaaggacaca ccgaagacct 2340
 ttatactgtg atcttttacc cctttcactc ttggctttct tatgttgctt tcatgaatgg 2400
 aatggaaaaa agatgactca gttaaggcac cagccatatg tgtattcttg atggctctata 2460
 tcgggggtgtg agcagatggt tgcgtatttc ttgtgggtgt gactggatat tagacatccg 2520
 gacaagtgac tgaactaatg atctgctgaa taatgaagga ggaatagaca cccagtccc 2580
 caccctacgt gcacccgctc tgcaagttcc catgtgatct gtagaccagg ggaaattaca 2640
 ctgcggtcaa gggcagagcc tgcacatgac agcaagtgag catttgatag atgctcagat 2700
 gctagtgcag agagcctgct gggagacgaa gagacagcag gcagagctcc agatgggcaa 2760
 ggaagaggct tggttctagc ctggctctgc ccctcactgc agtggatcca gtggggcaga 2820
 ggacagaggg tcacaaccaa tgagggatgt ctgccaagga tgggggtgca gaggccacag 2880
 gagtcagctt gccactcgcc cattggttac atagatgatc tctcagacag gctgggactc 2940
 agagttatth cctagtatcg gtgtgcccc a tccagtttta agtggagccc tccaagactc 3000
 tccagagctg cctttgaaca tctaacagt aatcacatct caccctccct gaggttcact 3060
 ttagacagga cccaatggct gcaactgcct tgtcagaggg ggtgctgaga ggagtggctt 3120
 cttttagaat caaacagtag agacaagagt caagccttgt gtcttcaagc attgaccaag 3180
 ttaagtgttt ccttcctct ctcaataaga cacttccagg agctttcaa tctctcactt 3240
 aaaactaagg tttgaatctc aaagtgttgc tgggaggctg atactcctgc aacttcagga 3300
 gacctgtgag cacacattag cagctgtttc tctgactcct tgtggcatca gataaaaaag 3360
 tgggagtttt tccatataat tcccagcctt acttataaat tctattcttt gaaaaaatta 3420
 ttcaggctag gtaaggtggc tcatacctat aatcccagcc ctttgagagg ccaaggtggg 3480
 agaattgctt gaggccagga gtttgagacc tcctgggcaa catagtgaga tcccctctct 3540
 acaaaaaaca aaacaaaaa attaccaag catgatggtg tatgcctgta gtcgtaccta 3600
 cttacttagg aggctgagggc aggaggatca cttgagccct ggaggttggg gctgcagtga 3660
 gccatgatcg catcactata ctcgagcctg ggcaacagag tgagaccttg tctcttaaaa 3720
 aaattaataa taaataaatg aaaataattc ttcagaaaaa aaaaaaaaaa a 3771

<210> 138
 <211> 2240
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 138
 aagcccagca gccccggggc ggatggctcc ggccgcctgg ctccgcagcg cggccgcgcg 60

5

10

ES 2 748 005 T3

cgccctcctg cccccgatgc tgctgctgct gctccagccg ccgcccctgc tggcccgggc 120
tctgccgccc gacgcccacc acctccatgc cgagaggagg gggccacagc cctggcatgc 180
agccctgccc agtagcccgg cacctgcccc tgccacgcag gaagcccccc ggccctgccag 240
cagcctcagg cctccccgct gtggcgctgc cgacccatct gatgggctga gtgcccgcaa 300
ccgacagaag aggttcgtgc tttctggcgg gcgctgggag aagacggacc tcacctacag 360
gatccttcgg ttcccatggc agttggtgca ggagcaggtg cggcagacga tggcagaggc 420
cctaaaggta tggagcgatg tgacgccact cacctttact gaggtgcacg agggccgtgc 480
tgacatcatg atcgacttcg ccaggtaactg gcatggggac gacctgccgt ttgatgggcc 540
tgggggcatc ctggcccatg ccttcttccc caagactcac cgagaagggg atgtccactt 600
cgactatgat gagacctgga ctatcgggga tgaccagggc acagacctgc tgcagggtgc 660
agcccatgaa tttggccacg tgctggggct gcagcacaca acagcagcca aggccctgat 720
gtccgccttc tacacctttc gctaccact gagtctcagc ccagatgact gcaggggcgt 780
tcaacaccta tatggccagc cctggccacc tgtcacctcc aggacccag ccctgggccc 840
ccaggctggg atagacacca atgagattgc accgctggag ccagacgcc ccagatgc 900
ctgtgaggcc tcctttgacg cggctctccac catccgaggc gagctctttt tcttcaaagc 960
gggctttgtg tggcgccctc gtgggggcca gctgcagccc ggctaccag cattggcctc 1020
tcgccactgg cagggactgc ccagccctgt ggacgctgcc ttcgaggatg cccagggcca 1080
catttggttc ttccaagggt ctcagtactg ggtgtacgac ggtgaaaagc cagtccctggg 1140
ccccgcacc ctcaccgagc tgggcctggt gaggttcccg gtccatgctg ccttggctctg 1200
gggtcccag aagaacaaga tctacttctt ccgaggcagg gactactggc gttccaccc 1260
cagcaccgg cgtgtagaca gtcccgtgcc ccgagggcc actgactgga gaggggtgcc 1320
ctctgagatc gacgctgcct tccaggatgc tgatggctat gcctacttcc tgcgcccgg 1380
cctctactgg aagtttgacc ctgtgaagggt gaaggctctg gaaggcttcc cccgtctcgt 1440
gggtcctgac ttctttggct gtgccgagcc tgccaacact ttctctgac catggcttgg 1500
atgccctcag ggggtgctgac ccctgccagg ccacgaatat caggctagag acccatggcc 1560
atctttgtgg ctgtgggcac caggcatggg actgagccca tgtctcctca ggggatggg 1620
gtgggttaca accaccatga caactgccgg gagggccaag caggctcgtg tcacctgcca 1680
gcgactgtct cagactgggc agggaggctt tggcatgact taagaggaag gccagtcttg 1740
ggcccgtat gcaggtcctg gcaaacctgg ctgccctgtc tccatccctg tcctcaggg 1800
tagcaccatg gcaggactgg gggaaactgga gtgtccttgc tgtatccctg ttgtgaggtt 1860
ccttccaggg gctggcactg aagcaaggggt gctggggccc catggccttc agccctggct 1920
gagcaactgg gctgtagggc agggccactt cctgaggtea ggtcttgta ggtgcctgca 1980
tctgtctgcc ttctggctga caatcctgga aatctgttct ccagaatcca ggccaaaaag 2040
ttcacagtca aatggggagg ggtattcttc atgcaggaga cccaggccc tggaggctgc 2100
aacatacctc aatcctgtcc caggccggat cctcctgaag cccttttcgc agcactgcta 2160
tcctccaaag ccattgtaaa tgtgtgtaca gtgtgtataa accttcttct tctttttttt 2220
tttttaaact gaggattgtc 2240

ES 2 748 005 T3

<211> 3167
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 139
 tagcagcaca caagggttcg tgtttgtgga accaggtagc ttccttcaga gctgacattt 60
 gcccacagcc agcctggccc agccccatac caccagccct ggcgctctgg ggcgtgaggt 120
 gccttttctg cccccctgct ctagggcagg tggaaatcac ccatgggtggg tctacatctg 180
 atagaagcat cttatagttc tgcttctgga ccagaccatc ctgggttttt ctctgttctg 240
 ctgaagggtt ccctccacgt gtccatcacc tccgtgaact cttgggagac ctgggaagat 300
 gctggcctca cctctcgct ctcccttccc tcattgtgct gccaccatcc ttctcacaca 360
 ggctctccag ggagagctgg gcaggatggg atcttcctgg gtcccacct tgctccgtgc 420
 cccctctcac tgttcctgaa gtgtggccac ggactgcctt gttttctgga aagtcccaag 480
 tctggaccat gactgagcag cattctcggc tatctgccac ctgtctgggg ctctggccc 540
 ctcttagact ccctctccc ttctgtttcc cccgagcccc tgacttggac ctgcagggtg 600
 gggagagggg tgggacgaga acctgtgctg gggccaaagg tcgcactggg ggaaggtgga 660
 gccagggcag cagagtgcct ggcgtcggcc cctatcctgt cactagttcc cccgttctgg 720
 ccctggcag gtttgaacc ccagatcaga agtactccat ggacaacact ccccacacgc 780
 caaccccggt caagaacgcc ctggagaagt acggaccctt gaagcccctg gtacgtgggtg 840
 tggctactgc cgtggatctc tgcacagtgg gatcccttcg gttcatcaa ccatgttcag 900
 tccacaggac ccttccctct gaggtctcat ttgattcttt ctctgagaa gatgcagaga 960
 tcctgataat ataaatgggg aagctgaggc tgctctttgt cacttcctcc gactgctcct 1020
 gagcacctga gtttgcaagc acgcgccggc tggctctaga gacatgggtg tatcccgtga 1080
 cactcagcct caggatgggg gagactgatg tgaatacaa ataacttaa cactttcagg 1140
 caaagataag cactgggcct agttcagaga agtgcaaat tgctactctg gcctgtctct 1200
 gaccaactcc cagttctcta cagagcacgg gaaagcccct cggggacgtc tttcctgcag 1260
 tgtgcaggct gcccttctcc cctgctcttc ccagttgatg ggatggttgt gttttctcta 1320
 tgaaaaaagg agttggcacc ttgggctttc tgaaacacac aggtgtttta gaaatcagtg 1380

ES 2 748 005 T3

gagggtgaga gaaagggcatg gttgtggagg cactggactg tgaacaaggt ctgcagcggg 1440
tccccctgct gtctctctct actgcatgga gcctcctatg aagcccaagg tggctggggg 1500
ctgaggctcc cttgggcctg ccatggaact gattctgagt caagcagact ttccacggac 1560
catgctacat gagccgaggt gaggcactag ttagtgctcc tttcctggtg cagtggagat 1620
ttggctcctc tgtactaaaa tatctgcatg ctctccaaac aggtgtgagg gcaaatacaca 1680
tgacctggc agctgtaatt aaagtttgtg ggggcttttc ggatgactta tgaggagtgg 1740
ctgtgattcg cacctttcac tcttagtagc actcgcctc ccctgttctc tgttgctga 1800
agctggagag gtccttggaa ccccgaggcc tgagaaaggg aaatgggttt gagagcccc 1860
attagtgtgg aacaaagggg tgagtgagcc tgggctttga gctgtcgggg tcctaattca 1920
gcagctgtgt gactgtgtgc caggctgttg atctctgagc ttctgtttct acctgcttaa 1980
aatgacgggt actgcacagg gctgtgtgag ggttacagtg cgtctctggg ctgctcccag 2040
ccatggcagg cccctgggaa tcaaggtcat cagctgcttg tccaaggcag cagttagtgg 2100
ttgtgaatgg tgcgtgtgag atctgcatcc tggcgtcagg cctccttctc gccttaccca 2160
ggacagccca gttgcagctg ggttgggtccc acagtcccac acacacacag cccgagtgtg 2220
gtgcctcacg tgggctgccc cgtgcctacc cacagccaca gaccccgcac ctggaggagg 2280
acttgaagga ggtgctgctg tctgaggctg gcatcgaact catcatcgag gacgacatca 2340
ggcccagaaa gcagaagagg aagcctgggc tgcggcggag ccccatcaag aaagtccgga 2400
agtctctggc tcttgacatt gtggatgagg atgtgaagct gatgatgtcc aactgcccc 2460
agtctctatc cttgcccaca actgcccctt caaactctt cagcctcacc ctgtcaggta 2520
tcaaagaaga caacagcttg ctcaaccagg gcttcttgca ggccaagccc gagaaggcag 2580
cagtggccca gaagccccga agccacttca cgacacctgc ccctatgtcc agtgcctgga 2640
agacggtggc ctgcgggggg accagggacc agcttttcat gcaggagaaa gcccggcagc 2700
tcctgggccc cctgaagccc agccacacat ctcgaccct catcttgtcc tgagggtttg 2760
aggggtgcac gagcccattc acatgtttac aggggtttgt ggggcagagg gggctctgtga 2820
atctgagagt cattcagggt acctcctgca gggagccttc tgccaccagc ccctcccag 2880
actctcaggt ggaggcaaca gggccatgtg ctgccctgtt gccgagccca gctgtgggag 2940
gctcctggtg ctaacaacaa agttccactt ccaggtctgc ctggttcccc ccccaaggcc 3000
acagggagct ccgtcagctt ctcccagcc cacgtcaggc ctggcctcat ctgagacct 3060
gcttaggatg ggggatgtgg ccaggggtgc tcctgtgctc accctctctt ggtgcatttt 3120
tttgaagaa taaaattgcc tctctctttg aaaaaaaaa aaaaaaa 3167

<210> 140
<211> 2379
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 140

ES 2 748 005 T3

gacccccgag ctgtgctgct cgcgcccgcc accgcccggc cccggccgctc cctggctccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggaggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccggtttcc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagagggagc gagcggggcg ccggctaggg tgaagagcc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct ggaagggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300
gcccagccct cccgctgatc cccagccag cggccgcaa cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccat agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacaccg gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggctattct gccatttgg ggacacttcc ccgccgctgc 480
caggaccocg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga ttttttctcg 540
gtagtggaaa accagcagcc tcccgcgacg atgccctca acgttagctt caccaacagg 600
aactatgacc tcgactacga ctcgggtcag ccgtatttct actgcgacga ggaggagaac 660
ttctaccagc agcagcagca gagcgagctg cagccccggc cggccagcga ggatatctgg 720
aagaaattcg agctgctgcc caccgccccc ctgtccccta gccgcccgctc cgggctctgc 780
tcgccctcct acgttgccgt cacacccttc tcccttcggg gagacaacga cggcgggtggc 840
gggagcttct ccacggccga ccagctggag atggtgaccg agctgctggg aggagacatg 900
gtgaaccaga gttcatctg cgacccggac gacgagacct tcatcaaaaa catcatcatc 960
caggactgta tgtggagcgg cttctcggcc gccccaagc tcgtctcaga gaagctggcc 1020
tcctaccagg ctgcgcgcaa agacagcggc agcccgaacc ccgcccgcg ccacagcgtc 1080
tgctccacct ccagcttgta cctgcaggat ctgagcggc cgcctcaga gtgcatcgac 1140
ccctcggtgg tcttccccta ccctctcaac gacagcagct cgcccaagtc ctgcccctcg 1200
caagactcca gcgccttctc tccgtcctcg gattctctgc tctcctcgac ggagtcctcc 1260
ccgcagggca gcccagacc cctggtgctc catgaggaga caccgccac caccagcagc 1320
gactctgagg aggaacaaga agatgaggaa gaaatcgatg ttgtttctgt ggaaaagagg 1380
caggctcctg gcaaaaggtc agagtctgga tcacctctg ctggaggcca cagcaaacct 1440
cctcacagcc cactggtcct caagaggtgc cacgtctcca cacatcagca caactacgca 1500
gcgcctccct ccactcgga ggactatcct gctgccaaga gggtaagtt ggacagtgtc 1560
agagtctga gacagatcag caacaaccga aatgcacca gcccaggtc ctcggacacc 1620
gaggagaatg tcaagaggcg aacacacaac gtcttgagc gccagaggag gaacgagcta 1680
aaacggagct tttttgccct gcgtgaccag atcccggagt tggaaaacaa tgaaaaggcc 1740

ES 2 748 005 T3

cccaaggtag ttatccttaa aaaagccaca gcatacatcc tgtccgtcca agcagaggag 1800
 caaaagctca tttctgaaga ggacttggtg cggaaacgac gagaacagtt gaaacacaaa 1860
 cttgaacagc tacggaactc ttgtgcgtaa ggaaaagtaa ggaaaacgat tccttctaac 1920
 agaaatgtcc tgagcaatca cctatgaact tgtttcaaat gcatgatcaa atgcaacctc 1980
 acaaccttgg ctgagtcttg agactgaaag atttagccat aatgtaaact gcctcaaatt 2040
 ggactttggg cataaaagaa cttttttatg cttaccatct ttttttttcc tttaacagat 2100
 ttgtatttaa gaattgtttt taaaaattt taagatttac acaatgtttc tctgtaaata 2160
 ttgccattaa atgtaaataa ctttaataaa acgtttatag cagttacaca gaatttcaat 2220
 cctagtatat agtacctagt attataghta ctataaaccc taattttttt tatttaagta 2280
 cattttgctt tttaaagttg atttttttct attgttttta gaaaaataa aataactggc 2340
 aaatatatca ttgagccaaa tcttaaaaaa aaaaaaaaa 2379

<210> 141
 <211> 1799
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 141
 gtgggaggat tgcattcagt ctagttcctg gttgccggct gaaataacct gctctccaaa 60
 atgtccacaa aagtgactta agtcaggttc ccccaaacca gacaccaaga caagaatcca 120
 tgtgtgtgtg actgaaggaa gtgctgggag agccccagct gcagcctgga tgtgaactgc 180
 aactccaaag tgtgtccaga ctcaaggcaa gggcactagg ctttccagac ctctactaa 240
 gtcattgatc cagcaactgc ctgccaggac ataaatccct ggcacctctt gctctctgca 300
 aaggagggca aagcagcttc aggagccctt gggagtctc caaagagagt ctagggtaca 360
 ggtccgaaag tagaagaaca cagaaggcag gccaggggca ctgtgagatg gtaaaagaga 420
 tctgaagggg tccagaattc aagccaggaa gaagcagcaa tctgtcttct ggattaaac 480
 tgaagatcaa cctactttca acttactaag aaaggggatc atggacattg aagcatatct 540
 tgaaagaatt ggctataaga agtctaggaa caaattggac ttggaaacat taactgatat 600
 tcttcaacac cagatccgag ctgttccctt tgagaacctt aacatccatt gtggggatgc 660
 catggactta ggcttagagg ccatttttga tcaagttgtg agaagaaatc ggggtggatg 720
 gtgtctccag gtcaatcatc ttctgtactg ggctctgacc actattggtt ttgagaccac 780
 gatgttggga gggatggtt acagcactcc agccaaaaaa tacagcactg gcatgattca 840
 ctttctcctg caggtgacca ttgatggcag gaactacatt gtcgatgctg ggtttggacg 900
 ctcataccag atgtggcagc ctctggagtt aatttctggg aaggatcagc ctcaggtgcc 960
 ttgtgtcttc cgtttgacgg aagagaatgg attctggtat ctagaccaa tcagaagggg 1020

10

ES 2 748 005 T3

acagtacatt ccaaatgaag aatttcttca ttctgatctc ctagaagaca gcaaataccg 1080
 aaaaatctac tcctttactc ttaagcctcg aacaattgaa gattttgagt ctatgaatac 1140
 atacctgcag acatctccat catctgtgtt tactagtaaa tcattttggt ccttgcagac 1200
 cccagatggg gttcaactgtt tgggtgggctt caccctcacc cataggagat tcaattataa 1260
 ggacaataca gatctaatag agttcaagac tctgagtgag gaagaaatag aaaaagtgct 1320
 gaaaaatata tttaatattht ccttgcagag aaagcttgtg cccaacatg gtgatagatt 1380
 ttttactatt tagaataagg agtaaaacaa tcttgtctat ttgtcatcca gctcaccagt 1440
 tatcaactga cgacctatca tgtatcttct gtacccttac cttattttga agaaaatcct 1500
 agacatcaaa tcatttcacc tataaaaaatg tcatcatata taattaaaca gcttttttaa 1560
 gaaacataac cacaaacctt ttcaaataat aataataata ataataataa atgtctttta 1620
 aagatggcct gtggttatct tggaaattgg tgatttatgc tagaaagctt ttaatgttgg 1680
 tttattgttg aattcctaga aaagttttat gggtagatga gtaaataaaa tattgtaaaa 1740
 aaacttattg tctataaagt atattaaaac attgttggct aatataaaaa aaaaaaaaaa 1799

<210> 142
 <211> 1644
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 142
 gcgcgcgggt ttcgttgacc cgcgggcgttc acgggaattg ttcgctttag tgccggcgcc 60
 atggggctcg agctgatcgg gcgcctagcc ccgcgcctgg gcctcgccga gcccgacatg 120
 ctgaggaaag cagaggagta cttgcgcctg tcccgggtga agtgtgtcgg cctctccgca 180
 cgcaccacgg agaccagcag tgcagtcacg tgcctggacc ttgcagcttc ctggatgaag 240
 tgccccttgg acagggctta ttttaattaa ctttctgggt tgaacaagga gacatatcag 300
 agctgtctta aatcttttga gtgtttactg ggcctgaatt caaatattgg aataagagac 360
 ctagctgtac agtttagctg tatagaagca gtgaacatgg cttcaaagat actaaaaagc 420
 tatgagtcca gtcttcccca gacacagcaa gtggatcttg acttatccag gccacttttc 480
 acttctgctg cactgctttc agcatgcaag attctaagc tgaaagtgga taaaaacaaa 540
 atggtagcca catccggtgt aaaaaagct atatttgatc gactgtgtaa acaactagag 600
 aagattggac agcaggtcga cagagaacct ggagatgtag ctactccacc acggaagaga 660
 aagaagatag tggttgaagc cccagcaaag gaaatggaga aggtagagga gatgccacat 720
 aaaccacaga aagatgaaga tctgacacag gattatgaag aatggaaaag aaaaattttg 780
 gaaaatgctg ccagtgtca aaaggctaca gcagagtgat ttcagcttcc aaactggtat 840
 acattccaaa ctgatagtac attgccatct ccaggaagac ttgacggctt tgggattttg 900

10

ES 2 748 005 T3

tttaaacttt tataataagc atcctaagac tgttgccttt aaatagcaaa gcagcctacc 960
 tggaggctaa gtctgggcag tgggctggcc cctggtgtga gcattagacc agccacagtg 1020
 cctgattggt atagccttat gtgctttcct acaaaatgga attggaggcc gggcgagtg 1080
 gctcacgcct gtaatccag cactttggga ggccaagggt ggtggatcac ctgaggtcag 1140
 gagctcgaga ccagcctggc caacatggtg aaaccccatc tctactaaaa atacaaaaat 1200
 tagccagggtg ttaggtgca tgcctgtaat cccagctcct cagtaggctg agacaggagc 1260
 atcacttgaa cgtgggaggc agaggttgca gtgagccgag attgcaccac cgcactccag 1320
 cctgggtgac agagcgagac ttatctcata aataaataga tagatactcc agcctgggtg 1380
 acagagcgag acttatagat agatagatag atagatggat agatagatag atagatagat 1440
 agatagataa acggaattgg agccattttg ctttaagtga atggcagtcc cttgtcttat 1500
 tcagaatata aaattcagtc tgaatggcat cttacagatt ttacttcaat ttttgtgtac 1560
 ggtatTTTTT atttgactaa atcaatatat tgtacagcct aagttaataa atgttattta 1620
 tatatgcaaa aaaaaaaaaa aaaa 1644

<210> 143
 <211> 13037
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 143
 agtccacagc tgtcactaat cggggtaagc cttgtgtgat ttgtgcgtgt ggggtgcatt 60
 ctcaatgaga actagcttca cttgtcattt gagtgaaatc tacaaccgga ggcggctagt 120
 gctcccgcac tactgggatc tgagatcttc ggagatgact gtcgcccgca gtacggagcc 180
 agcagaagtc cgacccttcc tgggaatggg ctgtaccgag aggtccgact agcccaggg 240
 ttttagtgag gggcgagtgg aactcagcga gggactgaga gcttcacagc atgcacgagt 300
 ttgatgccag agaaaaagtc gggagataaa ggagccgctg tgcactaaat tgccgtcgca 360
 gccgcagcca ctcaagtgcc ggacttgtga gtactctgcy tctccagtcc tcggacagaa 420
 gttggagaac tctcttgag aactccccga gttaggagac gagatctcct aacaattact 480
 actttttctt gcgctcccca cttgccgctc gctgggacaa acgacagcca cagttcccct 540
 gacgacagga tggaggccaa gggcaggagc tgaccagcgc cgccctcccc cgccccgac 600
 ccaggagggtg gagatccctc cggtcagcc acattcaaca cccactttct cctccctctg 660
 cccctatatt cccgaaacct cctcctcctt cccttttccc tcctcctgga gacgggggag 720
 gagaaaaggg gagtccagtc gtcattgact agctgaaggc aaagggtccc cgggctcccc 780
 acgtggcggg cggccccgcc tccccgagg tcggatcccc actgctgtgt cgcccagccg 840
 cagggtccgtt cccggggagc cagacctcgg acaccttgcc tgaagtttcg gccataccta 900

10

ES 2 748 005 T3

tctccctgga cgggctactc ttccctcggc cctgccaggg acaggacccc tccgacgaaa 960
agacgcagga ccagcagtcg ctgtcggacg tggagggcgc atattccaga gctgaagcta 1020
caaggggtgc tggaggcagc agttctagtc ccccagaaaa ggacagcggg ctgctggaca 1080
gtgtcttgga cactctgttg gcgcctcag gtcccgggca gagccaaccc agccctcccg 1140
cctgcgaggt caccagctct tgggtcctgt ttggccccga acttcccga gatccaccgg 1200
ctgccccgc caccagcgg gtgttgccc cgctcatgag cgggtccggg tgcaaggtg 1260
gagacagctc cgggacggca gctgccata aagtgtgcc cggggcctg tcaccagccc 1320
ggcagctgct gctcccggcc tctgagagcc ctactggtc cggggcccca gtgaagccgt 1380
ctccgcaggc cgctcgggtg gaggttgagg aggagatgg ctctgagtcc gaggagtctg 1440
cgggtccgct tctgaagggc aaacctcggg ctctgggtgg cgcggcggct ggaggaggag 1500
ccgcggctgt cccgcgggg gcggcagcag gaggcgtcgc cctgggtccc aaggaagatt 1560
cccgttctc agcgcaccag gtccctcgg tggagcagga cgcgccgatg gcgccgggc 1620
gctccccgt ggccaccacg gtgatggatt tcatccacgt gcctatcctg cctctcaatc 1680
acgccttatt ggcagcccgc actcggcagc tgctggaaga cgaaagtac gacggcgggg 1740
ccggggctgc cagcgccttt gccccgcgc ggagttcacc ctgtgcctcg tccaccccgg 1800
tcgctgtagg cgacttcccc gactgcgcgt acccgcgca cgcagagccc aaggacgacg 1860
cgtaccctct ctatagcgac ttccagcgc ccgctctaaa gataaaggag gaggaggaag 1920
gcgcggaggc ctccgcgcgc tccccggtt cctacctgt ggccggtgcc aaccccag 1980
ccttcccga tttccggtg ggccaccgc ccccgctgcc gccgcgagcg accccatcca 2040
gaccgggga agcggcggtg acggccgac ccgccagtgc ctcagtctcg tctgcgtcct 2100
cctcggggtc gaccctggag tgcctcctgt acaaagcggg gggcgcgccg cccagcagg 2160
gccggttcgc gccgcgccc tgcaaggcgc cgggcgcgag cggctgcctg ctcccgcggg 2220
acggcctgcc ctccacctc gcctctgcc ccgcgcggg ggccgcccc gcgctctacc 2280
ctgcactcgg cctcaacggg ctcccgcagc tgggtacca ggccgcctg ctcaaggagg 2340
gcctgccga ggtctaccg ccctatctca actacctgag gccggattca gaagccagcc 2400
agagcccaca atacagcttc gagtcattac ctcagaagat ttgtttaatc tgtgggatg 2460
aagcatcagg ctgtcattat ggtgtcctta cctgtgggag ctgtaaggtc ttctttaaga 2520
gggcaatgga agggcagcac aactacttat gtgctggaag aaatgactgc atcgttgata 2580
aaatccgag aaaaaactgc ccagcatgtc gccttagaaa gtgctgtcag gctggcatgg 2640
tccttgagg tcgaaaattt aaaaagtca ataaagttag agttgtgaga gcaactggatg 2700
ctgttctct cccacagcca gtgggcgttc caaatgaaag ccaagcceta agccagagat 2760
tcacttttcc accaggtcaa gacatacagt tgattccacc actgatcaac ctgttaatga 2820

ES 2 748 005 T3

gcattgaacc agatgtgatc tatgcaggac atgacaacac aaaacctgac acctccagtt 2880
ctttgctgac aagtcttaat caactaggcg agaggcaact tctttcagta gtcaagtgg 2940
ctaaatcatt gccaggtttt cgaaacttac atattgatga ccagataact ctcatcagtt 3000
attcttggat gagcttaatg gtgtttggtc taggatggag atcctacaaa cacgtcagtg 3060
ggcagatgct gtattttgca cctgatctaa tactaaatga acagcggatg aaagaatcat 3120
cattctattc attatgcctt accatgtggc agatcccaca ggagtttgtc aagcttcaag 3180
ttagccaaga agagttcctc tgtatgaaag tattgttact tcttaataca attcctttgg 3240
aagggctacg aagtcaaacc cagtttgagg agatgaggtc aagctacatt agagagctca 3300
tcaaggcaat tggtttgagg caaaaaggag ttgtgtcgag ctcacagcgt ttctatcaac 3360
ttacaaaact tcttgataac ttgcatgatc ttgtcaaaaca acttcatctg tactgcttga 3420
atacatttat ccagtcccgg gactgagtg ttgaatttcc agaaatgatg tctgaagtta 3480
ttgctgcaca attaccaag atattggcag ggatggtgaa accccttctc tttcataaaa 3540
agtgaatgct atctttttct tttaaagaat taaatttgtt ggtatgtctt tttgttttgg 3600
tcaggattat gaggtcttga gttttataa tgttcttctg aaagccttac atttataaca 3660
tcatagtgtg taaatttaaa agaaaaattg tgaggttcta attattttct tttataaagt 3720
ataattagaa tgtttaactg ttttgtttac ccatattttc ttgaagaatt tacaagattg 3780
aaaaagtact aaaattgta aagtaaaacta tcttatccat attatttcat accatgtagg 3840
tgaggatttt taacttttgc atctaacaaa tcatcgactt aagagaaaaa atcttacatg 3900
taataacaca aagctattat atgttatttc taggtaactc cctttgtgtc aattatattt 3960
ccaaaaatga acctttaaaa tggtagtcaa aattttgtct atatatattt gtgtgaggag 4020
gaaattcata actttcctca gattttcaaa agtattttta atgcaaaaaa tgtagaaaga 4080
gtttaaaacc actaaaatag attgatgttc ttcaactag gcaaaacaac tcatatgtta 4140
agaccatttt ccagattgga aacacaaatc tcttaggaag ttaataagta gattcatatc 4200
attatgcaaa tagtattgtg ggtttttag gtttttaaaa taaccttttt tggggagaga 4260
attgtcctct aatgaggtat tgcgagtgga cataagaaat cagaagatta tggcctaact 4320
gtactcctta ccaactgtgg catgctgaaa gttagtcact cttactgatt ctcaattctc 4380
tcacctttga aagtagtaaa atatctttcc tgccaattgc tcctttgggt cagagcttat 4440
taacatcttt tcaaatcaaa ggaaagaaga aagggagagg aggaggagg aggtatcaat 4500
tcacatacct ttctcctctt taccctccac tatcatgaat tcatattatg tttcagccat 4560
gcaaatcttt ttaccatgaa atttcttcca gaatttccc cctttgacac aaattccatg 4620
catgtttcaa ccttcgagac tcagccaaat gtcatttctg taaaatcttc cctgagtctt 4680

ES 2 748 005 T3

ccaagcagta atttgccttc tcctagagtt tacctgccat tttgtgcaca tttgagttac 4740
 agtagcatgt tattttacaa ttgtgactct cctgggagtc tgggagccat ataaagtgg 4800
 caatagtgtt tgctgactga gagttgaatg acattttctc tctgtcttgg tattactgta 4860
 gatttcgatc attccttggg tacatttctg catatttctg taccatgac tttatcactt 4920
 tcttctccca tgctttatct ccatcaatta tcttcattac ttttaaattt tccaccttg 4980
 cttcctactt tgtgagatct ctccctttac tgactataac atagaagaat agaagtgtat 5040
 tttatgtgtc ttaaggacaa tactttagat tcttgttct aagtttttaa actgaatgaa 5100
 tggaatatta tttctctccc taagcaaaat tccacaaaac aattatttct tatgtttatg 5160
 tagccttaaa ttgttttgta ctgtaaacct cagcataaaa actttcttca tttctaattt 5220
 cattcaacaa atattgattg aatacctggg attagcacia gaaaaatgtg ctaataagcc 5280
 ttatgagaat ttggagctga agaaagacat ataactcagg aaagttacag tccagtagta 5340
 ggtataaatt acagtgcctg ataaataggc attttaatat ttgtacactc aacgtatact 5400
 aggtagggtc aaaacattta catataattt tactgatacc catgcagcac aaaggtacta 5460
 actttaaata ttaaataaca cctttatgtg tcagtaattc atttgcatta aatcttattg 5520
 aaaagcctt caatatattt tccccacaaa tgtcatccca agaaaaagt atttttaaca 5580
 tctcccaaat ataatagtta caggaaatct acctctgtga gagtgacacc tctcagaatg 5640
 aactgtgtga cacaagaaaa tgaatgtagg tctatccaaa aaaaaccca agaaacaaaa 5700
 acaatattat tagcccttta tgcttaagtg atggactcag ggaacagttg atgttgtgat 5760
 cattttatta tctgattctt gttactttga attaaaccaa tattttgatg atataaatca 5820
 tttccaccag catatattta atttccataa taactttaaa attttcta atcactcaac 5880
 tatgagggaa tagaatgtgg tggccacagg tttggctttt gttaaaatgt ttgatatctt 5940
 cgatgttgat ctctgtctgc aatgtagatg tctaaacact aggatttaat atttaaggct 6000
 aagctttaa aataaagtac ctttttaaaa agaataaggc ttcaccaa atgaaaatacc 6060
 taatttctaa atcttttct ctacaaagtc ctatctacta atgtctccat tactatttag 6120
 tcatcataac cattatcttc attttcatg tcgtgttctt tctggtagct ctaaaatgac 6180
 actaaatcat aagaagacag gttacatctc aggaataact tgaaggttac tgaatatgat 6240
 tcttgagtta atgaaaatat tttctgtaa aaggtttgaa aagccatttg agtctaaagc 6300
 attatacctc cattatcagt agttatgtga caattgtgtg tgtgtttaat gtttaagat 6360
 gtggcacttt ttaataaggc aatgctatgc tatttttcc catttaacat taagataatt 6420
 tattgctata cagatgatat ggaaatatga tgaacaatat ttttttggcc aaaactatgc 6480
 cttgtaagta gccatggaat gtcaacctgt aacttaaat atccacagat agtcatgtgt 6540
 ttgatgatgg gcactgtgga gataactgac ataggactgt gcccccttc tctgccactt 6600

ES 2 748 005 T3

actagctgga tgagattaag caagtcattt aactgctctg attaaacctg cctttcccaa	6660
gtgctttgta atgaatagaa atggaaacca aaaaaaacgt atacaggcct tcagaaatag	6720
taattgctac tattttgttt tcattaagcc atagttctgg ctataatfff atcaaaactca	6780
ccagctatat tctacagtga aagcaggatt ctagaaagtc tcaactgtttt atttatgtca	6840
ccatgtgcta tgatatafff ggttgaattc atttgaaatt agggctggaa gtattcaagt	6900
aatttcttct gctgaaaaaa tacagtgttt tgagtttagg gcctgtttta tcaaagttct	6960
aaagagccta tcaactctcc attgtagaca ttttaaaata atgacactga ttttaacatt	7020
tttaagtgtc tttttagaac agagagcctg actagaacac agcccctcca aaaacccatg	7080
ctcaaattat ttttactatg gcagcaattc cacaaaaggg aacaatgggt ttagaaatta	7140
caatgaagtc atcaacccaa aaaacatccc tatccctaag aaggttatga tataaaatgc	7200
ccacaagaaa tctatgtctg ctttaactctg tcttttattg ctttggagg atggctatta	7260
catttttagt ttttgctgtg aatacctgag cagtttctct catccatact tatccttcac	7320
acatcagaag tcaggataga atatgaatca ttttaaaaac ttttacaact ccagagccat	7380
gtgcataaga agcattcaaa acttgccaaa acatacattt tttttcaaat ttaaagatac	7440
tctatffffg tattcaatag ctcaacaact gtgggtcccca ctgataaagt gaagtggaca	7500
aggagacaag taatggcata agtttgtttt tcccaaagta tgcctgttca atagccattg	7560
gatgtgggaa atttctacat ctcttaaaat tttacagaaa atacatagcc agatagtcta	7620
gcaaaagtcc accaagtcct aaattgctta tccttacttc actaagtcac gaaatcattt	7680
taatgaaaag aacatcacct aggttttgtg gtttcttttt ttcttattca tggctgagtg	7740
aaaacaacaa tctctgtttc tccctagcat ctgtggacta tttaatgtac cattattcca	7800
cactctatgg tccttactaa atacaaaatt gaacaaaaag cagtaaaaca actgactctt	7860
cacccatatt ataaaatata atccaagcca gattagtcaa catccataag atgaatccaa	7920
gctgaactgg gcctagatta ttgagttcag gttggatcac atccctatff attaataaac	7980
ttaggaaaga aggccttaca gaccatcagt tagctggagc taatagaacc tacacttcta	8040
aagttcggcc tagaatcaat gtggccttaa aagctgaaaa gaagcaggaa agaacagttt	8100
tcttcaataa tttgtccacc ctgtcactgg agaaaattta agaatttggg ggtgttggtg	8160
gtaagttaaa cacagcagct gttcatggca gaaattattc aatacatacc ttctctgaat	8220
atcctataac caaagcaaag aaaaacacca aggggtttgt tctcctcctt ggagttgacc	8280
tcattccaag gcagagetca ggtcacagge acaggggctg cgcceaaget tgtccgcagc	8340
cttatgcagc tgtggagtct ggaagactgt tgcaggactg ctggcctagt ccagaaatgt	8400
cagcctcatt ttcgatttac tggctcttgt tgctgtatgt catgctgacc ttattgttaa	8460

ES 2 748 005 T3

acacaggttt gtttgctttt tttccactca tggagacatg ggagaggcat ttttttaag 8520
 ctggttgaaa gctttaaccg ataaagcatt tttagagaaa tgtgaatcag gcagctaaga 8580
 aagcatactc tgtccattac ggtaaagaaa atgcacagat tattaactct gcagtgtggc 8640
 attagtgtcc tgggtcaatat tccgatagat atgaataaaa tttttaaag gtattgtaaa 8700
 tagttttcag gacatatgct atagcttatt tttattatct tttgaaattg ctcttaatac 8760
 atcaaatcct gatgtattca atttatcaga tataaattat tctaaatgaa gccagttaa 8820
 atgtttttgt cttgtcagtt atatgttaag tttctgatct ctttgtctat gacgtttact 8880
 aatctgcatt tttactgtta tgaattatth tagacagcag tggtttcaag ctttttgcca 8940
 ctaaaaaatac cttttattht ctcctcccc agaaaagtct atacctgaa gtatctatcc 9000
 accaaactgt acttctatta agaaatagtt attgtgtttt cttaatgttt tgttattcaa 9060
 agacatatca atgaaagctg ctgagcagca tgaataacaa ttatatccac acagatttga 9120
 tatattttgt gcagccttaa cttgatagta taaaatgtca ttgcttttta aataatagtt 9180
 agtcaatgga cttctatcat agctttccta aactaggtta agatccagag ctttggggtc 9240
 ataatatatt acatacaatt aagttatctt tttctaaggc ctttaaaatt catgagaata 9300
 accaaaaaag gtatgtggag agttaatata aacataccat attcttgttg aaacagagat 9360
 gtggctctgc ttgttctcca taaggtagaa atactttcca gaatttgctt aaactagtaa 9420
 gccctgaatt tgctatgatt agggatagga agagattttc acatggcaga ctttagaatt 9480
 cttcacttta gccagtaaag tatctccttt tgatcttagt attctgtgta ttttaacttt 9540
 tctgagttgt gcatgtttat aagaaaaatc agcacaagg gttaagtta aagccttttt 9600
 actgaaattt gaaagaaaca gaagaaaata tcaaagttct ttgtattttg agaggattaa 9660
 atatgattta caaaagttac atggagggct ctctaaaaca ttaaattaat tttttttgt 9720
 tgaaaagtct tacttttagc atcattttat tctcagcaa ctagctgtga agcctttact 9780
 gtgctgtatg ccagtcactc tgctagattg tggagattac cagtgttccc gtcttctccg 9840
 agcttagagt tggatgggga ataaagacag gtaaacagat agctacaata ttgtactgtg 9900
 aatgcttatg ctggaggaag tacaggaac tattggagca cctaagagga gcacctacct 9960
 tgaatttagg ggttagcaga ggcacctga aaaaagtcaa agctaagcca caatctataa 10020
 gcagtttagg aattagcaga acgtgcgtgg tgaggagatg ccaaaggcaa gaagagaaga 10080
 gtattccaaa caggagggat tccaaagaga gaagagtatc ccaaacaaca ttgacacaaa 10140
 cctgatgggg agagagaatg tgggggtggg atggatgatg agactgaaga agaaagccag 10200
 gtctagataa tcagtggcct tgtacacat gttaaagagt gtagacttga ttctgttgta 10260
 aacaggaaag cagcacaatt catatgaata ttttagaaga ctccactgg aatatggaga 10320
 ataaagttgg agatgactaa tcttgaagc agggagaaca tttttgagga agttgcacta 10380

ES 2 748 005 T3

ttttggtgaa aatgatgatc ataaacatga agaattgtag gtgatcatga cctcctctct	10440
aatthttccag aagggttttg gaagatataa cataggaaca ttgacaggac tgacgaaagg	10500
agatgaaata caccatataa attgtcaaac acaaggccag atgtctaatt atthttgctta	10560
tgtgttgaaa ttacaaatth ttcatcagga aacccaaaaac tacaaaaactt agthtttccca	10620
agtcccagaa ttctatctgt ccaaaacaatc tgtaccactc cacctatatc cctaccttht	10680
catgtctgtc caacctcaaa gtccaggctc atacacacgg gtaagactag agcagttcaa	10740
gthttcagaaa atgagaaaaga ggaactgagt tgtgctgaac ccatacaaaa taaacacatt	10800
ctthttgatag atthcttgtaa cctcgagagg aatthaccta actcataggt atthgatggt	10860
atgaatccat ggctgggctc ggctthttaa aagccttatc tgggattcct tctatggaac	10920
caagthccat caaagcccat thaaaaagcct acathaaaaa caaaattctt gctgcattgt	10980
atacaaaaa tgatgtcatg atcaaaaaat cagatgccat tatcaagtg gaaatacaaaa	11040
tggatatacc actccaaaaa aaaaaaaaaa gctaaattct cagtagaaca thgtgacttc	11100
atgagccctc cacagccttg gagctgagga gggagcactg gtgagcagta ggttgaagag	11160
aaaacttggc gcttaataat ctatccatgt thtttcatct aaaagagcct tctthttgga	11220
thaccttatt caatthccat caaggaaatt gthtagttcca ctaaccagac agcagctggg	11280
aaggcagaag ctthactgtat gtacatggta gctgtgggaa ggaggtthct thctccaggt	11340
cctcactggc catacaccag thccttgthta gthtatgcctg gthcatagacc cccgthtgc	11400
thcatctcata thtaagtctt tggctthtga atthtatctat tctthtcagct thcagcactgc	11460
agagtgctgg gactthtgc	11520
actthccatt cthgtctggct tagcacattc cthcataggcc	11580
cagctcttht cthcatctggc cctgctgtgg agthcacctg ccccttcagg agagccatgg	11640
ctthaccactg cctgctaaag cthccactcag ctgcccaccac actaaatcca agctthctca	11700
agatgthtga gactthtacag gcaagcataa aaggctthgat cthcctggac thccctthac	11760
thgtctgaat cthcacctct tcaactthca gtctcagaat gtaggcattt gthcctcttht	11820
ccctacatct thcctthctt gaatcatgaa agcctctcac thcctcttht tatgtgctgg	11880
aggctthctgt caggthtttag aatgagthct catctagthc tagtagctth tgatgctthaa	11940
gtccacctth taaggatacc thtgagatth agaccatgth thtcgctthga gaaagcccta	12000
atctccagac thgcctthct gtgattthca aagaccaact gaggaagtca aaagctgaat	12060
gthgacttht thtgaacatt thcgctataa caatthcaat thctctcaga gcaatagcc	12120
tgcctccaac tgaccaggag aaaggtccag tgccaaagag aaaaacacaa agattaatta	12180
thtcagthga gcacatact thcaaagthgt thgggtatth atatgagtht thctgtcaag	12240
agggtgagac ththcatct thccatgtgt cctgacagth thcctggcac tggctgthaa	

ES 2 748 005 T3

cagatgcaaa actgtaaaaa ttaagtgatc atgtatntta acgatatcat cacatactta 12300
 ttttctatgt aatgntntaa atttccccta acatactntg actgntntgc acatgntaga 12360
 tattcacatt tntntgntgt gaagntgatg caatcttcaa agttatctac cccgntgctt 12420
 attagtaaaa ctagtntaa tactntgcaa gagatgcagg gaatctntct catgactcac 12480
 gccctatnta gntntaatg ctactaccct attntgagta agtagtaggt ccctaagtac 12540
 attgtccaga gntatactnt taaagatatt tagccccata tactntctga atctaaagt 12600
 atacacctg ctctcattt ctgagntgga aagacattg agagtatgt gacaattgt 12660
 ctgaagntt ntgccaagaa gntgaaactg tcctntcatc tntgntatgcc tgggntgnt 12720
 tccctgntcag tntgntgntg acaatgcaaa gctgtaaaaa ctagntgnta gntgntcact 12780
 aatatcatca tcatatactt attntcaagc taatatgcaa aatcccatct ctgntntntaa 12840
 actaagnta gntntcagag aaaatntnt gtgntcaca taagaaaaca gntctactcag 12900
 cttgacaagt gntntatgt aaatntgnt gtgntntaa atgaatcatc tntacataat 12960
 gntntctnta aaaatntgt gaatntaact ctaatntnt ntatntctg tntataataa 13020
 gaataaacta attnta 13037

<210> 144
 <211> 3180
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 144
 attctatgct gcagcctaag catcattcct cttctcttct tagtggagat aaaattaccc 60
 actgctctcc ttacatttac tntgtccata tntgctccta tntcttaggc tntgtcacia 120
 caaacacagt gntgntccctt accctagaag ccaactntc atgacctnt tctatntca 180
 gaatccatgc agntgntaatg aagntaaaag aagntntntca tggntatccag ctgagagctc 240
 tacgntgaaa atgntatnta gntagccatgt gntccatctc tntntntnta cagntagaga 300
 ctagntntat agagtntnt gaattaccgc agntgaccac acatntntg cagacntag 360
 attagaactc tntctntctg gntccagct tntgntctnt gaaagcatac tntgntctnt 420
 cttaccgntc tntgntctgc cactntntgga cagagtntg actntgntc acntccctnt 480
 tctntagnt tntcattnt tntntntgca agaatntct ntatntntga agaaccacat 540
 accacagnt tntgntntg cataagnt atntctntg gntatntgact tagntcagnt 600
 atagntntc tntgntatnt agntntnt tntntntcata tntatntnt tagntntaata 660
 tntcctntgnt gntctgntc gntcagnta atntaantgc tntcattnt cccntgccc 720
 tntctntnt gntctntnt tagntaatgt tntctntnt acatntnt cntcattnt 780
 ntactcattc gntcaacnt cntntntnt gntcctntc tntatcagnt acagntnt 840

10

ES 2 748 005 T3

acaaagtaga atttgatccc acctctgccc tcagtagctc agtgtctaata ggaggtagtg 900
 atgttcatta agcgtcgcca gatactgtgc taggtgctgt gcctgttctc tctcgcttgt 960
 tcctcacaca cttgagaagg ccgaagctga ttcatagctt ggaaggcagg gccttggat 1020
 ttgaaccag gcctgaccaa tggcagaacc tatcagatgt gtggacagat gacattgcct 1080
 ttctttcttt ggatatatca aaatcagcca gcaggcagga actcccattt tgagcaagca 1140
 atgtgcagga atgatagggt atacagagag gaacaggaga tggcccctga cttccagcat 1200
 gtgtctgatg gacatccagg ctgcaggcat catggtgctg tctagagaga tgagccaggt 1260
 gccagagcc catgggcaa tgctgcctt tottgagcat gccaaacaaa gcggttggtg 1320
 tgttagaggc acagtctcct cactctaag taaaaatcag catgagtctt agcccacatt 1380
 tccctagtga gtacacaaa gatattatg aactggcagt catcagtac ttctaaggt 1440
 tccggaatg catctcttac tcaggagtaa gcaatgatgt gcctgcggct ttacgagttc 1500
 tcacagaatg actttctgga cccaaatggt ttttctgctt caggactgtg aaggccttat 1560
 tgttcgctct gccaccaagg tgaccgctga tgtcatcaac gcagctgaga aactccaggt 1620
 ggtggcagc gctggcacag gtgtggacaa tgtggatctg gaggccgcaa caaggaaggg 1680
 catcttggtt atgaacaccc ccaatgggaa cagcctcagt gccgcagaac tcacttgtgg 1740
 aatgatcatg tgcctggcca ggcagattcc ccaggcgacg gcttcgatga aggacggcaa 1800
 atgggagcgg aagaagttca tgggaacaga gctgaatgga aagaccctgg gaattcttgg 1860
 cctgggcagc attgggagag aggtagctac ccggatgcag tcctttggga tgaagactat 1920
 aggtatgac cccatcattt cccagaggt ctggcctcc tttggtgttc agcagctgcc 1980
 cctggaggag atctggcctc tctgtgattt catcactgtg cacactcctc tcctgcctc 2040
 cagcagagc ttgctgaatg acaacacctt tgcccagtgc aagaaggggg tgcgtgtggt 2100
 gaactgtgcc cgtggaggga tcgtggacga aggcgcctc ctccgggccc tgcagtctgg 2160
 ccagtgtgcc ggggctgcac tggacgtgtt tacggaagag ccgccacggg accgggcctt 2220
 ggtggacat gagaatgtca tcagctgtcc ccacctgggt gccagcacca aggaggctca 2280
 gagccgctgt ggggaggaaa ttgctgttca gttcgtggac atggtgaagg ggaaatctct 2340
 cacgggggtt gtgaatgcc aggcccttac cagtgccttc tctccacaca ccaagcctt 2400
 gattggtctg gcagaagctc tggggacact gatgcgagcc tgggctgggt ccccaaggg 2460
 gaccatccag gtgataaacac agggaacatc cctgaagaat gctgggaact gcetaagccc 2520
 cgcagtcatt gtcggcctcc tgaaagagcc ttccaagcag gcggatgtga acttggtgaa 2580
 cgctaagctg ctggtgaaag aggcctgcct caatgtcacc acctcccaca gcctgctgc 2640
 accagggggg caaggtctcg gggaatgcct cctggcctg gcctggcag gcgcccctta 2700
 ccaggctgtg ggcttggctc aaggcactac acctgtactg caggggctca atggagctgt 2760

ES 2 748 005 T3

cttcaggcca gaagtgcctc tccgcagga cctgccctg ctctattcc ggactcagac 2820
 ctctgacct gcaatgctgc ctaccatgat tggcctcctg gcagaggcag gcgtgctgct 2880
 gctgtcctac cagacttcac tgggtgcaga tggggagacc tggcacgtca tgggcatctc 2940
 ctcttgctg cccagcctgg aagcgtgaa gcagcatgtg actgaagcct tccagttcca 3000
 cttctaacct tggagctcac tggtcctgc ctctggggct tttctgaaga aaccaccca 3060
 ctgtgatcaa tagggagaga aaatccacat tcttgggctg aacgcgagcc tctgacactg 3120
 cttacactgc actctgacct tgtagtagcag caataaccgt ctaataaaga gcctaccccc 3180

<210> 145
 <211> 1301
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> característica miscelánea
 <222> (1301)..(1301)
 <223> n es a, c, g, o t

<400> 145
 caaacaaaaa cagccaagct tttctgcca aaagatgact gagaagactg ttaaagcaaa 60
 aagctctggt cctgcctcag atgatgccta tccagaaata gaaaaattct tcccttcaa 120
 tcctctagac tttgagagtt ttgacctgcc tgaagagcac cagattgcgc acctcccctt 180
 gagtggagtg cctctcatga tccttgacga ggagagagag cttgaaaagc tgtttcagct 240
 gggccccct tcacctgtga agatgccctc tccaccatgg gaatccaatc tgttgacgtc 300
 tccttcaagc attctgtcga ccctggatgt tgaattgcc cctgtttgct gtgacataga 360
 tatttaaat tcttagtgct tcagagtctg tgtgtatttg tattaataaa gcattcttta 420
 acagaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agggggggga 480
 gacacaaaaa gaattcccca agagggggcc acaagataat cagaggatat cacacaagat 540
 ctctcgcgcc accaacgacg ggggccccaa ataagggaga gaccagaat cacacagcc 600
 aagacacggt ggacacgacg gaaacaaaca cacagcccag acacgggggc aaacacgcg 660
 gcacaccgcg gacaccatgg gacaaagcag acaccacca caaaacaaca ccgcgagggg 720
 ggaagaacaa caaaacaagt gcgcaaacag aacacaacca cagaaagaga aaaattaaaa 780
 cggcccccaa gacggcgaca acacaacaaa acaaccacta cagagcgctc aacagccgag 840
 taaaaacaca acaacggaca actaacacac aaaggaatga aacaagcgg ggccacacac 900
 cgacaccgga aatccggcga acaactcaca ccgagcgagg gtcccagaca acaatacac 960
 agacaacgaa accgagaaac aagaccagca agacgagcag gcaaaagaca aacaagacag 1020
 aggagacgac gacgaacgca aaggacaaga ggacacaacg acgcgaggag cgagagcgag 1080
 aggaagagac aacaaaaaga cacaaaagaa caacaagcaa gcagcgaaga acgacacaca 1140
 accacacgag acagcaggag cagaggcggg gaaaacacaa cgagcaagcc aagaccaaga 1200
 gaggagaaca aaataaaaaa atacgagagc aggcggacga gagcacgaga cgaacagaca 1260
 aacgggaatc agaagcataa cgatccgcga cgcaacaac n 1301

<210> 146

ES 2 748 005 T3

<211> 3203
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <400> 146
 gtgcaccctg tcccagccgt cctgtcctgg ctgctcgctc tgcttcgctg cgcctccact 60
 atgctctccc tccgtgtccc gctcgcgccc atcacggacc cgcagcagct gcagctctcg 120
 ccgctgaagg ggctcagctt ggtcgacaag gagaacacgc cgccggccct gagcgggacc 180
 cgcgtcctgg ccagcaagac cgcgaggagg atcttccagg agaaaacccc cgccgctttg 240
 tcatcttccc catcgagtac catgatatct ggcagatgta taagaaggca gaggcttccct 300
 tttggaccgc cgaggaggtg gacctctcca aggacattca gcaactggaa tccctgaaac 360
 ccgaggagag atattttata tcccatgttc tggctttctt tgcagcaagc gatggcatag 420
 taaatgaaaa cttggtggag cgatttagcc aagaagttca gattacagaa gcccgctggt 480
 tctatggctt ccaaattgcc atggaaaaca tacattctga aatgtatagt cttcttattg 540
 acacttacat aaaagatccc aaagaaaggg aatttctctt caatgccatt gaaacgatgc 600
 cttgtgtcaa gaagaaggca gactgggcct tgcgctggat tggggacaaa gaggctacct 660
 atggtgaacg tgtgttagcc tttgctgcag tggaaagcat tttcttttcc ggttcttttg 720
 cgtcgatatt ctggctcaag aaacgaggac tgatgcctgg cctcacattt tctaataaac 780
 ttattagcag agatgagggg ttacactgtg attttgcttg cctgatgttc aaacacctgg 840
 tacacaaacc atcggaggag agagtaagag aaataattat caatgctggt cggatagaac 900
 aggagttcct cactgaggcc ttgcctgtga agctcattgg gatgaattgc actctaataga 960
 agcaatacat tgagtttgtg gcagacagac ttatgctgga actgggtttt agcaaggttt 1020
 tcagagtaga gaaccattt gactttatgg agaataattc actggaagga aagactaact 1080
 tctttgagaa gagagtaggc gagtatcaga ggatgggagt gatgtcaagt ccaacagaga 1140
 attcttttac cttggatgct gacttctaaa tgaactgaag atgtgccctt acttggctga 1200
 tttttttttt tccatctcat aagaaaaatc agctgaagtg ttaccaacta gccacaccat 1260
 gaattgtccg taatgttcat taacagcatc tttaaaactg tntagctacc tcacaaccag 1320
 tcctgtctgt ttatagtctt ggtagtatca ccttttgcca gaaggcctgg ctggctgtga 1380
 cttaccatag cagtgacaat ggcagtcttg gctttaaagt gaggggtgac cctttagtga 1440

ES 2 748 005 T3

gcttagcaca gcgggattaa acagtccttt aaccagcaca gccagttaaa agatgcagcc 1500
 tcactgcttc aacgcagatt ttaatgttta cttaaatata aacctggcac tttacaaaca 1560
 aataaacatt gtttgactc acaaggcgat aatagcttga tttatttggg ttctacacca 1620
 aatacattct cctgaccact aatgggagcc aattcacaat tctaactagtg actaaagtaa 1680
 gttaaacttg ttagactaa gcatgtaatt ttttaagtttt attttaatga attaaaatat 1740
 ttgttaacca actttaaaagt cagtcctgtg tataacctaga tattagtcag ttggtgccag 1800
 atagaagaca ggttggtgtt ttatcctgtg gcttggttag tgtcctggga ttctctgccc 1860
 cctctgagta gagtgtgtg ggataaagga atctctcagg gcaaggagct tcttaagtta 1920
 aatcactaga aatttagggg tgatctgggc ctccatattg gtgagaagcc gtttcatttt 1980
 atttctcact gtattttcct caacgtctgg ttgatgagaa aaaattcttg aagagttttc 2040
 atatgtggga gctaaggtag tattgtaaaa tttcaagtca tccttaaca aatgatcca 2100
 cctaagatct tgcccctgtt aagtggtgaa atcaactaga ggtggttcct acaagttggt 2160
 cattctagtt ttgtttgggt taagtagggt gtgtgagtta attcatttat atttactatg 2220
 tctgttaaat cagaaatfff ttattatcta tgttcttcta gattttacct gtagttcata 2280
 ctccagtcac ccagtgctt attctggcat tgtctaaatc tgagcattgt ctagggggat 2340
 cttaaacfff agtaggaaac catgagctgt taatacagtt tccattcaaa tattaatfff 2400
 agaatgaaac ataatfff ttttttttt ttgagatgga gtctcgctct gttgcccagg 2460
 ctggagtga gtggcgcat tttggctcac tgtaacctcc atctcctggg ttcaagcaat 2520
 tctcctgtct cagcctccct agtagctggg actgcaggta tgtgctacca cacctggcta 2580
 atttttgat ttttagtaga gatggagttt caccatattg gtcaggctgg tcttgaactc 2640
 ctgacctcag gtgatccacc cacctcgcc tcccaaagtg ctgggattgc aggcgtgata 2700
 aacaaatatt cttaaatagg ctactttgaa ttaatctgcc tttatgtttg ggagaagaaa 2760
 gctgagacat tgcatgaaag atgatgagag ataaatgttg atcttttggc occatttgtt 2820
 aattgtattc agtatttgaa cgctcgtcctg tttattgtta gttttcttca tcatttattg 2880
 tatagacaat ttttaaatct ctgtaatatg atacatfff ctatcttffa agttattggt 2940
 acctaaagt atccagatt atatggctct tatatgtgta caacattaaa atgaaaggct 3000
 ttgtcttgca ttgtgaggta caggcggaag ttggaatcag gttttaggat tctgtctctc 3060
 attagctgaa taatgtgagg attaaactct gccagctcag accatttcct aatcagttga 3120
 aagggaaca agtatttcag tctcaaaatt gaataatgca caagtcttaa gtgattaaaa 3180
 taaaactggt cttatgtcag ttt 3203

<210> 147
 <211> 4482
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<400> 147

ES 2 748 005 T3

agcgggggca ctccagccct gcagcctccg gagtcagtgc cgcgcgcccg ccgccccgcg	60
ccttcctgct cgccgcacct ccgggagccg gggcgcaccc agccccgagc gccgcctccc	120
cgccccgcgc gcctccgacc gcaggccgag ggccgccact ggccgggggg accgggcagc	180
agcttgccgc cgcggagccg ggcaacgctg gggactgcmc cttttgtccc cggaggtccc	240
tggaaagttg cggcaggacg cgcgcgggga ggcgcgggag gcagccccga cgtcgcggag	300
aacagggcgc agagccggca tgggcatcgg gcgcagcagc gggggccgcc gcggggcagc	360
cctgggcgtg ctgctggcgc tgggcgcggc gcttctggcc gtgggctcgg ccagcgagta	420
cgactacgtg agcttccagt cggacatcgg cccgtaccag agcgggcgct tctacaccaa	480
gccacctcag tgcgtggaca tccccgcgga cctgcggctg tgccacaacg tgggctacaa	540
gaagatggtg ctgcccacc tgctggagca cgagaccatg gcggaggtga agcagcaggc	600
cagcagctgg gtgcccctgc tcaacaagaa ctgccacgcc ggcacccagg tcttcctctg	660
ctcgtctctc gcgcccgtct gcctggaccg gcccatctac ccgtgtcgtt ggctctgcga	720
ggccgtcgcg gactcgtgag agccgggtcat gcagttcttc ggcttctact ggcccagat	780
gcttaagtgt gacaagttcc ccgaggggga cgtctgcctc gccatgacgc cgcccaatgc	840
caccgaagcc tccaagcccc aaggcacaac ggtgtgtcct ccctgtgaca acgagttgaa	900
atctgaggcc atcattgaac atctctgtgc cagcgagttt gactgagga tgaataataa	960
agaagtgaag aaagaaaatg gcgacaagaa gattgtcccc aagaagaaga agcccctgaa	1020
gttggggccc atcaagaaga aggacctgaa gaagcttggt ctgtacctga agaatggggc	1080
tgactgtccc tgccaccagc tggacaacct cagccaccac ttctcatca tgggcccga	1140
ggtgaagagc cagtacttgc tgacggccat ccacaagtgg gacaagaaaa acaaggagtt	1200
caaaaacttc atgaagaaaa tgaaaaacca tgagtgtccc acctttcagt ccgtgtttaa	1260
gtgattctcc cgggggcagc gtggggaggc agcctcgggt ggggtgggag cgggggggac	1320
agtccccggg gaaccgggtg ggtcacacac acgcaactgc cctgtcagta gtggacattt	1380
aatccagtcg gcttgttctt gcagcattcc cgtcccttc cctccatagc cacgctccaa	1440
acccaggggt agccatggcc gggtaaagca agggccattt agattaggaa ggtttttaag	1500
atccgcaatg tggagcagca gccactgcac aggaggaggt gacaaacat ttccaacagc	1560
aacacagcca ctaaaacaca aaaaggggga ttgggcggaa agtgagagcc agcagcaaaa	1620
actacatctt gcaacttggt ggtgtggatc tattggctga tctatgcctt tcaactagaa	1680
aattctaagc attggcaagt cacgttgttt tcaggtccag agtagtttct ttctgtctgc	1740

ES 2 748 005 T3

tttaaatgga aacagactca taccacactt acaattaagg tcaagcccag aaagtgataa 1800
 gtgcagggag gaaaagtgca agtccattat gtaatagtga cagcaaaggg accaggggag 1860
 aggcattgcc ttctctgccc acagtctttc cgtgtgattg tctttgaatc tgaatcagcc 1920
 agtctcagat gccccaaagt ttcggttctt atgagcccgg ggcattgatct gatccccaaag 1980
 acatgtggag gggcagcctg tgcctgcctt tgtgtcagaa aaaggaaacc acagtgagcc 2040
 tgagagagac ggcgatthttc gggctgagaa ggcagtagtt ttcaaaacac atagttaaaa 2100
 aagaaacaaa tgaaaaaat tttagaacag tccagcaaat tgctagttag ggtgaattgt 2160
 gaaattgggt gaagagctta cgattctaata ctcatgtttt ttcttttca cattttttaa 2220
 agaacaatga caaacacca cttatthttc aaggtthtaa aacagtctac attgagcatt 2280
 tgaaagggtg gctagaacaa ggtctcctga tccgtccgag gctgcttccc agaggagcag 2340
 ctctccccag gcatttgcca agggaggcgg atthccctgg tagttagctt gtgtggcttt 2400
 ccttctgaa gagtccgtgg ttgccctaga acctaacacc cctagcaaa actcacagag 2460
 cthtccgttt thttctttcc tgtaaagaaa catttcttt gaacttgatt gcctatggat 2520
 caaagaaatt cagaacagcc tgcctgtccc cccgcacttt ttacatata ttgtttcatt 2580
 tctgcagatg gaaagttagc atgggtgggg tgtccccatc cagcgagaga gtttaaaaag 2640
 caaacatct ctgcagthtt tcccagtgcc cctgagatac thcccaaagc ccttatgttt 2700
 aatcagcgat gtatataagc cagthtactt agacaacttt acccttcttg tccaatgtac 2760
 aggaagttagt tctaaaaaaa atgcatatta atthcttccc ccaaagccgg attcttaatt 2820
 ctctgcaaca cthttaggac atthtagatt gtccctctgg gccaatgctt ataccagtg 2880
 aggatgctgc agtgaggctg taaagtggcc cctgcccggc cttagcctgac ccggaggaaa 2940
 ggatggtaga thctgttaac thttgaagac tccagtatga aaatcagcat gccccctag 3000
 thacctaccg gagagthtct ctgataaatt aacctctcac agthtagtgat cctgtccttt 3060
 taacaccttt thtgggggt thctctctgac cthtcatctg aaagtgtctg ggaccttaag 3120
 tgatthgctt gtaatthtgg atgattaaaa aatgtgtata tatattagct aattagaaat 3180
 attctacttc thtgtgtca aactgaaatt cagagcaagt thctgagtgc gtggatctgg 3240
 gtcttagthc tggthgattc actcaagagt thcagtctca thcgtatctg thcattthga 3300
 caaagtgcct catgcaaccg ggccctctct ctgcccagca gthcttagtg gaggggttha 3360
 cctggaacat tagtagthac cacagaatac ggaagagcag gthactgtgc thtgcagctc 3420
 thtaaatggg aattctcag taggaagcaa cagcttcaaa aagagctcaa aataaattgg 3480
 aatgtgaat cgcagctgtg ggtthtacc cctctctctc cagagthcca ggaccttgag 3540
 thtcatthgt tactthattg aaggtthtag acctatagca gctthgtctc thtcaatca 3600
 gcaatthcag aaccaaagg gaggtctctc thtaggcacag agctgacta thcagagcct 3660

ES 2 748 005 T3

ttgttttct ccacaaagta tctaacaaaa ccaatgtgca gactgattgg cctggtcatt 3720
 ggtctccgag agaggagggt tgcctgtgat ttcctaatta tcgctagggc caagggtggga 3780
 tttgtaaagc tttacaataa tcattctgga tagagtctcg ggaggtcctt ggcagaactc 3840
 agttaaatct ttgaagaata tttgtagtta tcttagaaga tagcatggga ggtgaggatt 3900
 ccaaaaaacat tttattttta aaatatacctg tgtaaacactt ggctcttggc acctgtgggt 3960
 tagcatcaag ttctccccag ggtagaattc aatcagagct ccagtttgca tttggatgtg 4020
 taaattacag taatcccatt tcccaaacct aaaatctggt tttctcatca gactctgagt 4080
 aactggttgc tgtgtcataa cttcatagat gcaggaggct caggtgatct gtttgagcag 4140
 agcaccctag gcagcctgca ggaataaca tactggccgt tctgacctgt tgccagcaga 4200
 tacacaggac atggatgaaa ttcccgtttc ctctagtttc ttctgtagt actcctcttt 4260
 tagatcctaa gtctcttaca aaagctttga atactgtgaa aatgttttac attccatctc 4320
 atttgtgttg tttttttaac tgcattttac cagatgtttt gatgttatcg cttatgttaa 4380
 tagtaattcc cgtacgtggt cattttatct tcatgtttt tcagccatgt atcaatattc 4440
 acttgactaa aatcactcaa ttaatcaaaa aaaaaaaaaa aa 4482

<210> 148
 <211> 3637
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 148
 agtcttgggc gaagggggcg gtggttcccc gcggcgctgc gcggggcggc aattagtgat 60
 tgtcttccag cttcggaag gctaggggcg cggctgccgg gtggctgcgc ggcgctgccc 120
 ccggaccgag gggcagccaa cccaatgaaa ccaccgctg ttccgcccctg gtagagattt 180
 ctgaaagaca ccagtgggcc cgttccgagc cctctggacc gcccggtgtg aaccaaacct 240
 gcgcgctggc ccgggcccgtg ggacaacgag gccgcggaga cgaaggcgca atggcgagga 300
 agttatctgt aatcttgatc ctgacctttg ccctctctgt cacaaatccc cttcatgaac 360
 taaaagcagc tgctttcccc cagaccactg agaaaattag tccgaattgg gaatctggca 420
 ttaatgttga cttggcaatt tccacacggc aatatcatct acaacagctt ttctaccgct 480
 atggagaaaa taattctttg tcagttgaag ggttcagaaa attacttcaa aatataggca 540
 tagataagat taaaagaatc catatacacc atgaccacga ccatcactca gaccacgagc 600
 atcactcaga ccatgagcgt cactcagacc atgagcatca ctgagaccac gagcatcact 660
 ctgaccatga tcatcactct caccataatc atgctgcttc tggtaaaaat aagcgaaaag 720
 ctctttgccc agaccatgac tcagatagtt caggtaaaga tcctagaaac agccagggga 780
 aaggagctca ccgaccagaa catgccagtg gtagaaggaa tgtcaaggac agtgttagtg 840

10

ES 2 748 005 T3

ctagtgaagt gacctcaact gtgtacaaca ctgtctctga aggaactcac tttctagaga	900
caatagagac tccaagacct ggaaaactct tccccaaaga tgtaagcagc tccactccac	960
ccagtgtcac atcaaagagc cgggtgagcc ggctggctgg taggaaaaca aatgaatctg	1020
tgagtgagcc ccgaaaagc tttatgtatt ccagaaacac aatgaaaat cctcaggagt	1080
gtttcaatgc atcaaagcta ctgacatctc atggcatggg catccagggt ccgctgaatg	1140
caacagagtt caactatctc tgtccagcca tcatcaacca aattgatgct agatcttgtc	1200
tgattcatac aagtgaaaag aaggctgaaa tccctccaaa gacctattca ttacaaatag	1260
cctgggttgg tggttttata gccatttcca tcatcagttt cctgtctctg ctgggggtta	1320
tcttagtgcc tctcatgaat cgggtgtttt tcaaatttct cctgagtttc cttgtggcac	1380
tggccgttgg gactttgagt ggtgatgctt ttttacacct tcttccacat tctcatgcaa	1440
gtcaccacca tagtcatagc catgaagaac cagcaatgga aatgaaaaga ggaccacttt	1500
tcagtcatct gtcttctcaa aacatagaag aaagtgccta ttttgattcc acgtggaag	1560
gtctaacagc tctaggagc ctgtatttca tgtttcttgt tgaacatgtc ctcacattga	1620
tcaacaatt taaagataag aagaaaaaga atcagaagaa acctgaaaat gatgatgatg	1680
tggagattaa gaagcagtg tccaagtatg aatctcaact ttcaacaaat gaggagaaag	1740
tagatacaga tgatcgaact gaaggctatt tacgagcaga ctcacaagag ccctcccact	1800
ttgatttca gcagcctgca gtcttgggaag aagaagaggt catgatagct catgctcatc	1860
cacaggaagt ctacaatgaa tatgtacca gagggtgcaa gaataaatgc cattcacatt	1920
tccacgatac actoggccag tcagacgatc tcattcacca ccatcatgac taccatcata	1980
ttctccatca tcaccaccac caaaaccacc atcctcacag tcacagccag cgctactctc	2040
gggaggagct gaaagatgcc ggcgtgcga ctctggcctg gatggtgata atgggtgatg	2100
gcctgcacaa tttcagcgat ggctagcaa ttgggtgctgc ttttactgaa ggcttatcaa	2160
gtggtttaag tacttctgtt gctgtgttct gtcatgagtt gcctcatgaa ttaggtgact	2220
ttgctgttct actaaaggct ggcatgaccg ttaagcaggc tgtcctttat aatgcattgt	2280
cagccatgct ggcgtatctt ggaatggcaa caggaatttt cattggtcat tatgctgaaa	2340
atgtttctat gtggatattt gcacttactg ctggcttatt catgtatgtt gctctggttg	2400
atatggtacc tgaatgctg cacaatgatg ctagtacca tggatgtagc cgctgggggt	2460
atttctttt acagaatgct gggatgcttt tgggttttgg aattatgtta cttatttcca	2520
tatttgaaca taaaatcgtg tttcgtataa atttctagtt aaggtttaa tgctagagta	2580
gcttaaaaag ttgtcatagt ttcagtaggt catagggaga tgagtttga tgctgtacta	2640
tgcagcgttt aaagttagt ggttttgtga tttttgtatt gaatattgct gtctgttaca	2700

ES 2 748 005 T3

aagtcagtta aaggtacggt ttaatattta agttattcta tcttggagat aaaatctgta 2760
 tgtgcaattc accggtatta ccagtttatt atgtaaacaa gagatttggc atgacatggt 2820
 ctgtatgttt cagggaaaaa tgtctttaat gctttttcaa gaactaacac agttattcct 2880
 atactggatt ttaggtctct gaagaactgc tgggtgttag gaataagaat gtgcatgaag 2940
 cctaaaatac caagaaagct tatactgaat ttaagcaaag aaataaagga gaaaagagaa 3000
 gaatctgaga attggggagg catagattct tataaaaaac acaaaatttg ttgtaaatta 3060
 gaggggagaa atttagaatt aagtataaaa aggcagaatt agtatagagt acattcatta 3120
 aacatttttg tcaggattat ttcccgtaaa aacgtagtga gcacttttca tatactaatt 3180
 tagttgtaca ttaactttg tataatacag aaatctaaat atatttaatg aattcaagca 3240
 atatatcact tgaccaagaa attggaattt caaaatgttc gtgctgggtat ataccagatg 3300
 agtacagtga gtatgtttat gtatcaccag actgggttat tgccaagtta tatatcacca 3360
 aaagctgtat gactggatgt tctggttacc tggtttaca aattatcaga gtagtaaaac 3420
 tttgatatat atgaggatat taaaactaca ctaagtatca tttgattcga ttcagaaagt 3480
 actttgatat ctctcagtgc ttcagtgcta tcattgtgag caattgtctt ttatatacgg 3540
 tactgtagcc atactaggcc tgtctgtggc attctctaga tgtttctttt ttacacaata 3600
 aattccttat atcagcttga aaaaaaaaa aaaaaaa 3637

<210> 149
 <211> 2208
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 149
 aacgcacttg gcgcgcggcg cgggctgcag acggctgcga ggcgctgggc acaggtgtcc 60
 tgatggcaaa tttcaagggc cacgcgcttc cagggagttt cttcctgatc attgggctgt 120
 gttggtcagt gaagtaccgc ctgaagtact ttagccacac gcggaagaac agcccactac 180
 attactatca gcgctcgcag atcgtcgaag ccgcaattag gactttgttt tccgtcactg 240
 ggatcctggc agagcagttt gttccggatg ggccccacct gcacctctac catgagaacc 300
 actggataaa gttaatgaat tggcagcaca gcacatgta cctattcttt gcagtctcag 360
 gaattgttga catgctcacc tatctgttca gccacgttcc cttgggggtg gacagactgg 420
 ttatggctgt ggcagtattc atggaaggtt tcctcttcta ctaccacgtc cacaaccggc 480
 ctccgctgga ccagcacatc cactcactcc tgctgtatgc tctgttcgga ggggtgtgta 540
 gtatctccct agaggtgatc ttccgggacc acattgtgct ggaacttttc cgaaccagtc 600
 tcatcattct tcagggaaacc tggttctggc agattgggtt tgtgctgttc ccaccttttg 660
 gaacaccoga atgggaccag aaggatgatg ccaacctcat gttcatcacc atgtgcttct 720

10

ES 2 748 005 T3

gctggcacta cctggctgcc ctcagcattg tggccgtcaa ctattctctt gtttactgcc 780
 ttttgactcg gatgaagaga cacggaaggg gagaaatcat tgaattcag aagctgaatt 840
 cagatgacac ttaccagacc gccctcttga gtggctcaga tgaggaatga gccgagatgc 900
 ggaggcgca gatgtcccac tgcacagctg gaatgaatgg agttcatccc ctccacctga 960
 atgcctgctg tggctgatc ttaaggtct atatatttgc acctcctcat tcaacacagg 1020
 gctggaggtt ctacaacagg aaatcaggcc tacagcatcc tgtgtatctt gcagttggga 1080
 tttttaaaca tactataaag tctgtgttgg tatagtacc ttcataagga aaaatgaagt 1140
 aatgcctata agtagcaggc ctttgtgcct cagtgtcaag agaaatcaag agatgctaaa 1200
 agctttaca tggaagtggc ctcatggatg aatccgggg atgagcccag gagaactgac 1260
 tgcttttgg aacttatccc ttttctctt aagaaagcag gtactttctt attagaaata 1320
 tgttagaatg tgtaagcaaa cgacagtgcc tttagaatta caattctaac ttacatattt 1380
 tttgaaagta aaataattca caagctttgg tattttaaaa ttattgttaa acatatcata 1440
 actaatcata ccagggtact gcaataccac tgtttataag tgacaaaatt aggccaaagg 1500
 tgattttttt ttaaatcagg aagctgggta ctggctctac tgagagttgg agccctgatg 1560
 ttctgattct tcaaagtcac ctaaaagaa gatctgacag gaaagctgta taatgagata 1620
 gaaaaacgtc aggtatggaa ggctttcagt ttaaatatgg ctgaaagcaa aggataacga 1680
 attcagaatt agtaatgtaa aatcttgata ccctaactctt gcttctggat ctgttctttt 1740
 tttaaaaaaa cttccttcac cgcgcctata atcctagcac tttgggaggg cgaggcaggc 1800
 agatcacggg gtcaggagat caagaccatc ctggctaaca tggtgaaacc ccgtctctac 1860
 tgaaaataca aaaaattagc cgggtgtggt ggcggcgccc tgtagttcca gctactcggg 1920
 aggctgaggg aagagaatgg catgaaccgg gtaggggagc ttgcagtgag cccagatcat 1980
 gccactgtac tccagcctag gtgacagagc aagactctgt ctcaaaaaca agcaaacaga 2040
 cttccttcaa caaatattta ttaaatatcc actttgcaac agcaactgaaa tggctgtaag 2100
 gactcctgag atatgtgtcc agcaaggagt ttacagtcaa acaggagaga catgcctgta 2160
 gttacatcca gtgtgatggg tgctgagagg caagtacaaa ccacgatg 2208

5 <210> 150
 <211> 1678
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> característica miscelánea
 <222> (523)..(523)
 <223> n es a, c, g, o t

15 <220>
 <221> característica miscelánea
 <222> (569)..(569)
 <223> n es a, c, g, o t

20 <220>
 <221> característica miscelánea
 <222> (961)..(961)
 <223> n es a, c, g, o t

	<220>	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (1021)..(1021)	
5	<223> n es a, c, g, o t	
	<220>	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (1066)..(1066)	
10	<223> n es a, c, g, o t	
	<220>	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (1069)..(1069)	
15	<223> n es a, c, g, o t	
	<220>	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (1194)..(1194)	
20	<223> n es a, c, g, o t	
	<220>	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (1202)..(1202)	
25	<223> n es a, c, g, o t	
	<220>	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (1287)..(1287)	
30	<223> n es a, c, g, o t	
	<220>	
	<221> característica miscelánea	
	<222> (1472)..(1472)	
35	<223> n es a, c, g, o t	
	<400> 150	
	tccccgcgcg ccacttcgcc tgcctccgtc ccccgccgc cgcgccatgc ctgtggccgg	60
	ctcggagctg ccgcgccggc ccttgccccc cgccgcacag gagcgggacg ccgagccgcg	120
	tccgccgcac ggggagctgc agtacctggg gcagatcaa cacatcctcc gctgcggcgt	180
	caggaaggac gcccgcccg gcaccgtac cctgcccgta ttcggcatgc aggcgcgcta	240
	cagcctgaga gatgaattcc ctctgctgac aaccaaactg gtgttctgga acggtgcttc	300
	ggaggagctg ctgtggctta tcaagggatc cacaaacgct atagacctgt cttccccggc	360
	agcgaatac tcgggatgcc actggatccc gacactctct ggacaccctg ggattctcca	420
	ccagagaaga acgcgacttg ggcccagttt gtggctctca gcggaggcct cctgtggcag	480
	aatacataca tttccaatca gatcacttcc cggacacgga ccntgaccag cctgccaaaa	540

ES 2 748 005 T3

agtggatttc cccccacccc agaaccanc ccctgacgca cagaaaccaa ccattcgtt 600
 gttgccgctt tgcgaacccc aaccagaatc tctccccctt ggccggcgcg cctgccgctg 660
 ccaatgcccc tatggcggcc tcttgccccg caccttccaa ttggtcggcc tgcgcaacca 720
 gcgagaaaac actggcccgc ccgtctcccc ccgctccgc ctacccact taatgcgctt 780
 ccgtggcatg acgcaacgct ttggtgtccg ccgccgtctc atgtccgcgc ggtgtggacc 840
 cccttttctc tcgcggcaca tccccctat tcccttgccc tttggggggc accccctcta 900
 gaccgcgctt tctcttctcg tccggtgggg gacattgggt tgcctgccgc ggcgggggcg 960
 ntaaaaaataa aaacagcctg ttagcccggc ccagtacccc cccccggccg gggccgcctt 1020
 ncgtttgcat ttatacccca acccataaag ccgcgcccct ttagcncnt aacttttggt 1080
 gtgtggcctc cccccttttt cccggggagc agcaacggac atctgtacac taatgctggc 1140
 cccgaccttt cccaaaaacc ccccgcccgt gtcccgata aatttgggtc caancctgac 1200
 gngttctccc ccgccctcgc cccggtggcc gcccgttta agcccccccg gtggttgccg 1260
 cgcccaacga gtccacctat agttaantcc accaacacc ccaccttttc ctccccgccc 1320
 catcttcccc acgtaccccc ttttgcgcgc agatggccac tcccccccc ctgtttgttt 1380
 aaaacaacga gaatggtgct gccaacgctg gtcttttccc cccccggacc gcgaccgcca 1440
 gggggaatac gtaccataag cccccgcgcc cncctttttt cccccctccc cgccaatcaa 1500
 gatccgcccgt ccattagacg tattattttt cccgcgatac acgaaaaaac agggccgccc 1560
 attataact aaattcccgt cgccgcccgc cggatatggt tcccaaaata ccaccccccc 1620
 cccccattt tctttgcccc caactcctgc gcaccggtgt tcaccagcct cgcgccgc 1678

<210> 151
 <211> 1611
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 151
 ggacgcgtgg gtcgaccac gcgtccggac ccacgcgtcc ggtcgtgttc tccgagttcc 60
 tgtctctctg ccaacgccgc ccggatggct tcccaaac gcgaccagc cgccactagc 120
 gtcgccgccc cccgtaaagg agctgagccg agcggggggc ccgcccgggg tccggtgggc 180
 aaaaggctac agcaggagct gatgacctc atggtgagtg attaagtgcc cagaacccca 240
 gccttccatc caattttcag tagcctcctt tttccgctca gcttttttgc tagacatagg 300
 ggtaatgtaa tttgctccct cctgggaaag aagttcatac accccaccta caccatttct 360
 tccagcagtc cctcctccca attccatccc ccacacgaa gtatctcga aacttccct 420
 gaagtcatac aagacctcc ctatccagtg tgtccctact tcctagcccc aaccaagctt 480
 taccacaccc caactcccc cccttcttgg tattttctagc ctatgaattt ggttgcttta 540

10

ES 2 748 005 T3

ttttggatca	gagtgatgag	attaagggga	ggctgggagc	gtagctcac	accttataat	600
cccaaagtgc	tgggattaca	ggcgtgagcc	accgcgcccg	gccagcaact	aatattctaa	660
ttgaaactaa	gcacaggatg	ccaatttaca	atccttagac	caaagagtca	ctgatgtctc	720
caccagataa	gaggaaagca	tcaggctagg	catagtggct	cacacctgta	atctcagcac	780
tttgggaggc	tgaggcaggc	agatcacatg	agcccaggag	tttgagactg	gcctgggcaa	840
catggtgaaa	ccctgtctct	aaaataaaaa	ctaaactaaa	aaaacttttt	aaaaaggcac	900
tggggagcat	cagaaccagc	tcaacagttt	gtctactgtc	cggccccaga	gaaactcaag	960
attctagcaa	gccccttggtg	tggggcttgg	gttgggacat	gaggctgctg	ctggagctta	1020
ctctgcaact	gtttctccaa	atgccaggta	tatgaagacc	tgaggataa	gctctcgcta	1080
gagttcccca	gtggctaccc	ttacaatgcg	cccacagtga	agttcctcac	gcctgctat	1140
cacccaacg	tgacaccca	gggtaacata	tgccctggaca	tcctgaagga	aaagtgtct	1200
gccctgtatg	atgtcaggac	cattctgctc	tccatccaga	gccttctagg	agaaccaac	1260
attgatagtc	ccttgaacac	acatgctgcc	gagctctgga	aaaacccac	agcttttaag	1320
aagtacctgc	aagaaaccta	ctcaaagcag	gtcaccagcc	aggagccctg	accaggctg	1380
cccagcctgt	ccttgtgtcg	tctttttaat	tttcccttag	atggctctgc	ctttttgtga	1440
tttctgtata	ggactcttta	tcttgagctg	tggtatTTTT	gttttgTTTT	tgtcttttaa	1500
attaagcctc	ggttgagccc	ttgtatatta	aataaatgca	tttttgcct	tttttaaaaa	1560
aaaaataaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	a	1611

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método de evaluación de un tratamiento para cáncer de mama triple negativo cuyo tratamiento comprende el uso de un inhibidor de receptor androgénico, comprendiendo el método ensayar una muestra biológica obtenida a partir de un sujeto para determinar si la muestra biológica obtenida a partir del sujeto se clasifica como subtipo de tipo basal u otro subtipo mediante:
- (a) la detección de la expresión del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1;
- (b) la determinación de la puntuación del clasificador centroide basal de la muestra a partir de la expresión del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1;
- 10 (c) la determinación de la puntuación del clasificador centroide luminal A de la muestra a partir de la expresión del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1; y
- (d) el cálculo de la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado a partir de la puntuación del clasificador centroide basal y la puntuación del clasificador centroide luminal A según la siguiente ecuación:
- $$\text{puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado} = -0,25 \times \text{puntuación del clasificador centroide basal} + 0,27 \times \text{puntuación del clasificador centroide luminal A}$$
- 15 en el que si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,3, el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico es más probable que sea eficaz en el sujeto que si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es menor o igual a -0,3; y en el que la muestra biológica se selecciona del grupo consistente en una célula, tejido y fluido corporal y en el que la muestra biológica comprende tejido o células de mama.
- 20 2. El método según la reivindicación 1, en el que si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,25, es más probable que el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico sea eficaz en el sujeto que si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es menor o igual a -0,25.
- 25 3. El método según la reivindicación 1, en el que si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es mayor de -0,2, es más probable que el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico sea eficaz en el sujeto que si la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado es menor o igual a -0,2.
4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el cáncer de mama del sujeto se caracteriza por la presencia de células tumorales positivas de receptor androgénico.
- 30 5. El método según la reivindicación 1, en el que la muestra biológica es tejido cuyo tejido se obtiene a partir de una biopsia.
6. El método según la reivindicación 1, en el que la muestra biológica es fluido corporal, en que dicho fluido corporal se selecciona del grupo consistente en sangre, linfa, orina, saliva, fluido de lavado ductal y aspirado de pezón.
- 35 7. Un inhibidor de receptor androgénico para uso en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo en un sujeto, teniendo dicho sujeto un cáncer de mama que comprende células cancerosas que se han clasificado como distintas del subtipo de tipo basal, y en el que las células de cáncer de mama del sujeto se caracterizan por una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,3 según la fórmula:
- $$\text{puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado} = -0,25 \times \text{puntuación del clasificador centroide basal} + 0,27 \times \text{puntuación del clasificador centroide luminal A,}$$
- 40 en el que dicha puntuación del clasificador centroide basal y dicha puntuación del clasificador centroide luminal A se determinan para las células de cáncer de mama del sujeto a partir de la expresión por dichas células del conjunto de genes intrínsecos enumerados en la Tabla 1.
8. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según la reivindicación 7, en el que las células de cáncer de mama del sujeto se caracterizan por una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,2.
- 45 9. Un inhibidor de receptor androgénico según la reivindicación 7, en el que las células de cáncer de mama del sujeto se caracterizan por una puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado mayor de -0,25.
10. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el cáncer de mama del sujeto se caracteriza por la presencia de células tumorales positivas de receptor androgénico.

11. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que el inhibidor de receptor androgénico se selecciona del grupo consistente en enzalutamida, bicalutamida, flutamida, nilutamida, ARN509, ketoconazol, acetato de abiraterona, VN/124-1 (TOK- 001), orteronel (TAK-700), finasterida, galeterona, acetato de ciproterona, andarina y combinaciones de los mismos.
- 5 12. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según la reivindicación 11, en el que el inhibidor de receptor androgénico es enzalutamida.
13. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según la reivindicación 12, en el que la se administra por vía oral enzalutamida una vez al día a una dosis de 160 mg.
- 10 14. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según la reivindicación 13, en el que se administra enzalutamida en forma de una sola cápsula que comprende 160 mg de enzalutamida.
- 15 15. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según la reivindicación 13, en el que se administra enzalutamida como cuatro cápsulas, comprendiendo cada cápsula 40 mg de enzalutamida.
16. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, en el que el tratamiento de cáncer de mama que comprende un inhibidor de receptor androgénico comprende adicionalmente uno o más de otros agentes anticancerosos que no son un inhibidor de receptor androgénico.
- 15 17. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según la reivindicación 16, en el que el otro agente anticanceroso que no es un inhibidor de receptor androgénico se selecciona del grupo consistente en ciclofosfamida, fluorouracilo, 5-fluorouracilo, metotrexato, tiotepa, carboplatino, cisplatino, taxanos, paclitaxel, paclitaxel unido a proteína, docetaxel, vinorelbina, tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno, fulvestrant, gemcitabina, irinotecán, ixabepilona, temozolmida, topotecán, vincristina, vinblastina, eribulina, mutamicina, capecitabina, anastrozol, exemestano, letrozol, leuprolida, abarélix, buserelina, goserelina, acetato de megestrol, risedronato, pamidronato, ibandronato, alendronato, denosumab, zoledronato, trastuzumab, Tykerb o bevacizumab, y combinaciones de los mismos.
- 20 18. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según la reivindicación 17, en el que el otro agente anticanceroso que no es un inhibidor de receptor androgénico es paclitaxel.
- 25 19. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende adicionalmente una etapa de ensayo del sujeto para determinar la puntuación del clasificador basal y luminal A ponderado de células de cáncer de mama del sujeto.
- 30 20. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según la reivindicación 19, en el que las células de cáncer de mama del sujeto son de una muestra biológica, seleccionándose dicha muestra biológica del grupo consistente en célula, tejido y fluido corporal.
21. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según la reivindicación 20, en el que la muestra biológica es fluido corporal, seleccionándose dicho fluido corporal del grupo consistente en sangre, linfa, orina, saliva, fluido de lavado ductal y aspirado de pezón.
- 35 22. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según la reivindicación 20, en el que la muestra biológica es tejido, obteniéndose dicho tejido a partir de una biopsia.
23. Un inhibidor de receptor androgénico para uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el sujeto ha recibido 0 o 1 rondas de tratamiento anterior con un agente anticanceroso distinto de un inhibidor de receptor androgénico, para tratamiento de cáncer de mama triple negativo.

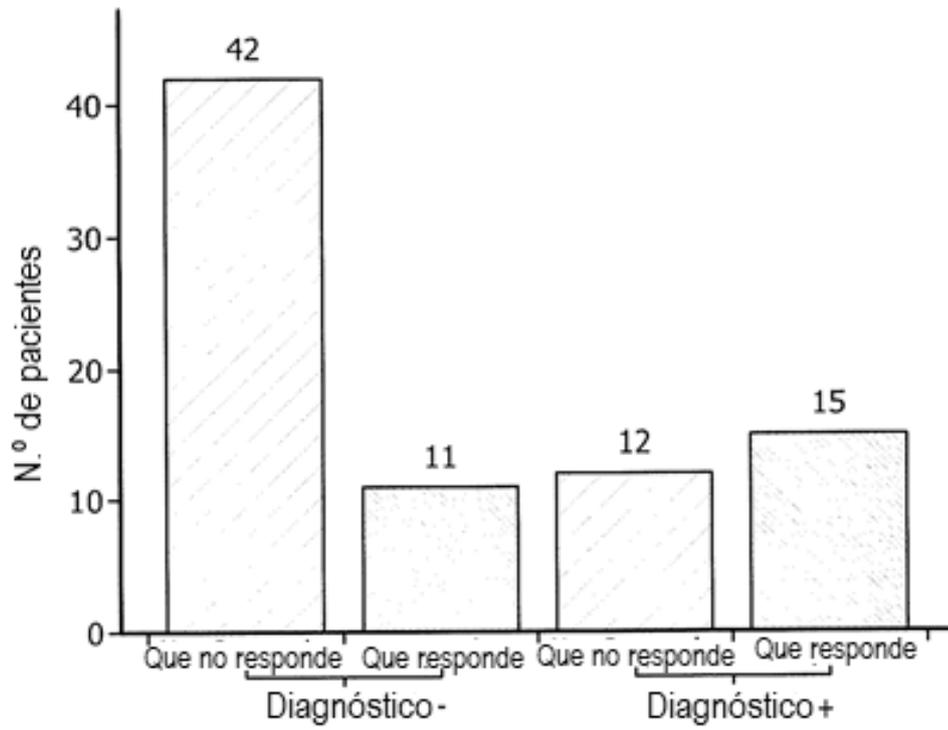


FIG. 1

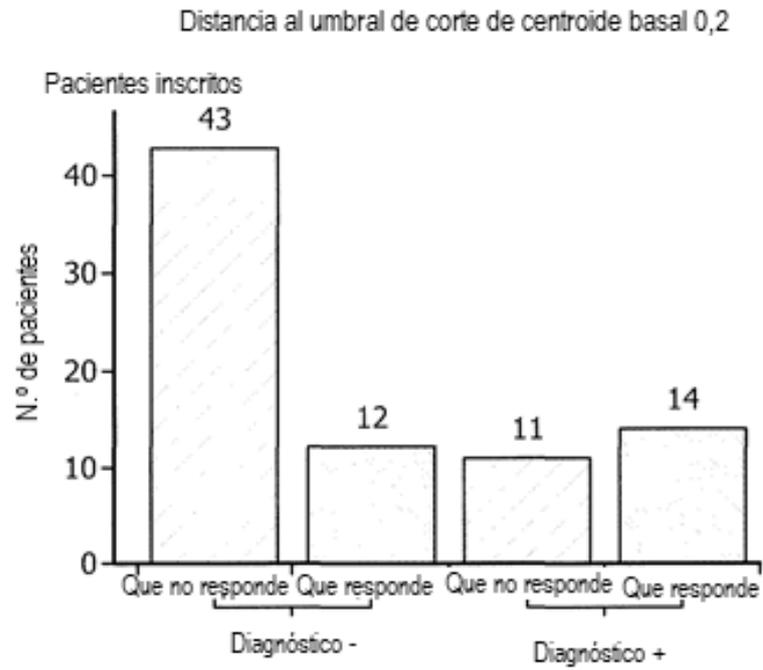


FIG. 2A

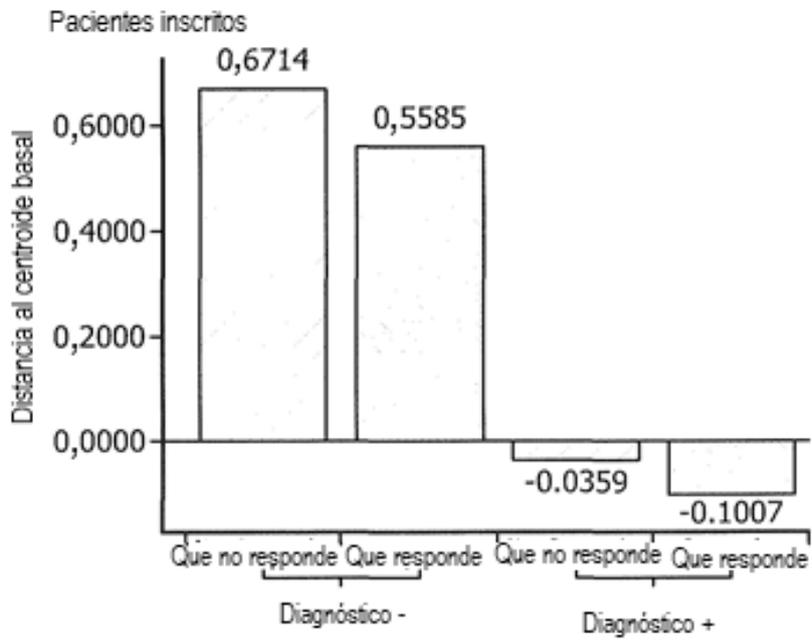


FIG. 2B

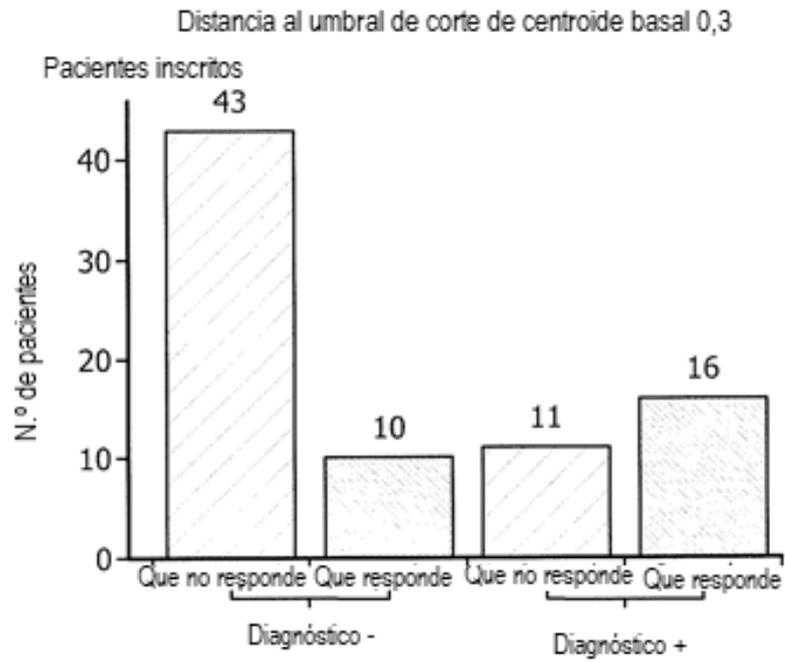


FIG. 3A

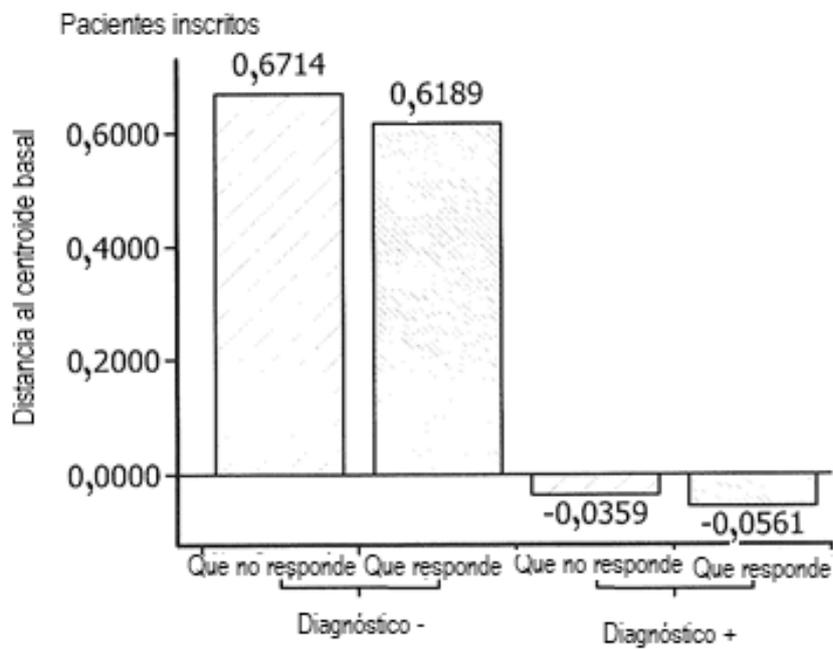


FIG. 3B

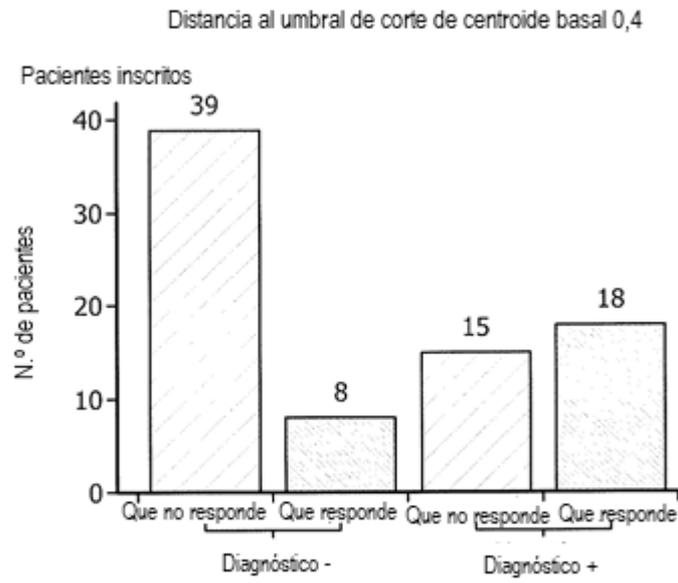


FIG. 4A

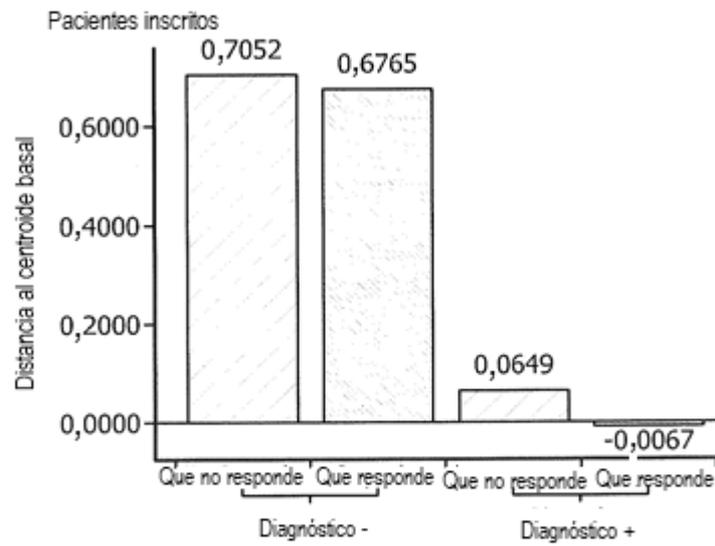


FIG. 4B

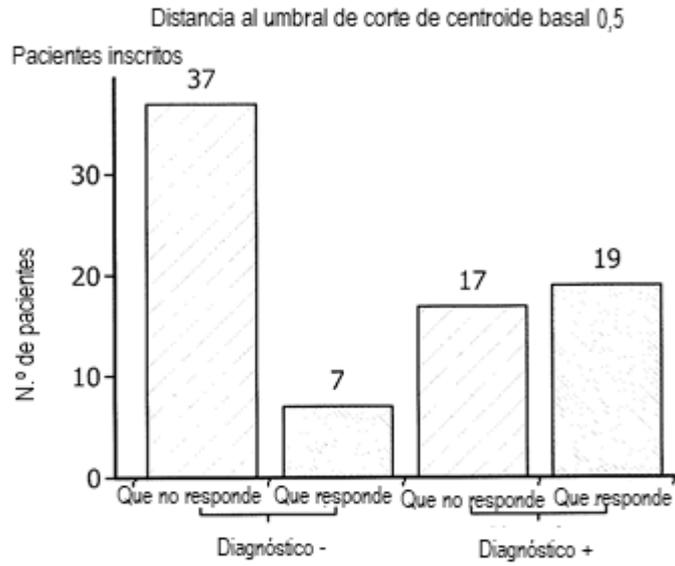


FIG. 5A

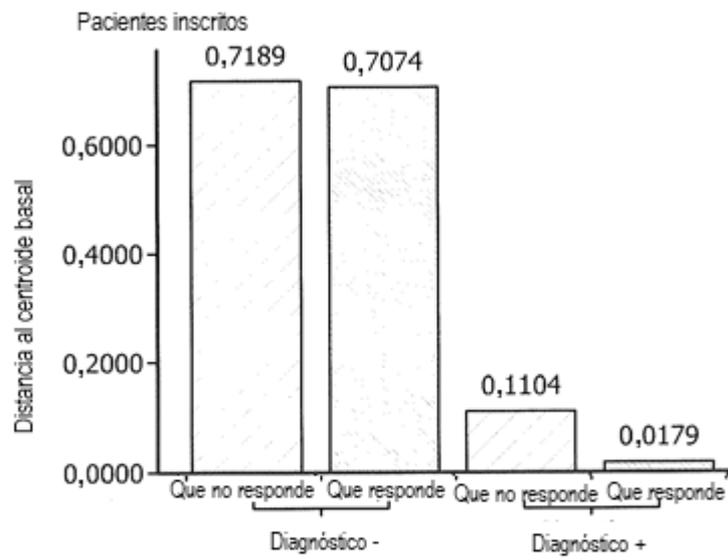


FIG. 5B

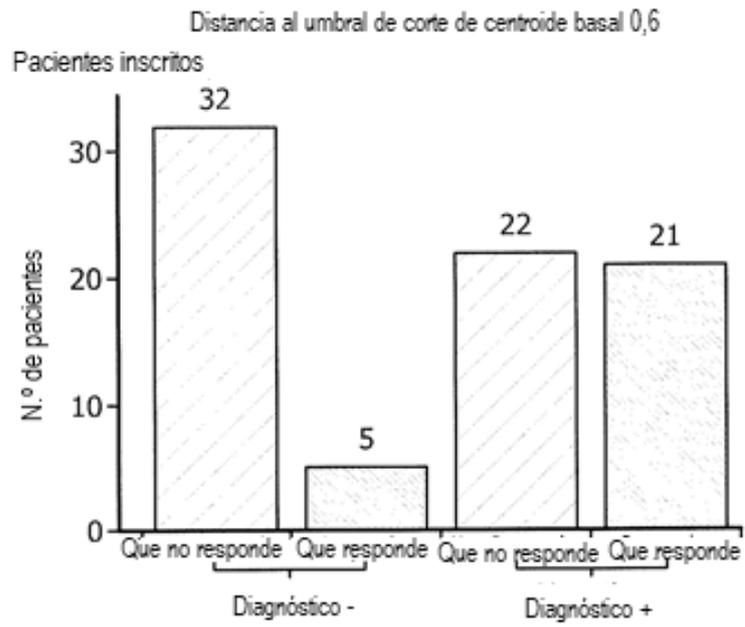


FIG. 6A

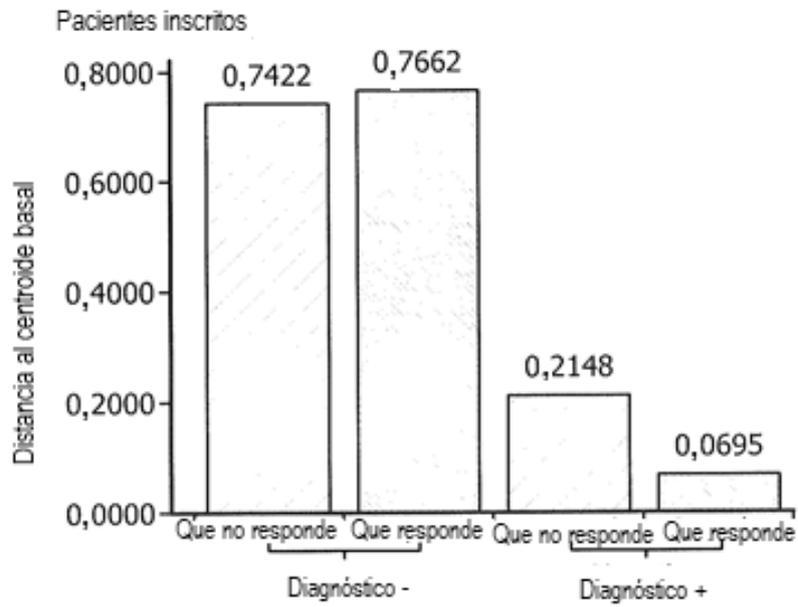


FIG. 6B

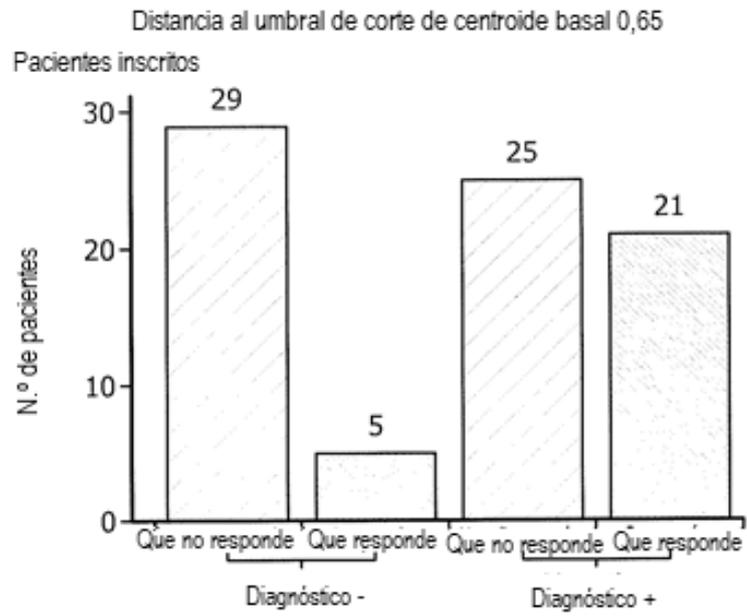


FIG. 7A

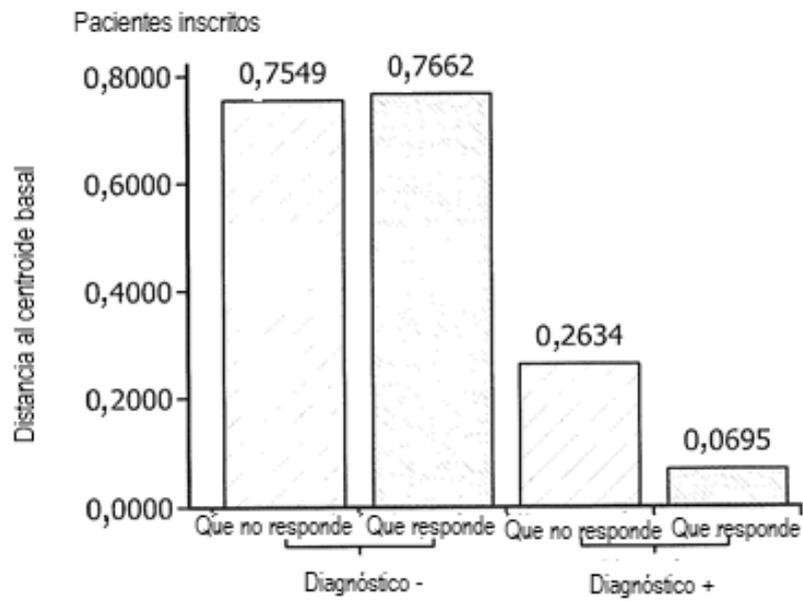


FIG. 7B

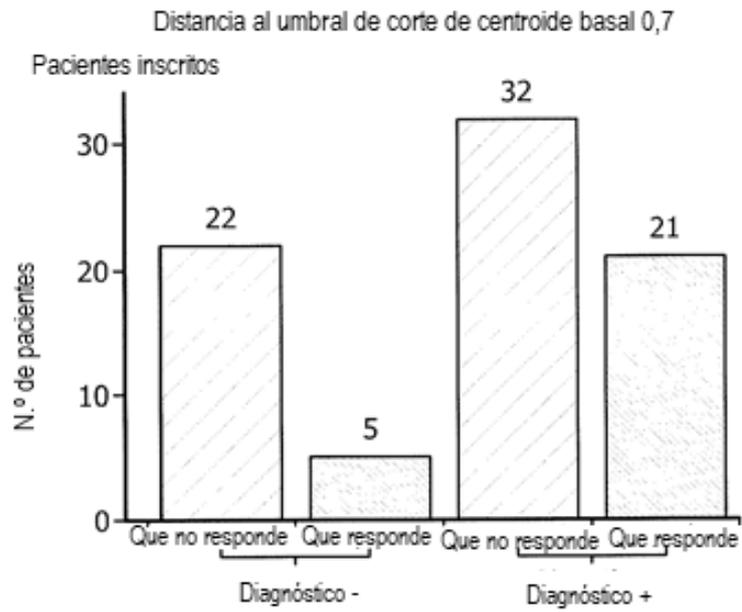


FIG. 8A

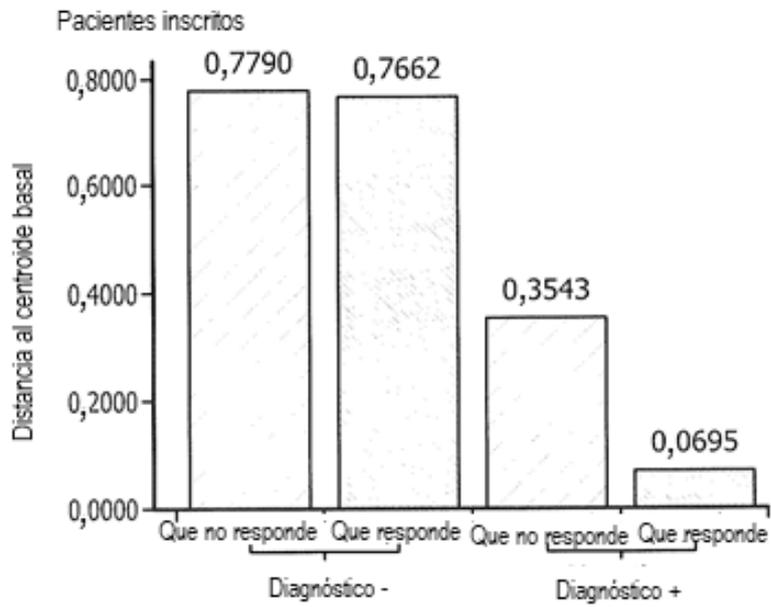


FIG. 8B

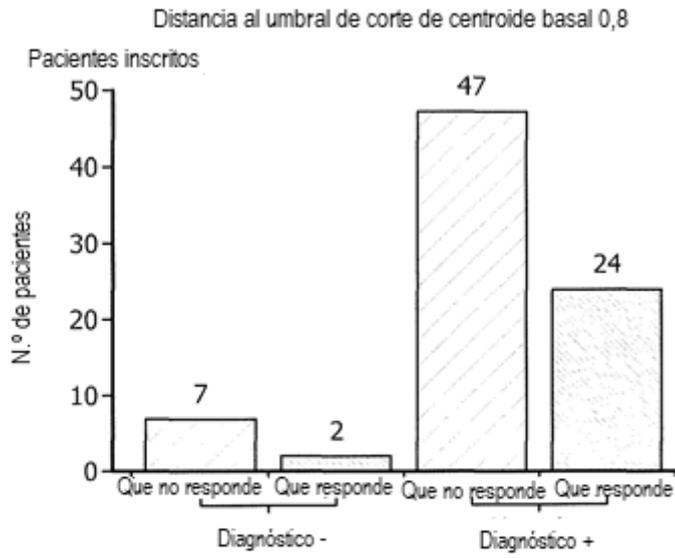


FIG. 9A

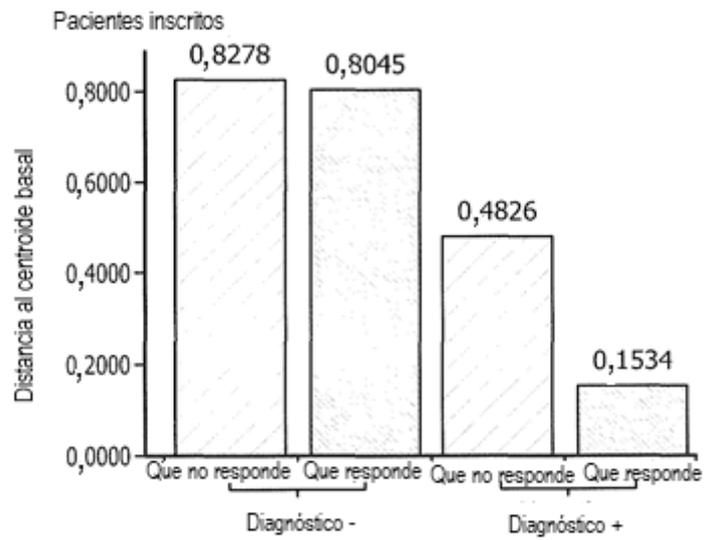


FIG. 9B

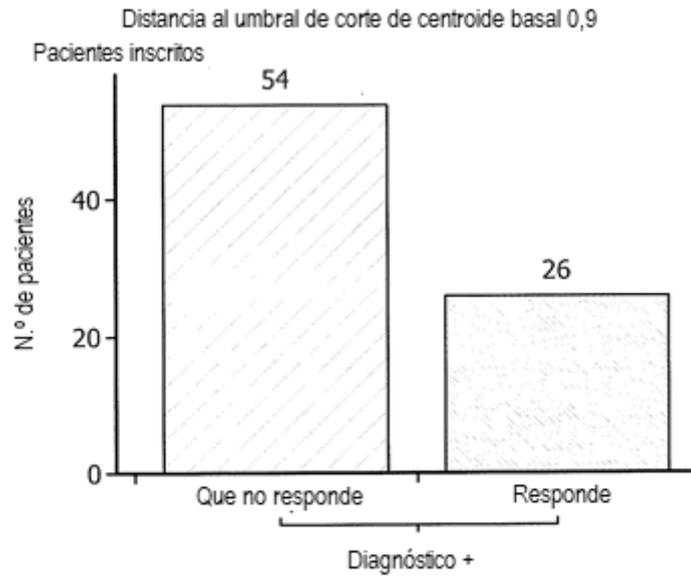


FIG. 10A

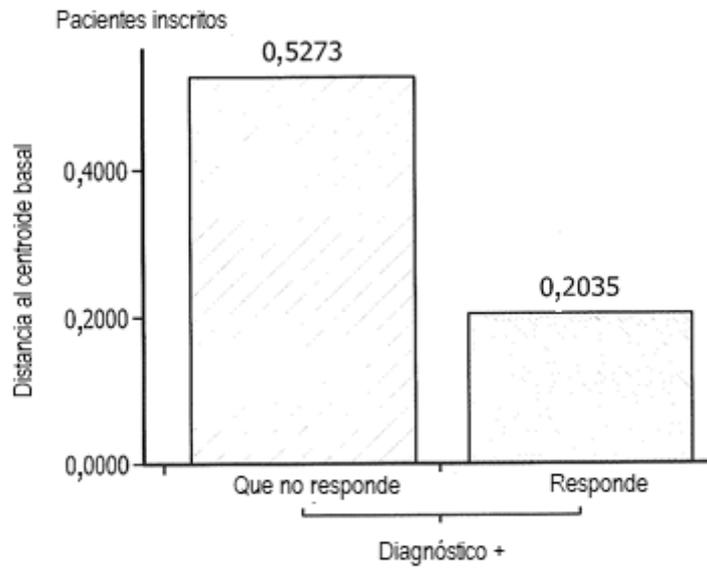


FIG. 10B

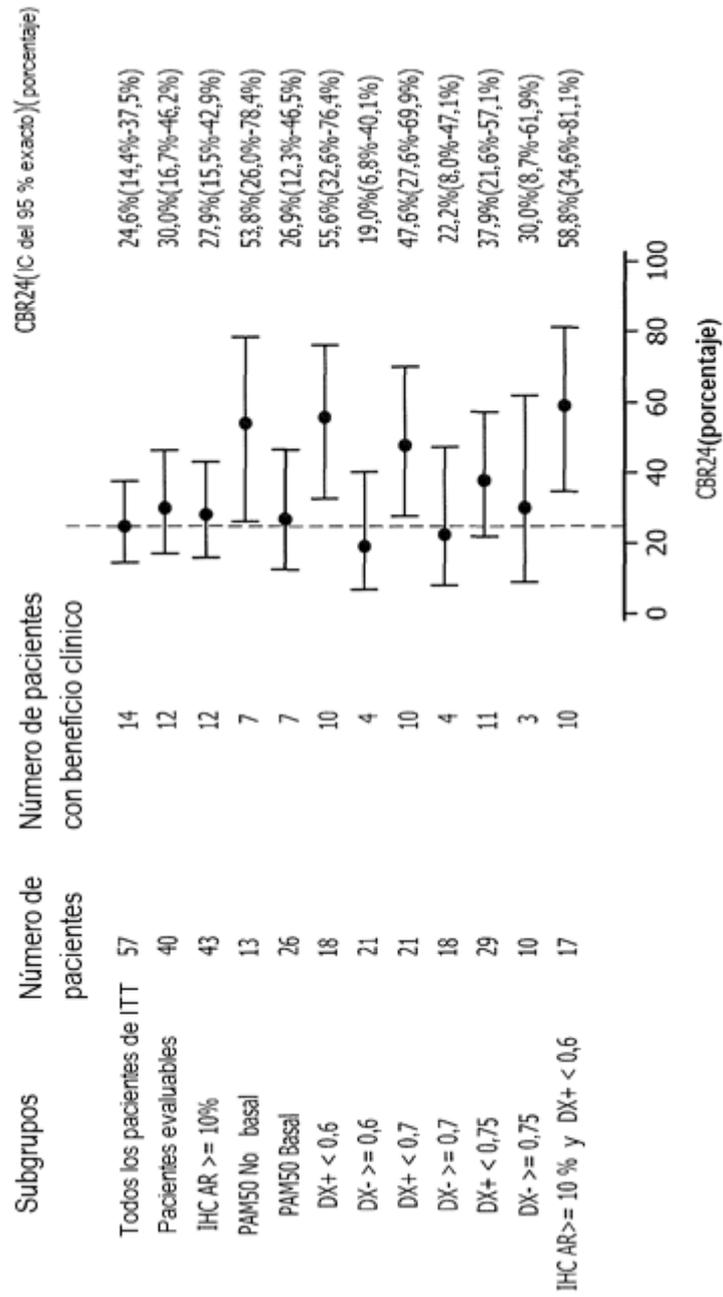


FIG. 11

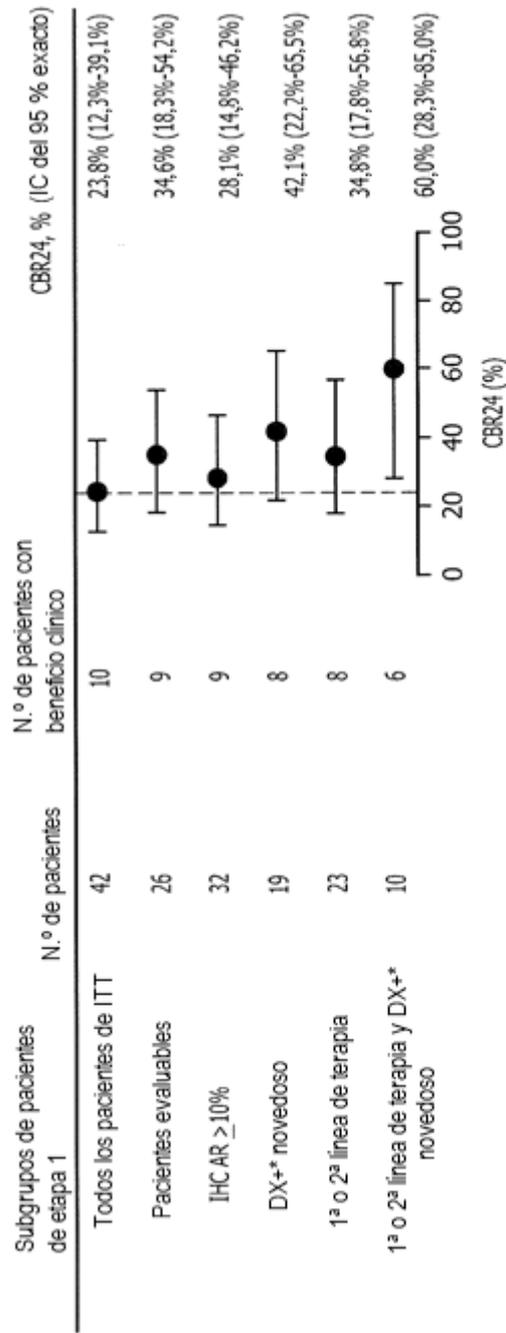


FIG. 12

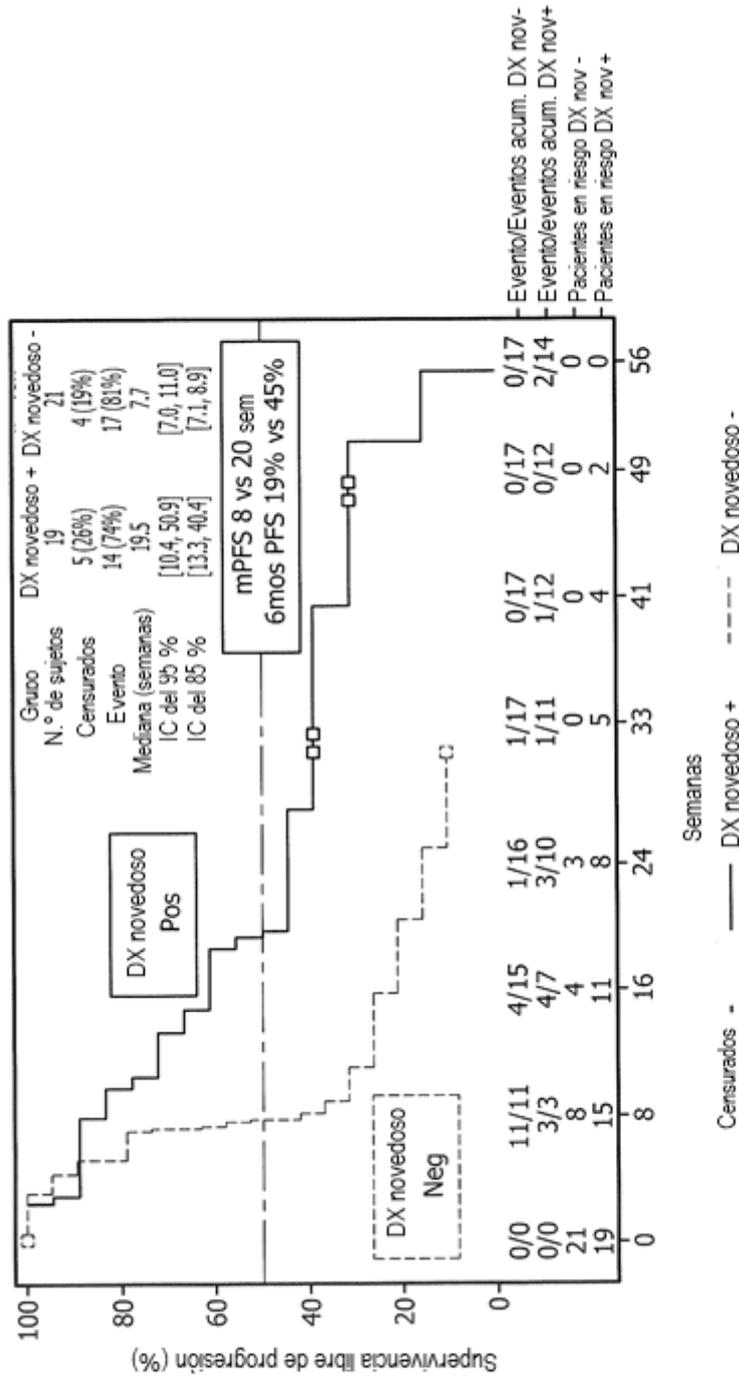


FIG. 13

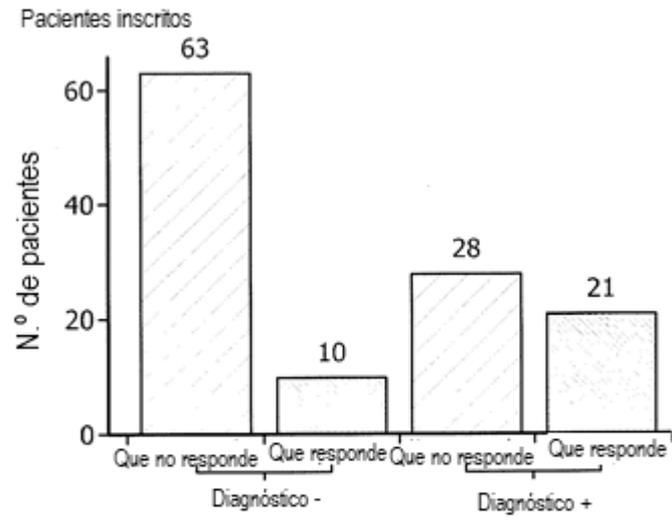


FIG. 14A

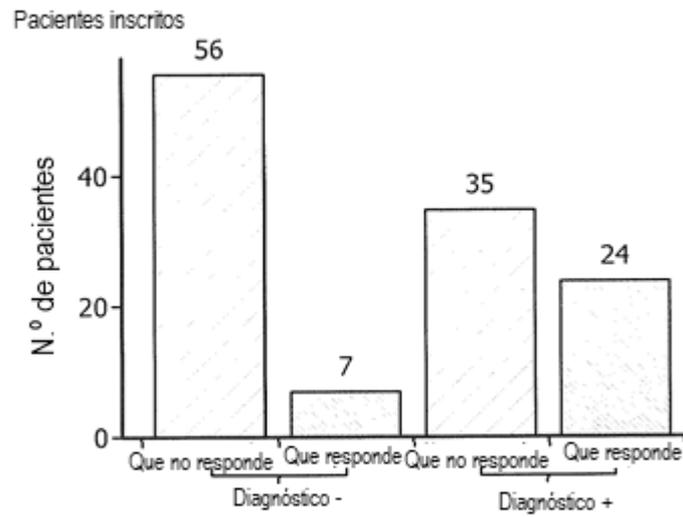


FIG. 14B

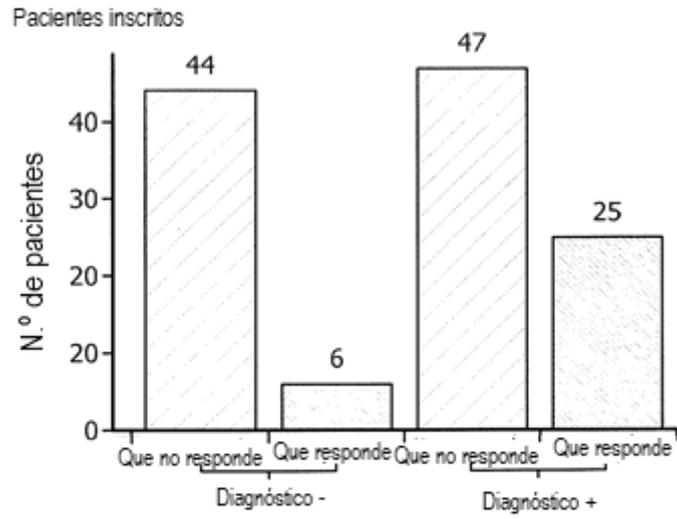


FIG. 14C

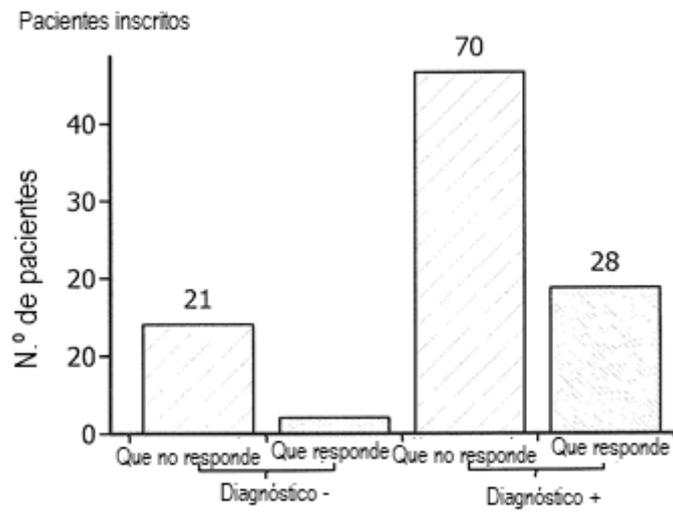


FIG. 14D

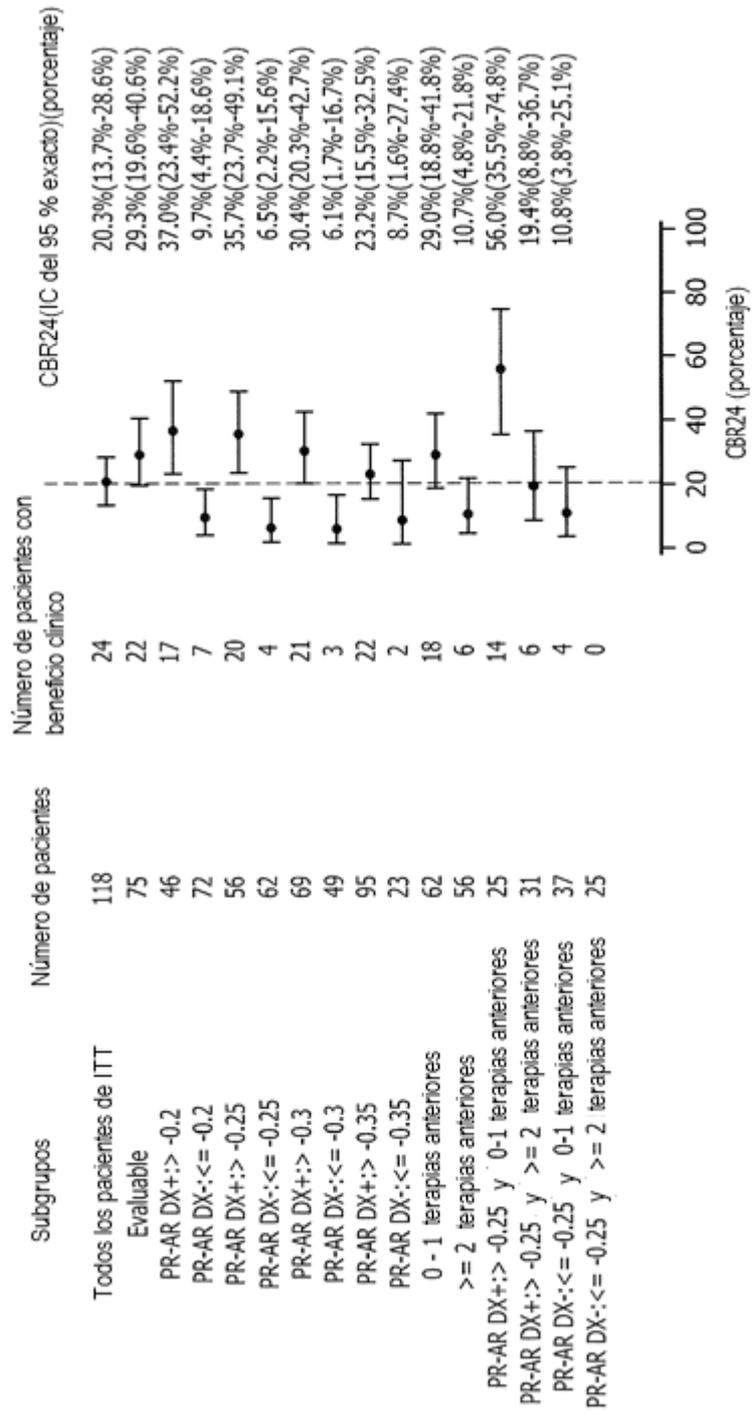


FIG. 15

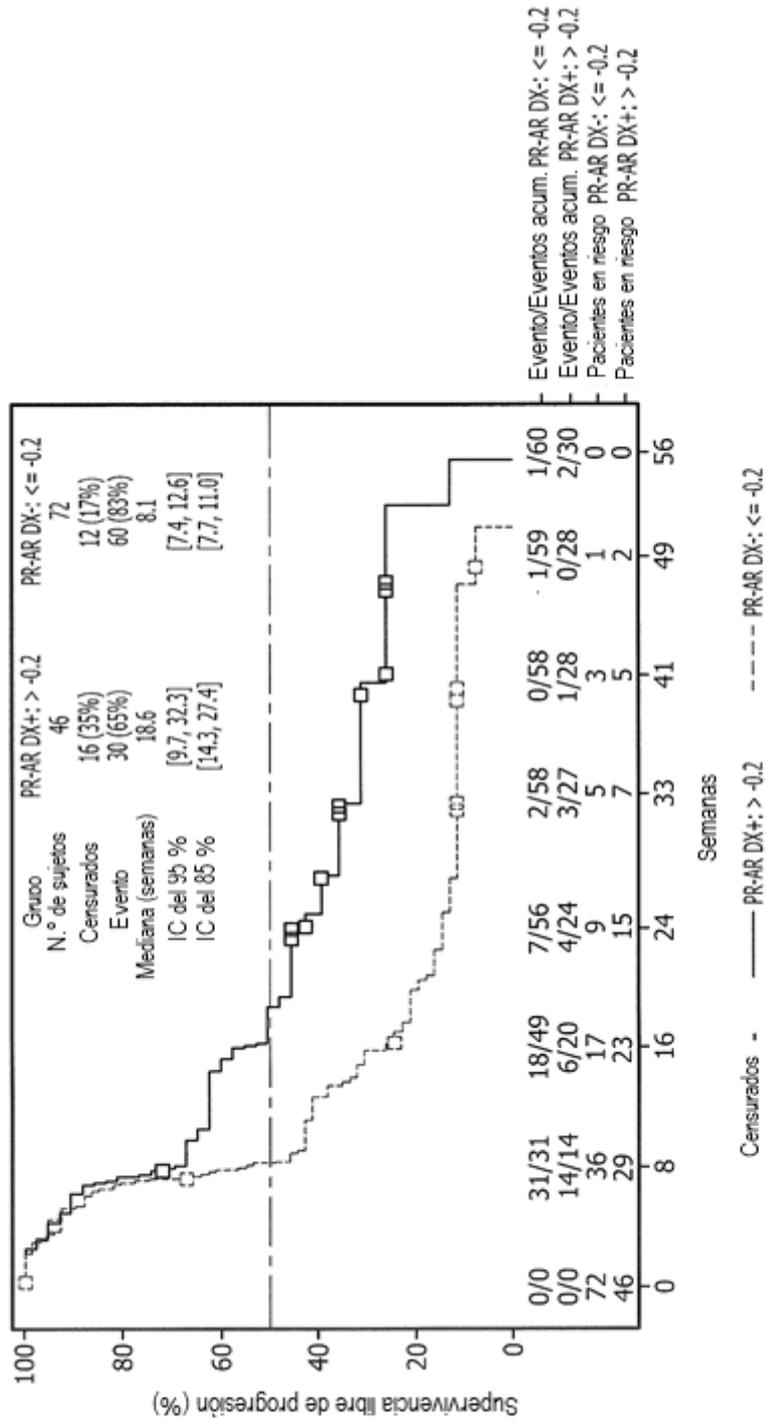


FIG. 16

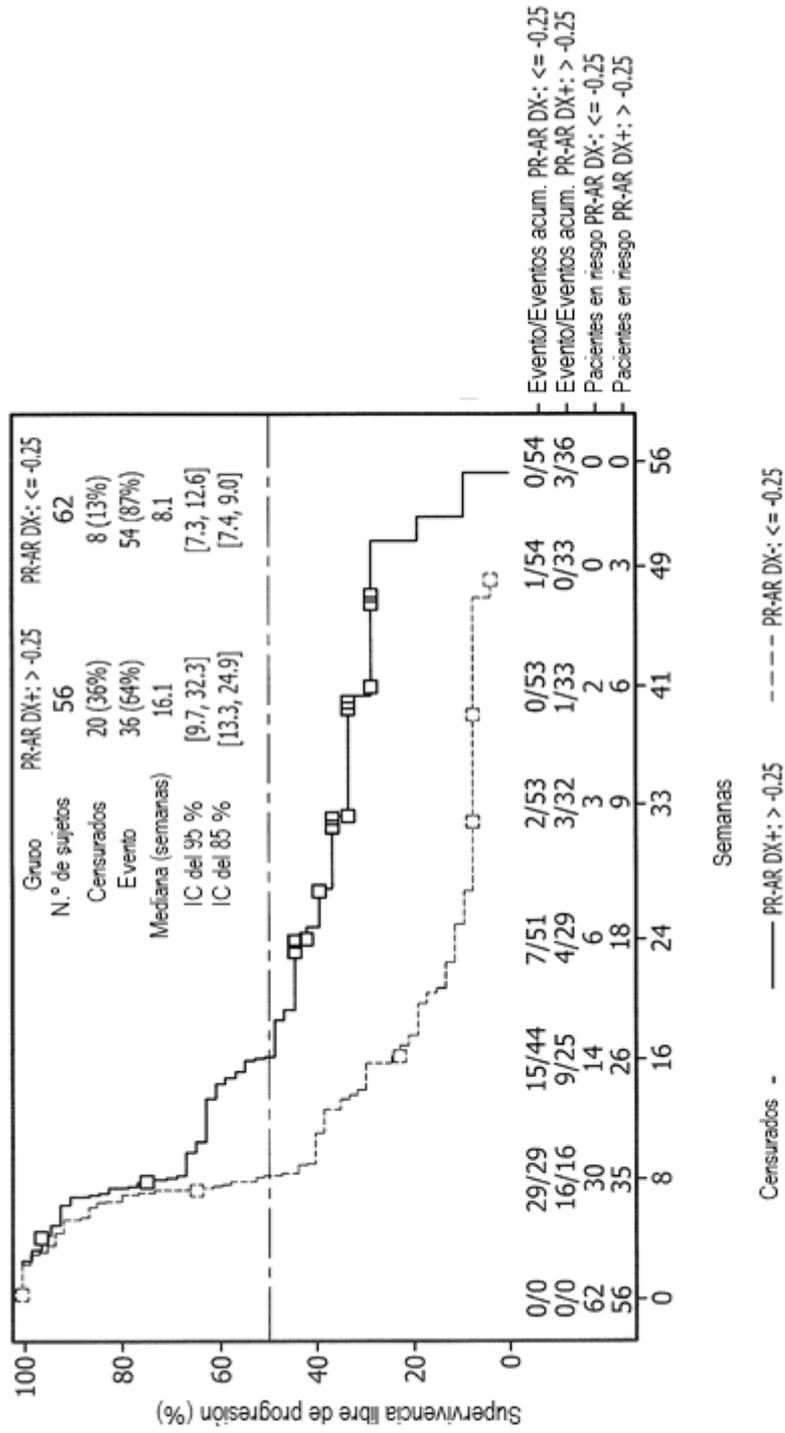


FIG. 17

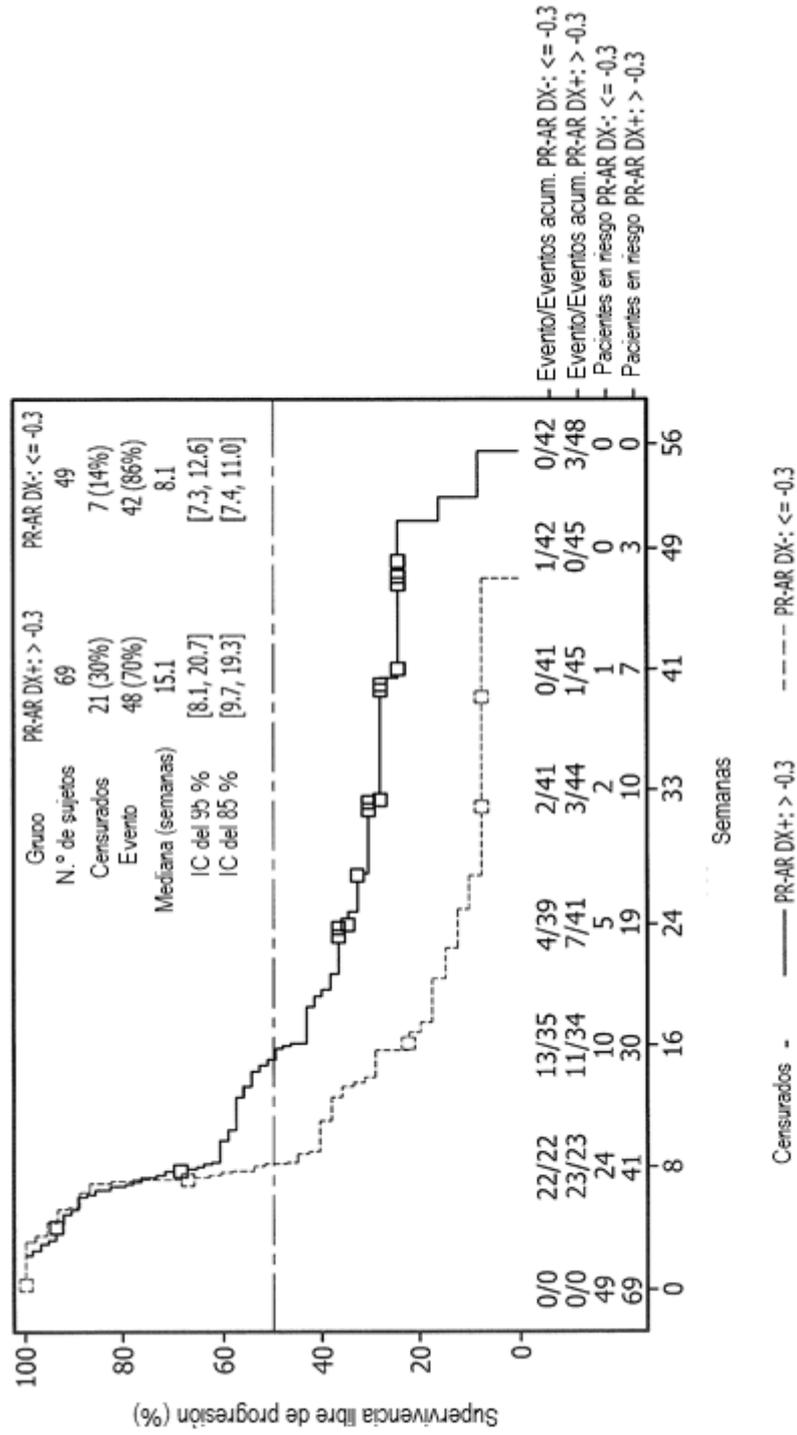


FIG. 18

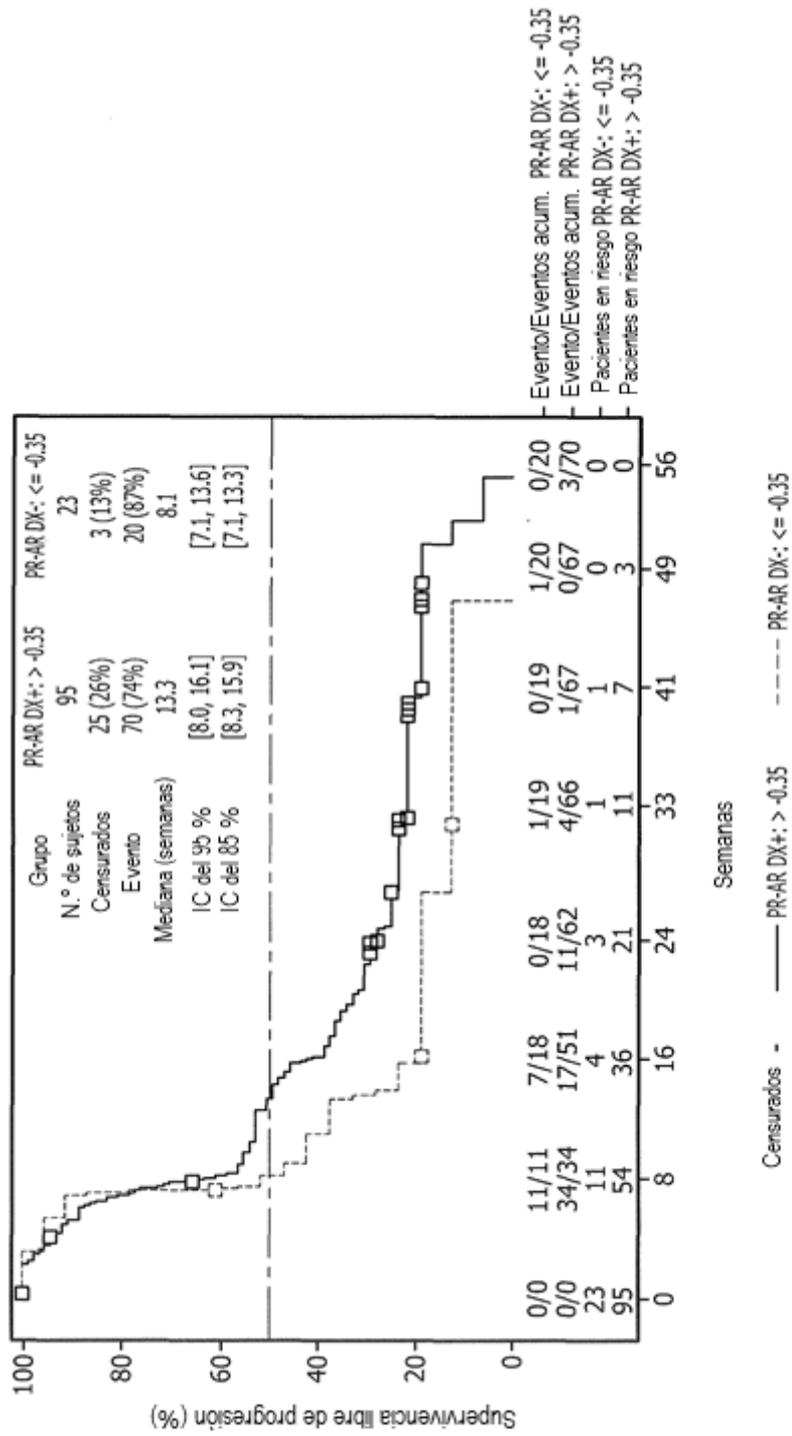


FIG. 19

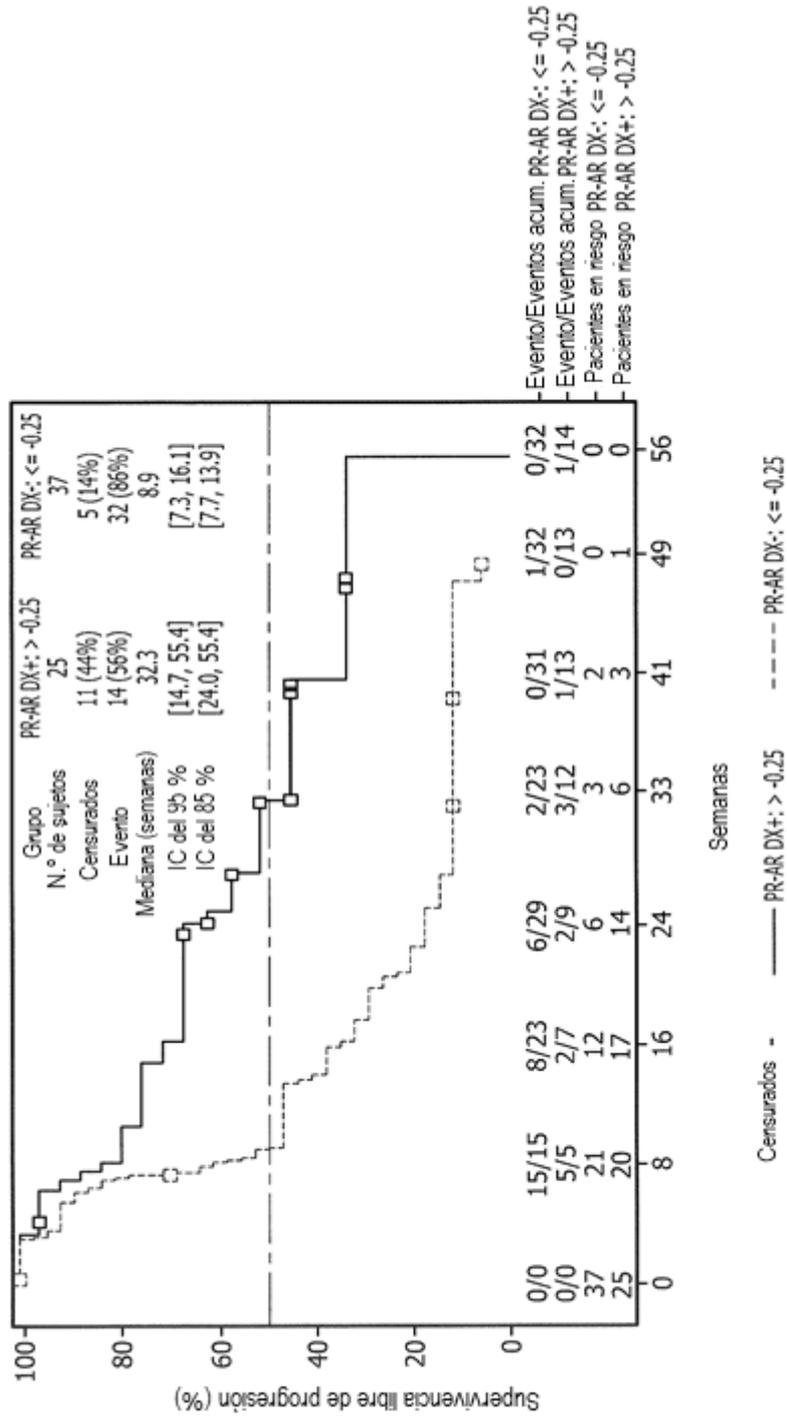


FIG. 20

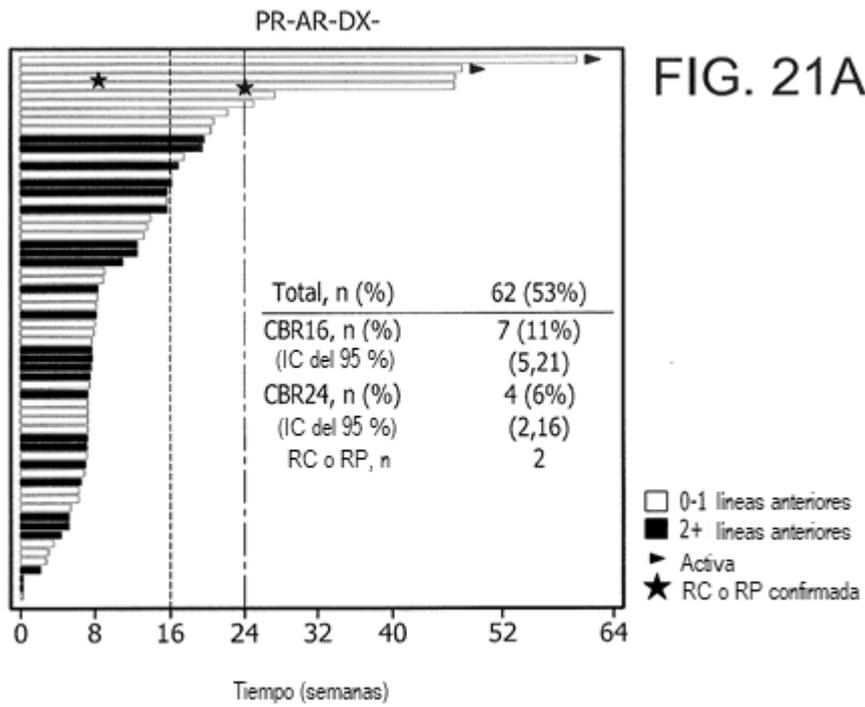


FIG. 21A

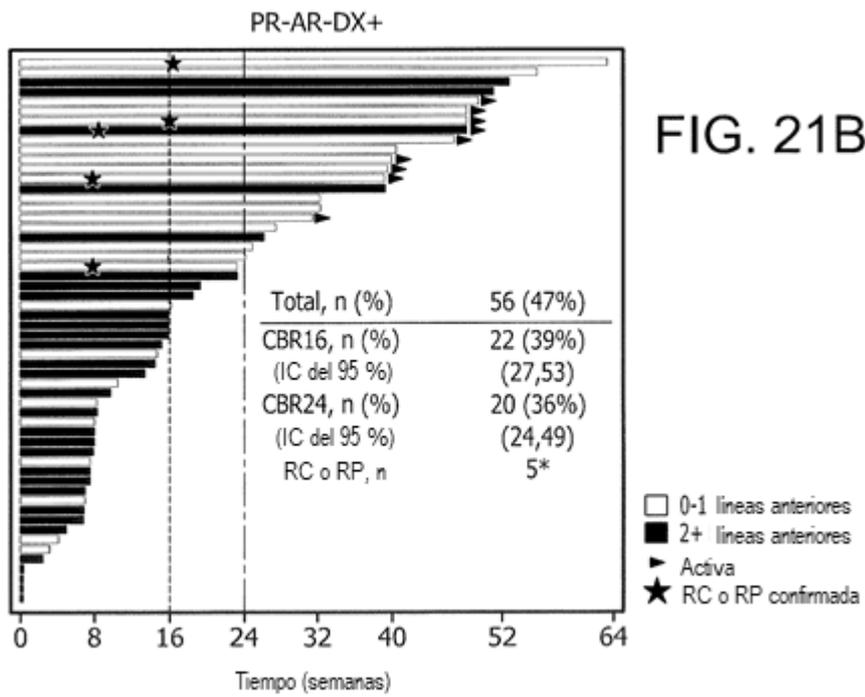


FIG. 21B

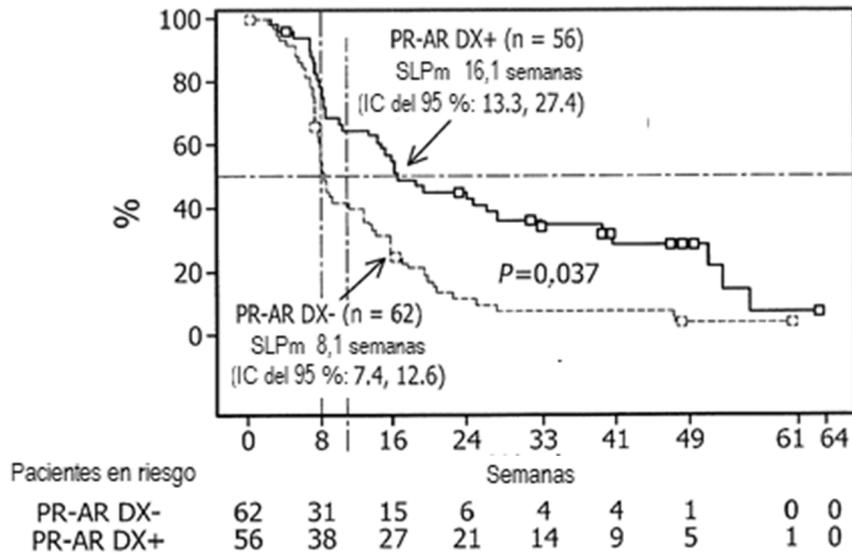


FIG. 22A

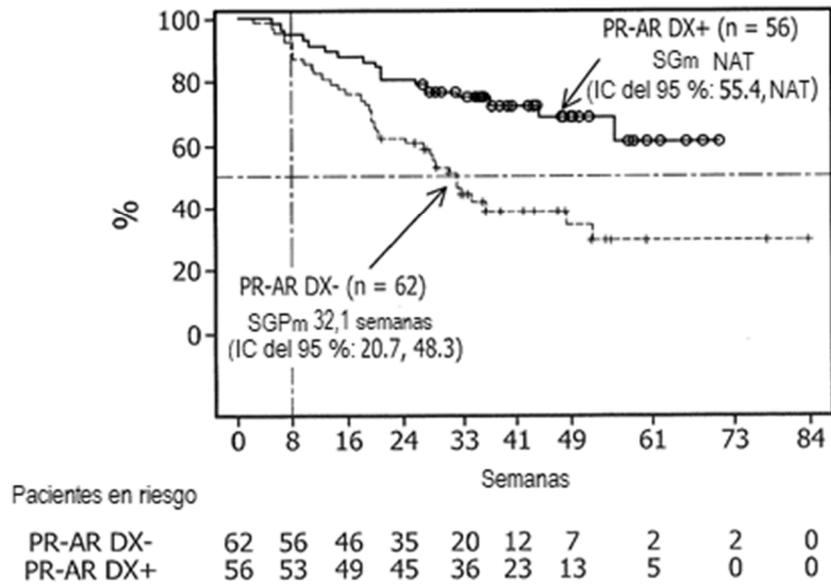


FIG. 22B

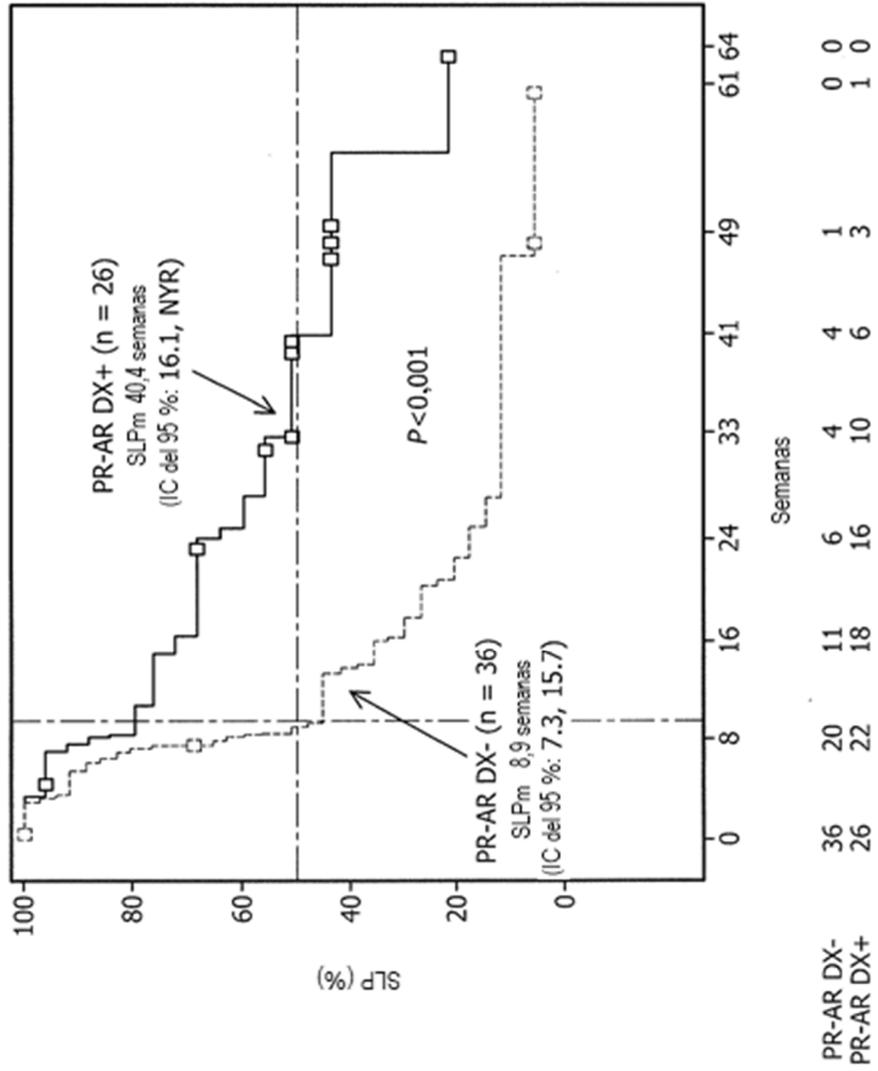
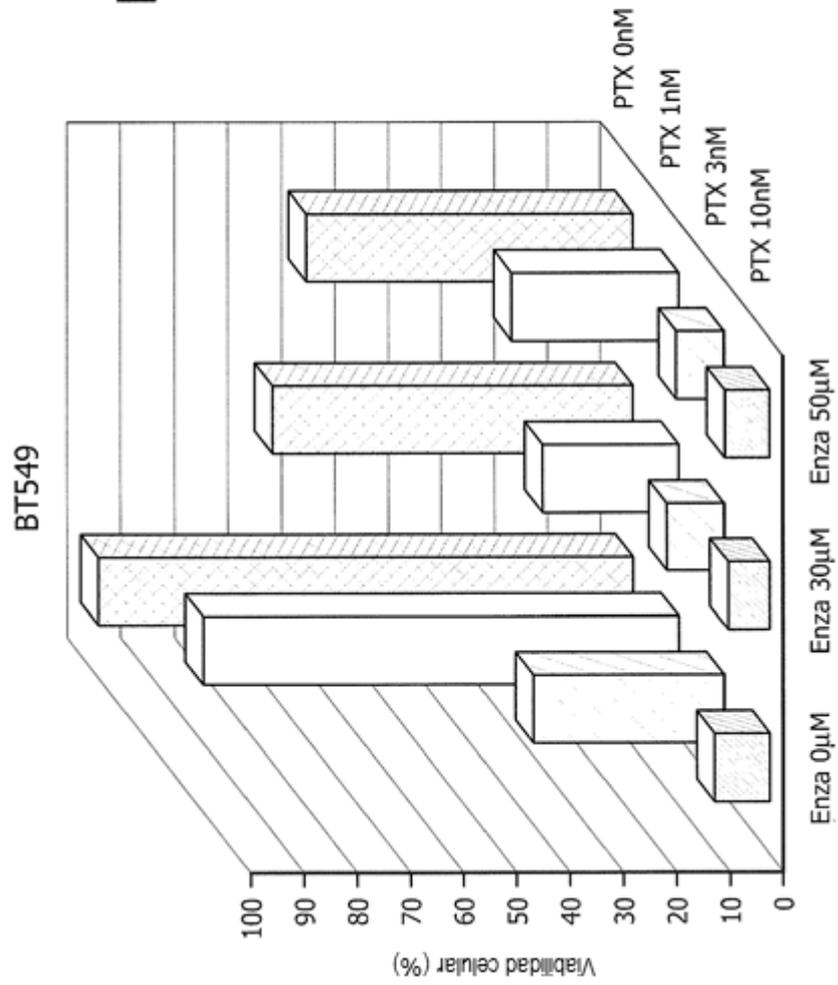


FIG. 23

FIG. 24A



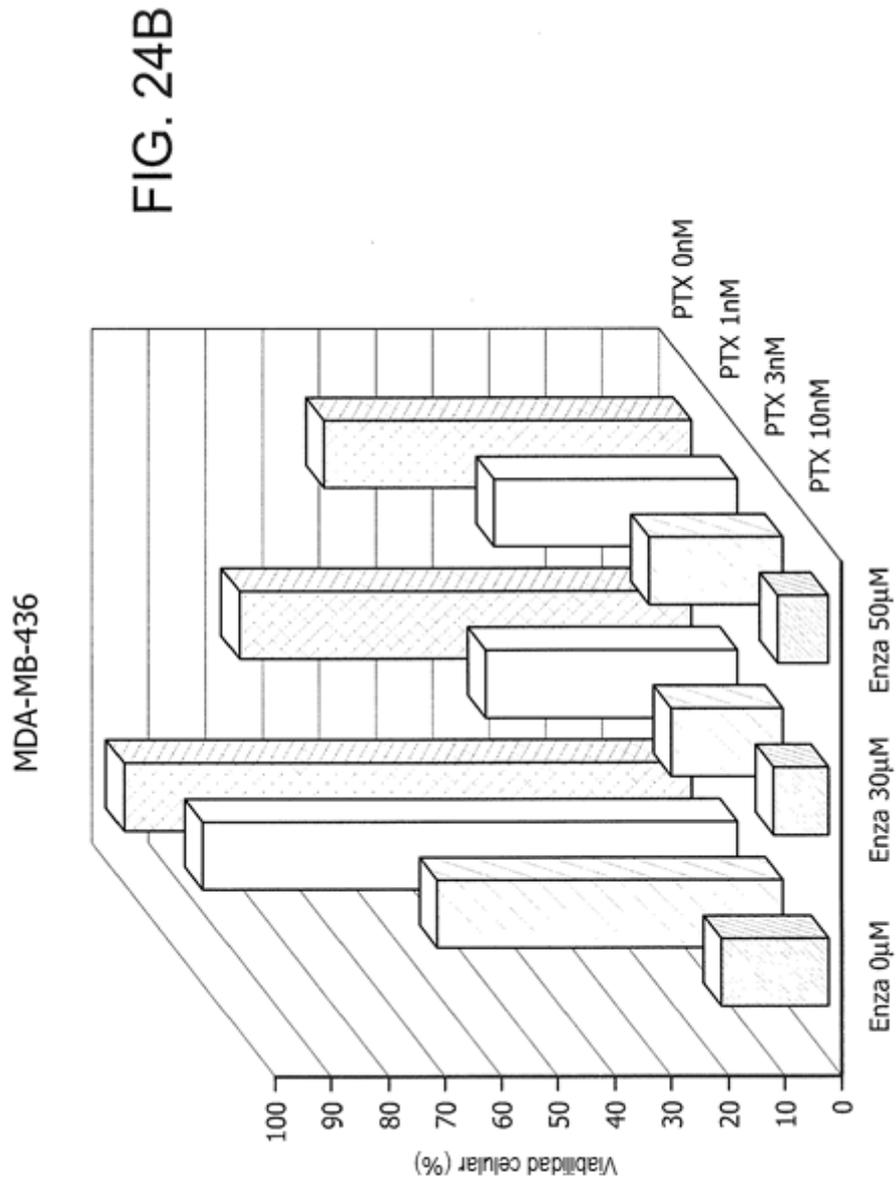
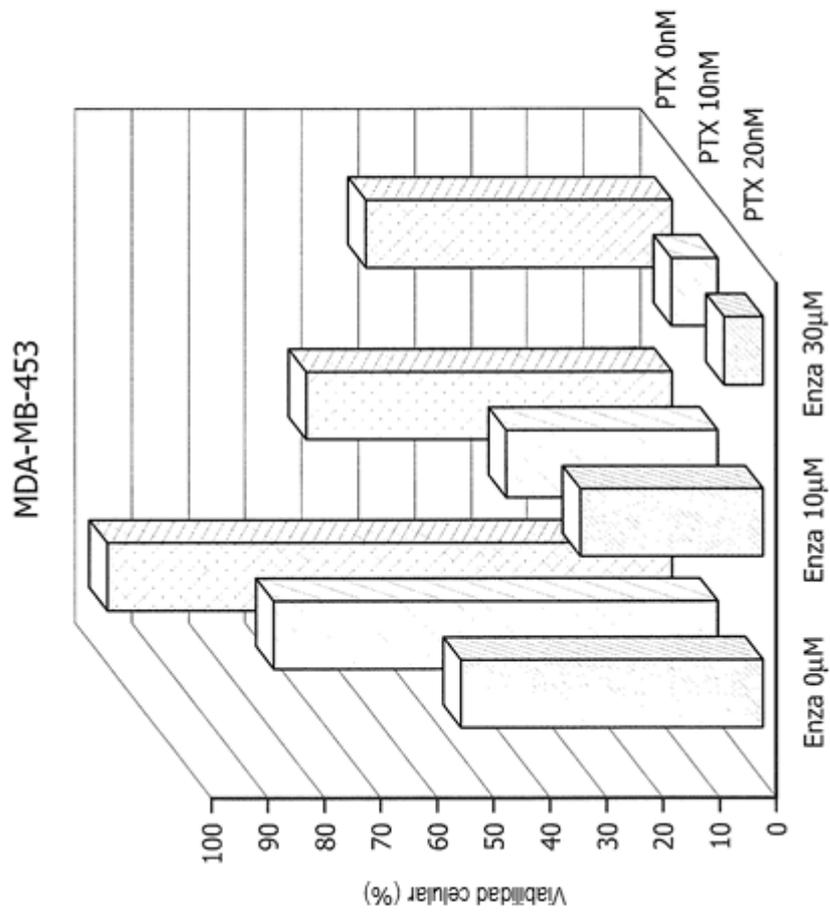


FIG. 24C



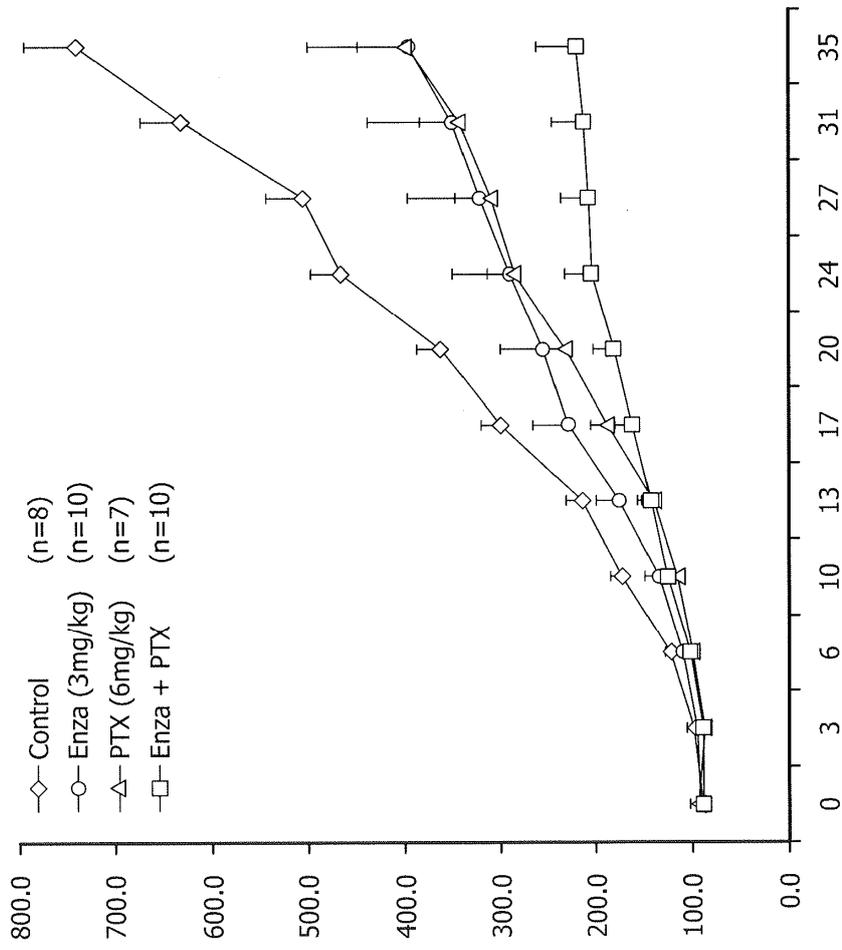


FIG. 25A

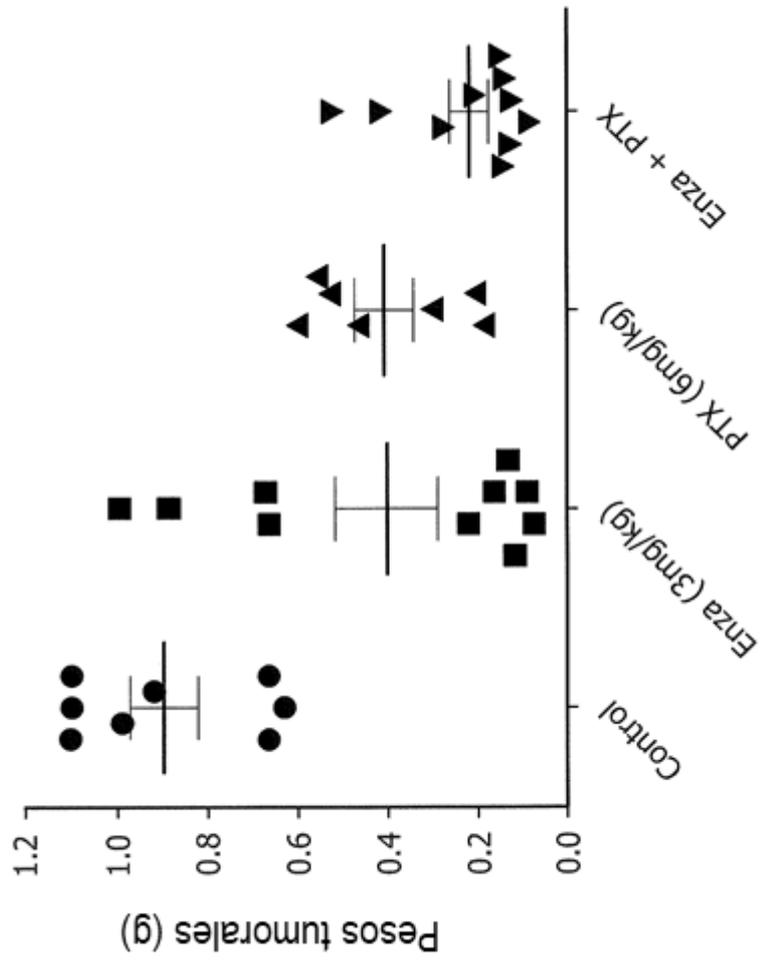


FIG. 25B