REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 24102

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024102 00000000 Folios: 261
Fecha (AMD): 2000-04-03 17:19:05
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social: CORIXA CORPORATION

Nº de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Departamento o Estado: WASHINGTON

Ciudad: SEATTLE

Dirección: 1124 Columbia Street, Suite 200 Seattle, Washington 98104 USA

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 numero 93-43 oficina 404, Santafe de Bogotá, S.A.

DATOS DEL INVENTOR Son (4) Inventores

(72) Nombre del Inventor (es)	Nacionalidad
1) Steven G. Reed	Estadoudinense
2) Michael J. Lodes	Estadoudinense
3) Raodoh Mohamath	Estadoudinense
4) Heather Secrist	Estadoudinense

Dirección y Domicilio:

1) 2843 . 122nd Place NE Bellevue, WA 98005 USA
2) **9223 . 36th Avenue SW, Seattle, WA 98126 USA**
3) 4205 South Morgan, Seattle, WA 98118 USA
4) 3844 - 35th Avenue W, Seattle, Washington 98199 USA

Identificación:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **COMPUESTOS PARA LA TERAPIA Y EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS.**

PRIORIDAD REIVINDICADA Sí ☒ No ☐

(33)	(32)	(31)
ESTADOS UNIDOS	ABRIL 2, 1999	Nº Solicitud 09/285,323
ESTADOS UNIDOS	AGOSTO 9, 1999	09/370,838
ESTADOS UNIDOS	DICIEMBRE 30, 1999	09/476,235
ESTADOS UNIDOS	MARZO 3, 2000	09/518,809

Fuente Normativa: Convenio de París Art.4º

CLASIFICACION INTERNACIONAL C07K 14/82 // C07H 21/00 // C12N 5/10 // C07K 19/00 // A61K 45/05 // C12Q 1/68

SOLPA317 **SRR**

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024102 00000000 Folios: 261
Fecha (AMD): 2000-04-03 17:19:05
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 19,589
FECHA : MARZO 23 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	959735	2,402,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

COMPUESTOS PARA LA TERAPIA Y EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

Se describen composiciones y métodos para la terapia y el diagnóstico de cáncer, tal como cáncer de pulmón. Las composiciones pueden comprender una o varias proteínas tumorales de pulmón, porciones inmunogénicas de las mismas o polinucleótidos que codifican dichas porciones. Como alternativa, la composición terapéutica puede comprender una célula que presenta antígenos que exprese una proteína tumoral de pulmón o una célula T específica de las células que expresan dicha proteína. Dichas composiciones se pueden usar, por ejemplo, para la prevención y el tratamiento de enfermedades, tal como cáncer de pulmón. También e proveen métodos de diagnóstico basados en la detección de una proteína tumoral de pulmón, o del ARNm que codifica dicha proteína, en una muestra.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea PersonaJurídica	☒
Poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. Nº. 19[redacted]	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	☐
Traducciòn oficial	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarieta archivo propietario según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para resumen o para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA DEL APODERADO C.C. 41.654.882 TP Nº 20824 CSJ

RESUP317

COMPUESTOS PARA LA TERAPIA Y EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona en general con composiciones y métodos para el tratamiento de cáncer de pulmón. La invención se relaciona más específicamente con secuencias de nucleótidos que se expresan con preferencia en el tejido tumoral de pulmón, junto con los polipéptidos codificados por dichas secuencias de nucleótidos. Las secuencias de los nucleótidos y polipéptidos de la invención se pueden usar en vacunas y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de cáncer de pulmón.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer tanto en hombres como mujeres en EE.UU., con una estimación de 172.000 nuevos casos en 1994. La tasa de supervivencia sobre un período de cinco años entre todos los pacientes de cáncer de pulmón, sin tener en cuenta el estadío de la enfermedad en el momento del diagnóstico, solamente es del 13%. Esto se diferencia de la tasa de supervivencia sobre un período de cinco años del 46% entre los casos detectados cuando la enfermedad todavía está localizada. Sin embargo, solamente el 16% de los cánceres de pulmón se detecta antes de haberse diseminado la enfermedad.

La detección temprana es difícil porque a menudo los síntomas clínicos no se observan sino hasta que la enfermedad ha alcanzado un estadío avanzado. Actualmente, el diagnóstico es asistido por el uso de radiografías de tórax, el análisis del tipo de células contenido en el esputo y el examen con fibra óptica de las vías bronquiales. Los regímenes de tratamiento se determinan por el tipo y el estadío del cáncer, e incluyen cirugía, terapia con radiación y/o quimioterapia. A pesar de una importante investigación en terapias para combatir la enfermedad, el cáncer de pulmón continúa siendo difícil de tratar.

Por consiguiente, persiste la necesidad en el arte de vacunas, métodos de tratamiento y técnicas de diagnóstico mejorados para el tratamiento de cáncer de pulmón.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Brevemente, la presente invención provee compuestos y métodos para la terapia y el diagnóstico de cáncer, tal como cáncer de pulmón. En un aspecto, la presente invención provee polipéptidos que comprenden por lo menos una porción de una proteína tumoral de pulmón, o una variante de la misma. Ciertas porciones y otras variantes son inmunogénicas, de manera tal que la capacidad de la variante para reaccionar con antisueros específicos de antígenos no disminuya substancialmente. En ciertas realizaciones, el polipéptido comprende una secuencia que es codificada por una secuencia de polinucleótidos seleccionada del grupo formado por: (a) las secuencias representadas por las SEQ ID Nº: 218-222, 224-226, 249, 250, 253, 256, 266, 276, 277, 282, 285, 293, 295, 298, 299, 301, 304, 306, 316, 321, 326, 333, 336, 337, 342, 353, 359, 361, 364, 369, 372, 373, 377, 379 y 386; (b) variantes de una de las secuencias representadas por las SEQ ID Nº: 218-222, 224-226, 249, 250, 253, 256, 266, 276, 277, 282, 285, 293, 295, 298, 299, 301, 304, 306, 316, 321, 326, 333, 336, 337, 342, 353, 359, 361, 364, 369, 372, 373, 377, 379 y 386; y (c) los complementos de una secuencia de (a) o (b).

La presente invención provee además polinucleótidos que codifican un polipéptido descripto anteriormente o una porción del mismo (tal como una porción que codifica por lo menos 15 residuos de aminoácidos contiguos de una proteína tumoral de pulmón), vectores de expresión que comprendan dichos polinucleótidos y células huésped transformadas o transfectadas con dichos vectores de expresión.

En otros aspectos, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un polipéptido o polinucleótido descripto anteriormente y un vehículo fisiológicamente aceptable.

En un aspecto relacionado de la presente invención, se proveen vacunas. Dichas vacunas comprenden un polipéptido o polinucleótido descripto anteriormente y una sustancia inmunoestimulante.

La presente invención provee además composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un anticuerpo o un fragmento capaz de unirse a un antígeno del mismo que se una específicamente a una proteína tumoral de pulmón; y (b) un vehículo fisiológicamente aceptable.

En otros aspectos, la presente invención próvee composiciones farmacéuticas que contienen: (a) una célula que presenta antígenos que exprese el polipéptido descripto anteriormente y (b) un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico. Las células que presentan antígenos incluyen células dendríticas, macrófagos, monocitos, fibroblastos y células B.

En aspectos relacionados, se proveen vacunas que comprenden: (a) una célula que presenta antígenos que exprese el polipéptido descripto anteriormente y (b) una sustancia inmunoestimulante.

La presente invención además provee, en otros aspectos, proteínas de fusión que comprenden por lo menos uno de los polipéptidos descriptos anteriormente, así como los polinucleótidos que codifican dichas proteínas de fusión.

En aspectos relacionados, se proveen composiciones farmacéuticas que comprenden una proteína de fusión, o un polinucleótido que codifica una proteína de fusión, en combinación con un vehículo fisiológicamente aceptable.

Además se proveen vacunas, en otros aspectos, que comprenden una proteína de fusión, o un polinucleótido que codifica una proteína de fusión, en combinación con una sustancia inmunoestimulante.

En otros aspectos, la presente invención provee métodos para inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en un paciente, que comprende la administración a un paciente de una composición farmacéutica o vacuna descriptas anteriormente.

La presente invención además provee, en otros aspectos, métodos para separar células tumorales de una muestra biológica, que comprende poner una muestra biológica en contacto con células T que reaccionen específicamente con una proteína tumoral de pulmón, donde el paso del contacto se lleva a cabo bajo condiciones y por el tiempo necesarios como para permitir la separación de células que expresan la proteína de la muestra.

En aspectos relacionados, se proveen métodos para inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una muestra biológica tratada como se describió anteriormente.

Además se proveen métodos, en otros aspectos, para estimular y/o expandir células T específicas para una proteína tumoral de pulmón, que comprende poner células T en contacto con uno o varios de los siguientes: (i) un polipéptido descripto anteriormente; (ii) un polinucleótido que codifica dicho polipéptido; y/o (iii) una célula que presenta antígenos que exprese dicho polipéptido; bajo las condiciones y por el tiempo necesarios como para permitir la estimulación y/o expansión de células T. También se proveen poblaciones aisladas de células T que comprendan las células T preparadas como se describió anteriormente.

En otros aspectos, la presente invención provee métodos para inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad efectiva de la población de células T descripta anteriormente.

La presente invención provee además métodos para inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en un paciente, que comprende los pasos de: (a) incubar células T $CD4^+$ y/o $CD8^+$ aisladas de un paciente con uno o varios de los siguientes: (i) un polipéptido que comprende por lo menos una porción inmunogénica de una proteína tumoral de pulmón; (ii) un polinucleótido que codifica dicho polipéptido; y (iii) una célula que presenta antígenos que exprese dicho polipéptido; y (b) administrar al paciente

una cantidad efectiva de las células T proliferadas, y de esa manera inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en el paciente. Las células proliferadas pueden, aunque no necesariamente, ser clonadas antes de la administración al paciente.

En otros aspectos, la presente invención provee métodos para determinar la presencia o ausencia de un tipo de cáncer en un paciente, que comprende: (a) poner una muestra biológica, obtenida de un paciente, en contacto con un agente de unión que se una al polipéptido descripto anteriormente; (b) detectar en la muestra la cantidad de polipéptido que se une al agente de unión; y (c) comparar la cantidad de polipéptido con un valor de corte predeterminado y a partir de allí la presencia o ausencia de un tipo de cáncer en el paciente. En realizaciones preferidas, el agente de unión es un anticuerpo, con mayor preferencia un anticuerpo monoclonal. El cáncer puede ser cáncer de pulmón.

La presente invención también provee, en otros aspectos, métodos para monitorear el avance de un tipo de cáncer en un paciente. Dichos métodos comprenden los pasos de: (a) poner una muestra biológica obtenida de un paciente en un primer tiempo en contacto con un agente de unión que se una al polipéptido descripto anteriormente; (b) detectar en la muestra la cantidad de polipéptido que se une al agente de unión; (c) repetir los pasos (a) y (b) usando una muestra biológica obtenida del paciente en un segundo tiempo; y (d) comparar la cantidad de polipéptido detectado en el paso (c) con la cantidad detectada en el paso (b) y de esa manera monitorear el avance del cáncer en el paciente.

La presente invención provee además, en otros aspectos, métodos para determinar la presencia o ausencia de un tipo de cáncer en un paciente, que comprende los pasos de: (a) poner una muestra biológica, obtenida de un paciente, en contacto con un oligonucleótido que se hibridice con un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón; (b) detectar en la muestra el nivel del polinucleótido, preferentemente ARNm, que se hibridiza con el oligonucleótido; y (c) comparar el nivel

de polinucleótido que se hibridice con el oligonucleótido con un valor de corte predeterminado, y a partir de allí determinar la presencia o ausencia de un tipo de cáncer en el paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad de ARNm se detecta por medio de una reacción en cadena de la polimerasa usando, por ejemplo, por lo menos un cebador oligonucleotídico que se hibridice con un polinucleótido que codifica el polipéptido descripto anteriormente, o un complemento de dicho polinucleótido. En otras realizaciones, la cantidad de ARNm se detecta usando una técnica de hibridización, con el uso de una sonda oligonucleotídica que se hibridice con un polinucleótido que codifica el polipéptido descripto anteriormente, o un complemento de dicho polinucleótido.

En aspectos relacionados, se proveen métodos para monitorear el avance de un tipo de cáncer en un paciente, que comprende los pasos de: (a) poner una muestra biológica, obtenida de un paciente, en contacto con un oligonucleótido que se hibridice con un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón; (b) detectar en la muestra la cantidad de polinucleótido que se hibridice con el oligonucleótido; (c) repetir los pasos (a) y (b) usando una muestra biológica obtenida del paciente en un tiempo posterior; y (d) comparar la cantidad de polinucleótido detectada en el paso (c) con la cantidad detectada en el paso (b) y a partir de allí monitorear el avance del cáncer en el paciente.

En otros aspectos, la presente invención provee anticuerpos, tal como anticuerpos monoclonales, que se unen a un polipéptido descripto anteriormente, así como kits [juegos] de diagnóstico que comprendan dichos anticuerpos. También se proveen kits de diagnóstico que comprenden una o varias sondas o cebadores oligonucleotídicos descriptos anteriormente.

Estos y otros aspectos de la presente invención serán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada y las figuras adjuntas. Todas las referencias citadas en la presente invención se incorporan por completo a modo de referencia,

como si se hubiera incorporado cada una de ellas individualmente.

IDENTIFICADORES DE SECUENCIAS

La SEQ ID NRO: 1 es la secuencia determinada de ADNc para L363C1.cons

La SEQ ID NRO: 2 es la secuencia determinada de ADNc para L263C2.cons

La SEQ ID NRO: 3 es la secuencia determinada de ADNc para L263C2c

La SEQ ID NRO: 4 es la secuencia determinada de ADNc para L263C1.cons

La SEQ ID NRO: 5 es la secuencia determinada de ADNc para L263C1b

La SEQ ID NRO: 6 es la secuencia determinada de ADNc para L164C2.cons

La SEQ ID NRO: 7 es la secuencia determinada de ADNc para L164C1.cons

La SEQ ID NRO: 8 es la secuencia determinada de ADNc para L366C1a

La SEQ ID NRO: 9 es la secuencia determinada de ADNc para L260C1.cons

La SEQ ID NRO: 10 es la secuencia determinada de ADNc para L163C1c

La SEQ ID NRO: 11 es la secuencia determinada de ADNc para L163C1b

La SEQ ID NRO: 12 es la secuencia determinada de ADNc para L255C1.cons

La SEQ ID NRO: 13 es la secuencia determinada de ADNc para L255C1b

La SEQ ID NRO: 14 es la secuencia determinada de ADNc para L355C1.cons

La SEQ ID NRO: 15 es la secuencia determinada de ADNc para L366C1.cons

La SEQ ID NRO: 16 es la secuencia determinada de ADNc para L163C1a

La SEQ ID NRO: 17 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-1

La SEQ ID NRO: 18 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-2

La SEQ ID NRO: 19 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-3

La SEQ ID NRO: 20 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-4

La SEQ ID NRO: 21 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-5

La SEQ ID NRO: 22 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-6

La SEQ ID NRO: 23 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-7

La SEQ ID NRO: 24 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-8

La SEQ ID NRO: 25 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-9

La SEQ ID NRO: 26 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-10

La SEQ ID NRO: 27 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-11

La SEQ ID NRO: 28 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-12

La SEQ ID NRO: 29 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-13

La SEQ ID NRO: 30 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-14

La SEQ ID NRO: 31 es la secuencia determinada de ADNc para LT86-15

La SEQ ID NRO: 32 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-1

La SEQ ID NRO: 33 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-2

La SEQ ID NRO: 34 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-3

La SEQ ID NRO: 35 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-4

La SEQ ID NRO: 36 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-5

La SEQ ID NRO: 37 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-6

La SEQ ID NRO: 38 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-7

La SEQ ID NRO: 39 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-8

La SEQ ID NRO: 40 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-9

La SEQ ID NRO: 41 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-10

La SEQ ID NRO: 42 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-11

La SEQ ID NRO: 43 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-12

La SEQ ID NRO: 44 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-13

La SEQ ID NRO: 45 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-14

La SEQ ID NRO: 46 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-15

La SEQ ID NRO: 47 es un cebador $(dT)_{12}AG$

La SEQ ID NRO: 48 es un cebador

La SEQ ID NRO: 49 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-3

La SEQ ID NRO: 50 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-12

La SEQ ID NRO: 51 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-16

La SEQ ID NRO: 52 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-25

La SEQ ID NRO: 53 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-36

La SEQ ID NRO: 54 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-40

La SEQ ID NRO: 55 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-46

La SEQ ID NRO: 56 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-3

La SEQ ID NRO: 57 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-12

La SEQ ID NRO: 58 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-16

La SEQ ID NRO: 59 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-25

La SEQ ID NRO: 60 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-36

La SEQ ID NRO: 61 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-40

La SEQ ID NRO: 62 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-46

La SEQ ID NRO: 63 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-30

La SEQ ID NRO: 64 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-41

La SEQ ID NRO: 65 es la secuencia de aminoácidos predicha a partir del extremo 5' de LT86-9

La SEQ ID NRO: 66 es la secuencia extendida predicha de ADNc para LT86-4

La SEQ ID NRO: 67 es la secuencia de aminoácidos extendida predicha para LT86-4

La SEQ ID NRO: 68 es la secuencia determinada de ADNc 5' para LT86-20

La SEQ ID NRO: 69 es la secuencia determinada de ADNc 3' para LT86-21

La SEQ ID NRO: 70 es la secuencia determinada de ADNc 5' para LT86-22

La SEQ ID NRO: 71 es la secuencia determinada de ADNc 5' para LT86-26

La SEQ ID NRO: 72 es la secuencia determinada de ADNc 5' para LT86-27

La SEQ ID NRO: 73 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-20

La SEQ ID NRO: 74 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-21

La SEQ ID NRO: 75 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-22

La SEQ ID NRO: 76 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-26

La SEQ ID NRO: 77 es la secuencia de aminoácidos predicha para LT86-27

La SEQ ID NRO: 78 es la secuencia extendida predicha de ADNc para L86S-12

La SEQ ID NRO: 79 es la secuencia extendida predicha de ADNc para L86S-36

La SEQ ID NRO: 80 es la secuencia extendida predicha de ADNc para L86S-46

La SEQ ID NRO: 81 es la secuencia de aminoácidos extendida predicha para L86S-12

La SEQ ID NRO: 82 es la secuencia de aminoácidos extendida predicha para L86S-36

La SEQ ID NRO: 83 es la secuencia de aminoácidos extendida predicha para L86S-46

La SEQ ID NRO: 84 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-6

La SEQ ID NRO: 85 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-11

La SEQ ID NRO: 86 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-14

La SEQ ID NRO: 87 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-29

La SEQ ID NRO: 88 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-34

La SEQ ID NRO: 89 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-39

La SEQ ID NRO: 90 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-47

La SEQ ID NRO: 91 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-49

La SEQ ID NRO: 92 es la secuencia determinada de ADNc 5' para L86S-51

La SEQ ID NRO: 93 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-6

La SEQ ID NRO: 94 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-11

La SEQ ID NRO: 95 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-14

La SEQ ID NRO: 96 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-29

La SEQ ID NRO: 97 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-34

La SEQ ID NRO: 98 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-39

La SEQ ID NRO: 99 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-47

La SEQ ID NRO: 100 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-49

La SEQ ID NRO: 101 es la secuencia de aminoácidos predicha para L86S-51

La SEQ ID NRO: 102 es la secuencia determinada de DNA para SLT-T1

La SEQ ID NRO: 103 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SLT-T2

La SEQ ID NRO: 104 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SLT-T3

La SEQ ID NRO: 105 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SLT-T5

La SEQ ID NRO: 106 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SLT-T7

La SEQ ID NRO: 107 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SLT-T9

La SEQ ID NRO: 108 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SLT-T10

La SEQ ID NRO: 109 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SLT-T11

La SEQ ID NRO: 110 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SLT-T12

La SEQ ID NRO: 111 es la secuencia de aminoácidos predicha para SLT-T1

La SEQ ID NRO: 112 es la secuencia de aminoácidos predicha para SLT-T2

La SEQ ID NRO: 113 es la secuencia de aminoácidos predicha para SLT-T3

La SEQ ID NRO: 114 es la secuencia de aminoácidos predicha para SLT-T10

La SEQ ID NRO: 115 es la secuencia de aminoácidos predicha para SLT-T12

La SEQ ID NRO: 116 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SALT-T3

La SEQ ID NRO: 117 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SALT-T4

La SEQ ID NRO: 118 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SALT-T7

La SEQ ID NRO: 119 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SALT-T8

La SEQ ID NRO: 120 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SALT-T9

La SEQ ID NRO: 121 es la secuencia de aminoácidos predicha para SALT-T3

La SEQ ID NRO: 122 es la secuencia de aminoácidos predicha para SALT-T4

La SEQ ID NRO: 123 es la secuencia de aminoácidos predicha para SALT-T7

La SEQ ID NRO: 124 es la secuencia de aminoácidos predicha para SALT-T8

La SEQ ID NRO: 125 es la secuencia de aminoácidos predicha para SALT-T9

La SEQ ID NRO: 126 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-1

La SEQ ID NRO: 127 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-2

La SEQ ID NRO: 128 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-7

La SEQ ID NRO: 129 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-13

La SEQ ID NRO: 130 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-27

La SEQ ID NRO: 131 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-28

La SEQ ID NRO: 132 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-30

La SEQ ID NRO: 133 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-40

La SEQ ID NRO: 134 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-69

La SEQ ID NRO: 135 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-71

La SEQ ID NRO: 136 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-73

La SEQ ID NRO: 137 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-79

La SEQ ID NRO: 138 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-03

La SEQ ID NRO: 139 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-09

La SEQ ID NRO: 140 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-011

La SEQ ID NRO: 141 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-041

La SEQ ID NRO: 142 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-62

La SEQ ID NRO: 143 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-6

La SEQ ID NRO: 144 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-37

La SEQ ID NRO: 145 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-74

La SEQ ID NRO: 146 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-010

La SEQ ID NRO: 147 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-012

La SEQ ID NRO: 148 es la secuencia determinada de ADNc para PSLT-037

La SEQ ID NRO: 149 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-3

La SEQ ID NRO: 150 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-24

La SEQ ID NRO: 151 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-25

La SEQ ID NRO: 152 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-33

La SEQ ID NRO: 153 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-50

La SEQ ID NRO: 154 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-57

La SEQ ID NRO: 155 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-66

La SEQ ID NRO: 156 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-82

La SEQ ID NRO: 157 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-99

La SEQ ID NRO: 158 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-104

La SEQ ID NRO: 159 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-109

La SEQ ID NRO: 160 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-5

La SEQ ID NRO: 161 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-8

La SEQ ID NRO: 162 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-12

La SEQ ID NRO: 163 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-14

La SEQ ID NRO: 164 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-16

La SEQ ID NRO: 165 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-23

La SEQ ID NRO: 166 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-26

La SEQ ID NRO: 167 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-29

La SEQ ID NRO: 168 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-32

La SEQ ID NRO: 169 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-39

La SEQ ID NRO: 170 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-42

La SEQ ID NRO: 171 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-43

La SEQ ID NRO: 172 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-44

La SEQ ID NRO: 173 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-48

La SEQ ID NRO: 174 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-68

La SEQ ID NRO: 175 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-72

La SEQ ID NRO: 176 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-77

La SEQ ID NRO: 177 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-86

La SEQ ID NRO: 178 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-88

La SEQ ID NRO: 179 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-93

La SEQ ID NRO: 180 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-100

La SEQ ID NRO: 181 es la secuencia determinada de ADNc 5' para SAL-105

La SEQ ID NRO: 182 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-3

La SEQ ID NRO: 183 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-24

La SEQ ID NRO: 184 es una primera secuencia de aminoácidos predicha para SAL-25

La SEQ ID NRO: 185 es una segunda secuencia de aminoácidos predicha para SAL-25

La SEQ ID NRO: 186 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-33

17

La SEQ ID NRO: 187 es una primera secuencia de aminoácidos predicha para SAL-50

La SEQ ID NRO: 188 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-57

La SEQ ID NRO: 189 es una primera secuencia de aminoácidos predicha para SAL-66

La SEQ ID NRO: 190 es una segunda secuencia de aminoácidos predicha para SAL-66

La SEQ ID NRO: 191 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-82

La SEQ ID NRO: 192 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-99

La SEQ ID NRO: 193 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-104

La SEQ ID NRO: 194 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-5

La SEQ ID NRO: 195 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-8

La SEQ ID NRO: 196 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-12

La SEQ ID NRO: 197 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-14

La SEQ ID NRO: 198 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-16

La SEQ ID NRO: 199 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-23

La SEQ ID NRO: 200 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-26

La SEQ ID NRO: 201 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-29

La SEQ ID NRO: 202 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-32

La SEQ ID NRO: 203 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-39

La SEQ ID NRO: 204 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-42

La SEQ ID NRO: 205 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-43

La SEQ ID NRO: 206 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-44

La SEQ ID NRO: 207 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-48

La SEQ ID NRO: 208 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-68

La SEQ ID NRO: 209 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-72

La SEQ ID NRO: 210 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-77

La SEQ ID NRO: 211 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-86

La SEQ ID NRO: 212 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-88

La SEQ ID NRO: 213 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-93

La SEQ ID NRO: 214 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-100

La SEQ ID NRO: 215 es la secuencia de aminoácidos predicha para SAL-105

La SEQ ID NRO: 216 es una segunda secuencia de aminoácidos predicha para SAL-50

La SEQ ID NRO: 217 es la secuencia determinada de ADNc para SSLT-4

La SEQ ID NRO: 218 es la secuencia determinada de ADNc para SSLT-9

La SEQ ID NRO: 219 es la secuencia determinada de ADNc para SSLT-10

La SEQ ID NRO: 220 es la secuencia determinada de ADNc para SSLT-12

La SEQ ID NRO: 221 es la secuencia determinada de ADNc para SSLT-19

La SEQ ID NRO: 222 es la secuencia determinada de ADNc para SSLT-31

La SEQ ID NRO: 223 es la secuencia determinada de ADNc para SSLT-38

La SEQ ID NRO: 224 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-2

La SEQ ID NRO: 225 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-3

La SEQ ID NRO: 226 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-22

La SEQ ID NRO: 227 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-24

La SEQ ID NRO: 228 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-37

La SEQ ID NRO: 229 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-39

La SEQ ID NRO: 230 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-40

La SEQ ID NRO: 231 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-41

La SEQ ID NRO: 232 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-49

La SEQ ID NRO: 233 es la secuencia determinada de ADNc 3' para LT4690-55

La SEQ ID NRO: 234 es la secuencia determinada de ADNc 5' para LT4690-55

La SEQ ID NRO: 235 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-59

La SEQ ID NRO: 236 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-63

La SEQ ID NRO: 237 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-71

La SEQ ID NRO: 238 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-3

La SEQ ID NRO: 239 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-6

La SEQ ID NRO: 240 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-22

La SEQ ID NRO: 241 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-25

La SEQ ID NRO: 242 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-26

La SEQ ID NRO: 243 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-31

La SEQ ID NRO: 244 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-36

La SEQ ID NRO: 245 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-42

La SEQ ID NRO: 246 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-44

La SEQ ID NRO: 247 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-54

La SEQ ID NRO: 248 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-55

La SEQ ID NRO: 249 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-57

La SEQ ID NRO: 250 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-58

La SEQ ID NRO: 251 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-59

La SEQ ID NRO: 252 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-62

La SEQ ID NRO: 253 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-63

La SEQ ID NRO: 254 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-65

La SEQ ID NRO: 255 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-66

La SEQ ID NRO: 256 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-70

La SEQ ID NRO: 257 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-73

La SEQ ID NRO: 258 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-74

La SEQ ID NRO: 259 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-76

La SEQ ID NRO: 260 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-77

La SEQ ID NRO: 261 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-78

La SEQ ID NRO: 262 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-80

La SEQ ID NRO: 263 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-85

La SEQ ID NRO: 264 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-87

La SEQ ID NRO: 265 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-89

La SEQ ID NRO: 266 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-94

La SEQ ID NRO: 267 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-95

La SEQ ID NRO: 268 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-98

La SEQ ID NRO: 269 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-100

La SEQ ID NRO: 270 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-103

La SEQ ID NRO: 271 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-105

La SEQ ID NRO: 272 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-107

La SEQ ID NRO: 273 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-108

La SEQ ID NRO: 274 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-109

La SEQ ID NRO: 275 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-118

La SEQ ID NRO: 276 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-120

La SEQ ID NRO: 277 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-121

La SEQ ID NRO: 278 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-122

La SEQ ID NRO: 279 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-124

La SEQ ID NRO: 280 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-126

La SEQ ID NRO: 281 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-127

La SEQ ID NRO: 282 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-128

La SEQ ID NRO: 283 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-129

La SEQ ID NRO: 284 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-133

La SEQ ID NRO: 285 es la secuencia determinada de ADNc para 2LT-137

La SEQ ID NRO: 286 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-71

La SEQ ID NRO: 287 es la secuencia determinada de ADNc para LT4690-82

La SEQ ID NRO: 288 es la secuencia determinada completa de ADNc para SSLT-74

La SEQ ID NRO: 289 es la secuencia determinada de ADNc para SSLT-78

La SEQ ID NRO: 290 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-8.

La SEQ ID NRO: 291 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-12.

La SEQ ID NRO: 292 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-336

La SEQ ID NRO: 293 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-344

La SEQ ID NRO: 294 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-345

La SEQ ID NRO: 295 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-346

La SEQ ID NRO: 296 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-348

La SEQ ID NRO: 297 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-350

La SEQ ID NRO: 298 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-352

La SEQ ID NRO: 299 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-354

La SEQ ID NRO: 300 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-355

La SEQ ID NRO: 301 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-356

La SEQ ID NRO: 302 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-357

La SEQ ID NRO: 303 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-501

La SEQ ID NRO: 304 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-503

La SEQ ID NRO: 305 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-513

La SEQ ID NRO: 306 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-516

La SEQ ID NRO: 307 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-518

La SEQ ID NRO: 308 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-519

La SEQ ID NRO: 309 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-522

La SEQ ID NRO: 310 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-523

La SEQ ID NRO: 311 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-525

La SEQ ID NRO: 312 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-527

La SEQ ID NRO: 313 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-529

La SEQ ID NRO: 314 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-530

La SEQ ID NRO: 315 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-531

La SEQ ID NRO: 316 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-532

La SEQ ID NRO: 317 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-533

La SEQ ID NRO: 318 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-536

La SEQ ID NRO: 319 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-538

La SEQ ID NRO: 320 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-539

La SEQ ID NRO: 321 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-541

La SEQ ID NRO: 322 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-542

La SEQ ID NRO: 323 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-546

La SEQ ID NRO: 324 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-549

La SEQ ID NRO: 325 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-551

La SEQ ID NRO: 326 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-552

La SEQ ID NRO: 327 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-554

La SEQ ID NRO: 328 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-558

La SEQ ID NRO: 329 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-559

La SEQ ID NRO: 330 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-561

La SEQ ID NRO: 331 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-562

La SEQ ID NRO: 332 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-564

La SEQ ID NRO: 333 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-565

La SEQ ID NRO: 334 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-566

La SEQ ID NRO: 335 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-567

La SEQ ID NRO: 336 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-568

La SEQ ID NRO: 337 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-570

La SEQ ID NRO: 338 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-572

La SEQ ID NRO: 339 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-575

La SEQ ID NRO: 340 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-576

La SEQ ID NRO: 341 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-577

La SEQ ID NRO: 342 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-578

La SEQ ID NRO: 343 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-582

La SEQ ID NRO: 344 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-583

La SEQ ID NRO: 345 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-586

La SEQ ID NRO: 346 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-588

La SEQ ID NRO: 347 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-590

La SEQ ID NRO: 348 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-591

La SEQ ID NRO: 349 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-592

La SEQ ID NRO: 350 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-593

La SEQ ID NRO: 351 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-594

La SEQ ID NRO: 352 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-595

La SEQ ID NRO: 353 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-596

La SEQ ID NRO: 354 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-598

La SEQ ID NRO: 355 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-599

La SEQ ID NRO: 356 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-602

La SEQ ID NRO: 357 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-604

La SEQ ID NRO: 358 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-605

La SEQ ID NRO: 359 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-606

La SEQ ID NRO: 360 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-607

La SEQ ID NRO: 361 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-608

La SEQ ID NRO: 362 es la secuencia determinada de ADNc para SCC1-610

La SEQ ID NRO: 363 es la secuencia determinada de ADNc para el clon DMS79T1

La SEQ ID NRO: 364 es la secuencia determinada de ADNc para el clon DMS79T2

La SEQ ID NRO: 365 es la secuencia determinada de ADNc para el clon DMS79T3

La SEQ ID NRO: 366 es la secuencia determinada de ADNc para el clon DMS79T5

La SEQ ID NRO: 367 es la secuencia determinada de ADNc para el clon DMS79T6

La SEQ ID NRO: 368 es la secuencia determinada de ADNc para el clon DMS79T7

La SEQ ID NRO: 369 es la secuencia determinada de ADNc para el clon DMS79T9

La SEQ ID NRO: 370 es la secuencia determinada de ADNc para el clon DMS79T10

La SEQ ID NRO: 371 es la secuencia determinada de ADNc para el clon DMS79T11

La SEQ ID NRO: 372 es la secuencia determinada de ADNc para el clon 128T1

La SEQ ID NRO: 373 es la secuencia determinada de ADNc para el clon 128T2

La SEQ ID NRO: 374 es la secuencia determinada de ADNc para el clon 128T3

La SEQ ID NRO: 375 es la secuencia determinada de ADNc para el clon 128T4

La SEQ ID NRO: 376 es la secuencia determinada de ADNc para el clon 128T5

La SEQ ID NRO: 377 es la secuencia determinada de ADNc para el clon 128T7

La SEQ ID NRO: 378 es la secuencia determinada de ADNc para el clon 128T9

La SEQ ID NRO: 379 es la secuencia determinada de ADNc para el clon 128T10

La SEQ ID NRO: 380 es la secuencia determinada de ADNc para el clon 128T11

La SEQ ID NRO: 381 es la secuencia determinada de ADNc para el clon 128T12

La SEQ ID NRO: 382 es la secuencia determinada de ADNc para el clon NCIH69T3

La SEQ ID NRO: 383 es la secuencia determinada de ADNc para el clon NCIH69T5

La SEQ ID NRO: 384 es la secuencia determinada de ADNc para el clon NCIH69T6

La SEQ ID NRO: 385 es la secuencia determinada de ADNc para el clon NCIH69T7

La SEQ ID NRO: 386 es la secuencia determinada de ADNc para el clon NCIH69T9

La SEQ ID NRO: 387 es la secuencia determinada de ADNc para el clon NCIH69T10

La SEQ ID NRO: 388 es la secuencia determinada de ADNc para el clon NCIH69T11

La SEQ ID NRO: 389 es la secuencia determinada de ADNc para el clon NCIH69T12

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como ya se mencionó, la presente invención está relacionada en general con composiciones y métodos para la terapia y el diagnóstico de cáncer, tal como cáncer de pulmón. Las composiciones que se describen en este documento pueden incluir polipéptidos tumorales, polinucleótidos que codifican dichos polipéptidos, agentes de unión tal como anticuerpos, células que presentan antígenos (APC) y/o células del sistema inmunológico (*por ejemplo,* células T) de pulmón. Los polipéptidos de la presente invención comprenden en general por lo menos una porción (tal como una porción inmunogénica) de una proteína tumoral de pulmón o una variante de la misma. Una "proteína tumoral de pulmón" es una proteína que se expresa en células tumorales de pulmón a un nivel que es por lo menos dos veces, y preferentemente por lo menos cinco veces, mayor que el nivel de expresión en un tejido normal, determinado usando un ensayo representativo provisto en este documento. Algunas proteínas tumorales de

pulmón son proteínas tumorales que reacciona de manera detectable (en un inmunoensayo, tal como una ELISA o transferencia Western) con antisueros de un paciente que padece cáncer de pulmón. Los polinucleótidos de la presente invención comprenden en general una secuencia de ADN o ARN que codifica toda o una porción de dicho polipéptido, o que es complementaria de dicha secuencia. Los anticuerpos son generalmente proteínas del sistema inmunológico, o fragmentos que se unen a antígenos de las mismas, que tienen la capacidad de unirse al polipéptido descripto anteriormente. Las células que presentan antígenos incluyen células dendríticas, macrófagos, monocitos, fibroblastos y células B que expresan el polipéptido descripto anteriormente. Las células T que se pueden emplear en dichas composiciones son generalmente células T que son específicas del polipéptido descripto anteriormente.

La presente invención se basa en el descubrimiento de proteínas de tumores de pulmón en seres humanos. Las secuencias de polinucleótidos que codifican proteínas tumorales específicas se muestran en las SEQ ID Nº: 1-31, 49-55, 63,64, 66, 68-72, 78-80, 84-92 y 217-389.

POLINUCLEÓTIDOS DE PROTEÍNAS TUMORALES DE PULMÓN

Cualquier polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón, o una porción u otra variante de la misma, descripta en este documento está comprendida en la presente invención. Los polinucleótidos preferidos comprenden por lo menos 15 nucleótidos consecutivos, preferentemente por lo menos 30 nucleótidos consecutivos y más preferentemente por lo menos 45 nucleótidos consecutivos, que codifican una porción de una proteína tumoral de pulmón. Más preferentemente, el polinucleótido codifica una porción inmunogénica de una proteína tumoral de pulmón. Los polinucleótidos complementarios de cualquiera de dichas secuencias también están comprendidos en la presente invención. Los polinucleótidos pueden ser de cadena simple (codificadora o antisentido) o de cadena doble, y pueden ser moléculas de ADN (genómico, ADNc o sintético) o de ARN. Las moléculas de ARN incluyen moléculas de

ARNHn, que contienen intrones y corresponden a una molécula de ADN de una manera uno-por-uno y moléculas de ARNm, que no contienen intrones. El polinucleótido de la presente invención también puede contener otras secuencias codificadoras o no codificadoras, aunque no necesariamente, y dicho polinucleótido puede, pero no necesariamente, estar ligado a otras moléculas y/o materiales de soporte.

Los polinucleótidos pueden comprender una secuencia nativa (*es decir,* una secuencia endógena que codifica una proteína tumoral de pulmón o una porción de la misma) o pueden comprender una variante de dicha secuencia. Las variantes de polinucleótidos pueden contener una o varias substituciones, adiciones, supresiones y/o inserciones de manera tal que no disminuye la inmunogenicidad del polipéptido codificado con relación a la proteína tumoral nativa. El efecto sobre la inmunogenicidad del polipéptido codificado se puede evaluar en general como se describe en este documento. Las variantes de polinucleótidos presentan con preferencia al menos un 70% aproximadamente de identidad, más preferentemente al menos un 80% aproximadamente de identidad y aún más preferentemente al menos un 90% aproximadamente de identidad, con una secuencia de polinucleótidos que codifica una proteína tumoral de pulmón nativa o una porción de la misma.

Se considera que dos secuencias de polinucleótidos o polipéptidos son "idénticas", si las secuencias de nucleótidos o de aminoácidos de las dos secuencias son iguales cuando son alineadas para una correspondencia máxima, como se explica a continuación. Las comparaciones entre dos secuencias se efectúa en general comparando las secuencias sobre una ventana de comparación para identificar y comparar las regiones locales de similitud de secuencia. Una "ventana de comparación", tal como se utiliza en este documento, se refiere a un segmento de al menos 20 posiciones contiguas, habitualmente de 30 a 75 aproximadamente, más preferentemente de 40 a 50 aproximadamente, en el cual se puede comparar una

secuencia con una secuencia de referencia de la misma cantidad posiciones contiguas, después de que las dos secuencias fueran alineadas de modo óptimo.

La alineación óptima de las secuencias para la comparación se puede llevar a cabo usando el programa Megalign en la serie Lasergene del software de bioinformática (DNASTAR, Inc., Madison, WI), usando los parámetros predeterminados. Este programa abarca varios esquemas de alineación que se describen en las siguientes referencias: Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. En Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC, Vol. 5, Suppl. 3, págs. 345-358; Hein, J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenes, págs. 626-645 *Methods in Enzymology*, vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA; Higgins, D.G. y Sharp, P.M (1989) *CABIOS* 5: 151-153; Myers, E.W. y Muller W. (1988) *CABIOS* 4: 11-17; Robinson, E.D. (1971) *Comb. Theor.* 11: 105; Santou, N. Nes, M. (1987) *Mol. Biol. Evol.* 4: 406-25; Sneath, P.H.A. y Sokal, R.R. (1973) *Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy*, Freeman Press, San Francisco, CA; Wilbur, W.J. y Lipman, D.J. (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci.* EE.UU. 80: 726-730.

Preferentemente, el "porcentaje de identidad de secuencia" se determina comparando dos secuencias alineadas en forma óptima por una ventana de comparación de al menos 20 posiciones, en la cual la porción de la secuencia de polinucleótidos o polipéptidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones o supresiones (es decir, faltas de coincidencia) del 20% o menos, usualmente de 5 a 15%, o 10 a 12%, cuando se la compara con las secuencias de referencia (que no comprenden adiciones ni supresiones) para una alineación óptima de las dos secuencias. El porcentaje se calcula determinando la cantidad de posiciones en las cuales las bases de ácidos nucleicos o residuos de aminoácidos son idénticas en ambas secuencias para obtener la cantidad de posiciones coincidentes, dividiendo

la cantidad de posiciones coincidentes por la cantidad total de posiciones en la secuencia de referencia (es decir, el tamaño de la ventana) y multiplicando los resultados por 100 para obtener el porcentaje de identidad de secuencia.

Las variantes también pueden, o como alternativa, ser substancialmente homólogas con respecto al gen nativo, o a una porción o complemento del mismo. Tales variantes de los polinucleótidos son capaces de hibridizarse bajo condiciones de moderada astringencia con una secuencia natural de ADN que codifica la proteína tumoral de pulmón (o una secuencia complementaria). Las condiciones moderadamente astringentes adecuadas incluyen un prelavado en una solución de SSC 5 X, SDS 0,5%, EDTA 1,0 mM (pH 8.0); hibridización a 50-65 °C, SSC 5 X, durante toda la noche; seguido de dos lavados a 65°C durante 20 minutos, con cada uno de SSC 2X, 0,5X y 0,2X que contiene SDS 0,1%).

Los expertos en el arte comprenderán que, como consecuencia de la degeneración del código genético, existen muchas secuencias de nucleótidos que codifican un polipéptido, descripto en la invención. Algunos de estos polinucleótidos presentan una homología mínima con la secuencia de nucleótidos de cualquier gen nativo. Sin embargo, la presente invención abarca específicamente los polinucleótidos que varían debido a diferencias en el uso de codones.

Además, la presente invención también incluye los alelos de los genes que codifican los polinucleótidos provistos en la invención. Los alelos son genes endógenos que están alterados como resultado de una o varias mutaciones, tal como supresiones, adiciones y/o substituciones de nucleótidos. El ARNm y la proteína resultantes pueden, aunque no necesariamente, presentar una estructura o función alterada. Los alelos se pueden identificar usando técnicas estándar (tal como hibridización, amplificación y/o comparación con secuencias de bases de datos).

Los polinucleótidos se pueden preparar usando cualquiera de una variedad de técnicas. Por ejemplo, se puede identificar un polinucleótido, como se describe más

detalladamente a continuación, buscando la presencia de la expresión asociada al tumor en un microordenamiento de ADNc (*es decir,* una expresión que es por lo menos cinco veces mayor en un tumor pulmonar que en tejidos normales, determinado usando un ensayo representativo provisto en este documento). Dichas búsquedas se pueden llevar a cabo usando un microordenamiento Synteni (Palo Alto, CA) de acuerdo con las instrucciones del proveedor (y esencialmente como describen Schena et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 93*: 10614-10619, 1996 y Heller et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 94*: 2150-2155, 1997). Como alternativa, se pueden amplificar los polipéptidos a partir de ADNc preparado de células que expresan la proteína descripta en este documento, tal como células tumorales de pulmón. Dichos polinucleótidos se pueden amplificar mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En este enfoque, se pueden designar cebadores específicos de secuencia sobre la base de las secuencias provistas en la invención y se puede comprar o sintetizar dichos cebadores.

Se puede utilizar una porción amplificada para aislar un gen de longitud completa de una biblioteca adecuada (por ejemplo, una biblioteca de ADNc de tumores de pulmón) utilizando técnicas bien conocidas. Con una de dichas técnicas, se puede efectuar una búsqueda en una biblioteca (genómica o de ADNc) utilizando una o más sondas o cebadores de polinucleótidos adecuados para la amplificación. Preferentemente, la biblioteca se selecciona por el tamaño para que incluya moléculas más grandes. También pueden tener preferencia las búsquedas en bibliotecas con cebadores aleatorios para la identificación del extremo 5' y las regiones hacia el extremo 5' de los genes. Se prefieren las bibliotecas genómicas para obtener intrones y secuencias 5' extendidas.

Para las técnicas de hibridización, se puede marcar una secuencia parcial (por ejemplo mediante traducción nick o marcación de extremos con P^{32}) utilizando técnicas bien conocidas. A continuación se efectúa una búsqueda en una biblioteca bacteriana o de bacteriófagos con filtros de hibridización que contengan colonias bacterianas

desnaturalizadas (o capas que contienen placas de fagos) con la sonda marcada (véase Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989). Se seleccionan y expanden las colonias o placas que se hibridizan y se aísla el ADN para su posterior análisis. Se pueden analizar los clones de ADNc para determinar la cantidad de secuencia adicional, por ejemplo por PCR usando un cebador de una secuencia parcial y un cebador del vector. Se pueden generar mapas de restricción y secuencias parciales con el fin de identificar uno o más clones superpuestos. A continuación se puede determinar la secuencia completa utilizando técnicas estándar, que pueden comprender la generación de una serie de clones de supresión. Las secuencias superpuestas resultantes se arman luego en una sola secuencia contigua. Se puede generar una molécula de ADNc de longitud completa ligando los fragmentos apropiados empleando para ello técnicas bien conocidas.

Como alternativa, existen numerosas técnicas de amplificación para obtener una secuencia codificadora de longitud total a partir de una secuencia de ADNc parcial. Entre dichas técnicas, la amplificación se efectúa en general mediante una PCR. Se puede usar cualquiera de una variedad de kits disponibles comercialmente para efectuar el paso de amplificación. Se puede designar cebadores usando, por ejemplo, software bien conocido en el arte. Los cebadores tienen preferentemente 20 - 30 nucleótidos de longitud, tienen un contenido de GC de al menos un 50% y se alinean con la secuencia de interés a temperaturas de 68° C a 72° C aproximadamente. Se puede secuenciar la región amplificada del modo descripto anteriormente y formar las secuencias superpuestas como una secuencia contigua.

Una de dichas técnicas de amplificación es PCR inversa (véase, Triglia et al, *Nucl. Acids. Res.* 16: 8186, 1988), que emplea enzimas de restricción para generar un fragmento en la región conocida del gen. Luego, el fragmento se vuelve circular por ligación intramolecular y se usa como templado para la PCR con cebadores

divergentes derivados de la región conocida. En un enfoque alternativo, se puede recuperar secuencias adyacentes a una secuencia parcial por amplificación con un cebador en una secuencia ligadora y un cebador específico para una región conocida. Las secuencias amplificadas se someten en general a una segunda ronda de amplificación con el mismo cebador ligador y un segundo cebador específico para la región conocida. Una variación de este procedimiento, que emplea dos cebadores que inician la extensión en direcciones opuestas a partir de la secuencia conocida, se describe en WO 96/38591. Otra de dichas técnicas se conoce como "amplificación rápida de extremos de ADNc" o RACE. Esta técnica comprende el uso de un cebador interno y un cebador externo que se hibridiza con una región poliA o la secuencia del vector con el fin de identificar secuencias que son 5' y 3' de una secuencia conocida. Otras técnicas incluyen PCR de captura (Lagerstrom et al, *PCR Methods Applic.* 1: 111-19, 1991) y PCR de desplazamiento [walking PCR] (Parker et al., *Nucl. Acids. Res.* 19: 3055-60, 1991). También se pueden usar otros métodos que emplean la amplificación para obtener una secuencia de ADNc de longitud completa.

En ciertos casos, es posible obtener una secuencia de ADNc de longitud completa por análisis de secuencias provistas en una base de datos de secuencias expresadas de referencia (EST), como el que se encuentra disponible de GenBank. Las búsquedas de EST superpuestas se pueden llevar a cabo, en general, usando programas bien conocidos (por ejemplo búsquedas NCBI BLAST) y dichas EST se pueden emplear para generar una secuencia de longitud completa contigua.

Algunas secuencias de ácidos nucleicos de polinucleótidos que codifican porciones de proteínas tumorales de pulmón se proveen en las SEQ ID Nº: 1-31, 49-55, 63,64, 66, 68-72, 78-80, 84-92 y 217-389. El aislamiento de estas secuencias se describe con detalle más adelante.

Las variantes de polinucleótidos se pueden preparar generalmente por cualquier método conocido en el arte, incluida la síntesis química, por ejemplo la síntesis química

con fosforamidita en fase sólida. También se pueden introducir modificaciones en una secuencia de polinucleótidos usando técnicas de mutagénesis estándar, tal como la mutagénesis específica de sitio dirigida a oligonucleótidos (véase Adelman et al., *DNA* 2: 183, 1983). Como alternativa, las moléculas de ARN se pueden generar por transcripción *in vitro* o *in vivo* de secuencias de ADN que codifican una proteína tumoral de pulmón, o una porción de la misma, con la condición de que el ADN se incorpore a un vector con un promotor adecuado de ARN polimerasa (tal como T7 o SP6). Algunas porciones se pueden usar para preparar un polipéptido codificado, como aquí se describe. Además, o como alternativa, se puede administrar una porción a un paciente de modo tal que el polipéptido codificado se genere *in vivo* (*por ejemplo,* por transfección de células que presentan antígenos, tal como células dendríticas, con una construcción de ADNc que codifica un polipéptido de tumor pulmonar y administración de las células transfectadas al paciente).

También se puede usar una porción de una secuencia complementaria a una secuencia codificadora (es decir un polinucleótido antisentido) como sonda o para modular la expresión genética. Las construcciones de ADNc que se pueden transcribir en ARN antisentido también se pueden introducir en células de tejidos para facilitar la producción de ARN antisentido. Se puede utilizar un polinucleótido antisentido, como se describe en este documento, para inhibir la expresión de una proteína tumoral. Se puede usar tecnología antisentido para controlar la expresión genética a través de la formación de hélices triples, que compromete la capacidad de la hélice doble para abrirse lo suficiente como para permitir la unión de polimerasas, factores de transcripción o moléculas reguladoras (véase Gee et al., En Huber y Carr, *Molecular and Immunologic Approaches*, Futura Publishing Co. (Mt. Kisco, NY; 1994)). Como alternativa, se puede diseñar una molécula antisentido para su hibridización con una región de control de un gen (*por ej*emplo, promotora, potenciadora o sitio de inicio de la transcripción) y bloquear la transcripción del gen, o bloquear la traducción por

inhibición de la unión del transcripto a ribosomas.

También se puede diseñar una porción de una secuencia codificadora, o una secuencia complementaria, como sonda o cebador para detectar la expresión genética. Las sondas se pueden marcar con diversos grupos informantes, tales como radionúclidos y enzimas, y son preferentemente de al menos 10 nucleótidos de longitud, más preferentemente de al menos 20 nucleótidos de longitud y aún más preferentemente de al menos 30 nucleótidos de longitud. Los cebadores, como se indicó anteriormente, tienen preferentemente 22-30 nucleótidos de longitud.

Se puede modificar adicionalmente cualquier polinucleótido para aumentar su estabilidad *in vivo*. Las posibles modificaciones incluyen, sin limitaciones a las mismas, el agregado de secuencias flanqueadoras en los extremos 5' y/o 3', el uso de fosforotioato o de 2' O-metilo en lugar de enlaces de fosfodiesterasa en la cadena principal, y/o la inclusión de bases no tradicionales tales como inosina, queosina y wibutosina, así como formas acetilo, metilo, tio y otras formas modificadas de adenina, citosina, guanina, timina y uridina.

Las secuencias de nucleótidos que se describen en este documento se pueden unir a una variedad de otras secuencias de nucleótidos usando técnicas de ADN recombinante establecidas. Por ejemplo, se puede clonar un polinucleótido en cualquiera de una variedad de vectores de clonación, incluyendo plásmidos, Phagemids, derivados de fagos lambda y cósmidos. Los vectores de interés particular incluyen vectores de expresión, vectores de replicación, vectores de generación de sondas y vectores secuenciadores. En general, el vector contiene un origen de replicación funcional en al menos un organismo, sitios de restricción de endonucleasa convenientes y uno o varios marcadores seleccionables. Otros elementos dependerán del uso deseado y serán evidentes para los especialistas en la técnica.

En ciertas realizaciones, los polinucleótidos se pueden formular para permitir su ingreso en una célula de un mamífero, con preferencia, un ser humano, y su expresión

en el mismo. Dichas formulaciones son particularmente útiles para fines terapéuticos, como se describirá más adelante. Los expertos en el arte comprenderá que existen muchos modos de lograr la expresión de un polinucleótido en células de interés, y es posible emplear cualquier método apropiado. Por ejemplo, es posible incorporar un polinucleótido en un sector viral como, sin limitaciones, adenovirus, virus adeno-asociados, retrovirus o vaccinia u otro virus de tipo pox (por ejemplo, el virus pox de aves). Las técnicas para incorporar ADN en dichos vectores son bien conocidas por los expertos en el arte. Además, un vector retroviral puede transferir o incorporar un gen de un marcador seleccionable (para ayudar en la identificación o selección de células transducidas) y/o un grupo direccionador, como un gen que codifica un ligando para un receptor en una célula de interés específica, para que el vector sea específico para el blanco de interés. El direccionamiento al blanco también se puede llevar a cabo con un anticuerpo, por métodos conocidos por los expertos en el arte.

Otras formulaciones con fines terapéuticos incluyen los sistemas de dispersión coloidal, tal como los complejos macromoleculares, nanocápsulas, microesferas, perlas, y sistemas con base lipídica que incluyen emulsiones de aceite en agua, micelas, micelas mezcladas y liposomas. Un sistema coloidal preferido para usar como vehículo de administración *in vitro* e *in vivo* es un liposoma (*es decir*, una vesícula de membrana artificial). La preparación y uso de tales sistemas es bien conocida en el arte.

POLIPÉPTIDOS DE TUMORES DE PULMÓN

Dentro del contexto de la presente invención, los polipéptidos pueden comprender por lo menos una porción inmunogénica de una proteína tumoral de pulmón o una variante de la misma, descripta en este documento. Como se indicó anteriormente, una "proteína tumoral de pulmón" es una proteína que es expresada por células tumorales de pulmón. Las proteínas que son proteínas tumorales de pulmón también reaccionan de forma detectable en un inmunoensayo (tal como una ELISA)

con antisueros de un paciente con cáncer de pulmón. Los polipéptidos descriptos en este documento pueden ser de cualquier longitud. Además pueden haber secuencias derivadas de la proteína nativa y/o secuencias heterólogas, y dichas secuencias pueden (pero no necesariamente) poseer propiedades inmunogénicas o antigénicas adicionales.

Una "porción inmunogénica", tal como se usa en la presente es una porción de una proteína que es reconocida (es decir, está unida específicamente) por un receptor de antígenos de la superficie de células B y células T. Dichas porciones inmunogénicas comprenden en general por lo menos 5 residuos de aminoácidos, más preferentemente por lo menos 10 e incluso más preferentemente por lo menos 20 residuos de aminoácidos de una proteína tumoral de pulmón o una variante de la misma. Ciertas porciones inmunogénicas preferidas incluyen péptidos en los cuales se ha suprimido una secuencia directriz N-terminal y/o un dominio transmembrana. Otras porciones inmunogénicas preferidas pueden contener una pequeña supresión N- y/o C-terminal (*por ejemplo,* 1-30 aminoácidos, preferentemente 5-15 aminoácidos), con relación a la proteína madura.

Las porciones inmunogénicas pueden identificarse generalmente usando técnicas conocidas, tales como las resumidas en Paul, *Fundamental Inmunology*, 3ra. edición, 243-247 (Raven Press, 1993) y las referencias citadas en la presente. Tales técnicas incluyen examinar los polipéptidos respecto de su capacidad para reaccionar con anticuerpos, antisueros y/o líneas o clones de células T específicos de antígenos. Tal como se utilizan en la presente, los antisueros y los anticuerpos son "específicos de antígenos" si se unen específicamente a un antígeno (es decir, si reaccionan con la proteína en un inmunoensayo ELISA u otro inmunoensayo y no reaccionan de manera detectable con las proteínas no relacionadas. Tales antisueros y anticuerpos se pueden preparar del modo descripto en este documento y empleando técnicas conocidas. Una porción inmunogénica de una proteína tumoral de pulmón nativa es

una porción que reacciona con dichos antisueros y/o células T en un nivel que no es sustancialmente menor que la reactividad del polipéptido de longitud completa (por ejemplo, en un ensayo de reactividad ELISA y/o de células T). Dichas porciones inmunogénicas pueden reaccionar en de los ensayos mencionados en un nivel similar o mayor que el de la reactividad del polipéptido de longitud completa. Dichos estudios se pueden realizar generalmente usando métodos bien conocidos por los especialistas de la técnica, tales como los descritos en Harlow y Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. Por ejemplo, un polipéptido se puede inmovilizar sobre un soporte sólido y se lo puede poner en contacto con sueros de paciente para permitir la unión de los anticuerpos contenidos en los sueros con el polipéptido inmovilizado. Después se pueden eliminar los sueros no unidos y se pueden detectar los anticuerpos unidos usando por ejemplo proteína A marcada con I^{125}.

Como se indicó anteriormente, una composición puede comprender una variante de una proteína tumoral de pulmón nativa. El término "variante" de polipéptido, como se usa en este documento, es un polipéptido que difiere de una proteína tumoral de pulmón nativa en una o más sustituciones, supresiones, adiciones y/o inserciones, de manera tal que la inmunogenicidad del polipéptido no disminuye sustancialmente. En otras palabras la capacidad de una variante para reaccionar con los antisueros específicos de antígenos se puede mejorar o dejar sin cambios, con relación a la proteína nativa o puede disminuir en menos del 50% y preferentemente menos del 20% con relación al antígeno nativo. Dichas variantes se pueden identificar en general por modificación de una de las secuencias de polipéptidos anteriores y luego se puede evaluar la reactividad del polipéptido modificado con los anticuerpos o antisueros específicos de antígenos descriptos en este documento. Las variantes preferidas incluyen aquellas en los cuales se ha eliminado una o varias porciones, tal como una secuencia directriz N-terminal o dominio transmembrana. Otras variantes preferidas

incluyen variantes en los cuales se ha eliminado una pequeña porción (*por ejemplo,* 1-30 aminoácidos, preferentemente 5-15 aminoácidos) del extremo N- y/o C-terminal de la proteína madura.

Las variantes de los polipéptidos exhiben preferentemente por lo menos un 70% aproximadamente, más preferentemente por lo menos un 90% aproximadamente y con mayor preferencia por lo menos un 95% aproximadamente de identidad (determinada como se describió anteriormente) con los polipéptidos identificados.

Preferentemente, una variante contiene sustituciones conservadoras. Una "sustitución conservadora" es una en la que se sustituye un aminoácido por otro que tiene propiedades similares, de modo tal que un experto en la técnica de la química de péptidos esperaría que la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del polipéptido permanecieran substancialmente sin cambios. Las sustituciones de aminoácidos se pueden hacer generalmente sobre la base de la similitud en cuanto a polaridad, carga, solubilidad, hidrofobicidad, hidrofilicidad y/o naturaleza anfipática de los residuos. Por ejemplo, los aminoácidos cargados negativamente incluyen ácido aspártico y ácido glutámico; los aminoácidos cargados positivamente incluyen lisina y arginina; y los aminoácidos con grupos polares sin carga que tienen valores similares de hidrofilicidad incluyen leucina, isoleucina y valina; glicina y alanina; asparagina y glutamina; serina, treonina, fenilalanina y tirosina. Otros grupos de aminoácidos que pueden representar cambios conservadores incluyen: (1) ala, pro, gly, glu, asp, gln, asn, ser, thr; (2) cys, ser, tyr, thr; (3) val, ile leu, met, ala, phe; (4) lys, arg, his; y (5) phe, tyr, trp, his. Una variante puede contener también o alternativamente cambios no conservadores. En una realización preferida, las variantes de los polipéptidos difieren de la secuencia nativa por sustitución, supresión o adición de cinco aminoácidos o menos. Las variantes se pueden modificar también (o como alternativa) por ejemplo mediante la supresión o la adición de aminoácidos que ejerzan un efecto mínimo sobre la inmunogenicidad, la estructura secundaria y la naturaleza hidropática del

polipéptido.

Como se indicó anteriormente, los polipéptidos pueden comprender una secuencia de señal (o directriz) en el extremo N-terminal de la proteína que dirige la transferencia de la proteína de forma durante la traducción o después de la traducción. El polipéptido también se puede conjugar con un ligador u otra secuencia para facilitar la síntesis, purificación o identificación del polipéptido (*por ejemplo*, poli-His) o mejorar la unión del polipéptido con un soporte sólido. Por ejemplo, el polipéptido se puede conjugar con la región Fc de una inmunoglobulina.

Los polipéptidos se pueden preparar utilizando una amplia variedad de técnicas bien conocidas. Los polipéptidos recombinantes codificados por las secuencias de ADN, descriptos anteriormente, se pueden preparar fácilmente a partir de las secuencias ADN usando una amplia variedad de vectores de expresión conocidos por los especialistas en la técnica. La expresión se puede lograr en cualquier célula huésped apropiada que se haya transformado o transfectado con un vector de expresión que contenga una molécula de ADN que codifica un polipéptido recombinante. Las células huésped apropiadas incluyen procariontes, levaduras y células eucariontes superiores. Preferentemente, las células huésped empleadas son *E. coli*, levaduras o líneas de células mamarias como COS y CHO. Los sobrenadantes de los sistemas adecuados de huéspedes/vectores que secretan la proteína o el polipéptido recombinante en los medios de cultivo se pueden concentrar primero usando un filtro comercialmente disponible. Después de la concentración, el concentrado se puede aplicar a una matriz de purificación adecuada tal como una matriz de afinidad o una resina de intercambio de iones. Por último, se pueden emplear uno o más pasos HPLC de fase reversa para purificar adicionalmente el polipéptido recombinante.

Las porciones y otras variantes que tienen menos de aproximadamente 100 aminoácidos y, por lo general, menos de aproximadamente 50 aminoácidos, también se

pueden generar por medios sintéticos, empleando técnicas bien conocidas por los especialistas en el arte. Por ejemplo, dichos polipéptidos se pueden sintetizar usando cualquiera de las técnicas en fase sólida disponibles comercialmente, tales como el método de síntesis en fase sólida de Merrifield, donde los aminoácidos se agregan secuencialmente a una cadena creciente de aminoácidos. Véase, Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 85: 2149-2146, 1963. El equipo para realizar la síntesis automática de los polipéptido se adquiere comercialmente de proveedores como Perkin Elmer/Applied BioSystems Division (Foster City, CA) y se operan de acuerdo con las instrucciones del proveedor.

En ciertas realizaciones específicas, el polipéptido puede ser una proteína de fusión que comprende múltiples polipéptidos descriptos en este documento o bien, que comprende por lo menos un polipéptido descripto en este documento y una secuencia no relacionada, tal como una proteína tumoral conocida. La pareja de fusión puede, por ejemplo, ayudar a proporcionar epitopes ayudantes T (una pareja de fusión inmunológica), preferentemente epitopes ayudantes T reconocidos por seres humanos o puede ayudar en la expresión de la proteína (un potenciador de la expresión) a niveles más altos que la proteína recombinante nativa. Algunas parejas de fusión preferidas son parejas de fusión tanto inmunológicos como de expresión. Otras parejas de fusión se pueden seleccionar de manera tal que incrementan la solubilidad de la proteína o permiten que la proteína sea direccionada hacia los compartimentos intracelulares deseados. Aún otras parejas de fusión incluyen marcas de afinidad, que facilitan la purificación de la proteína.

Las proteínas de fusión se pueden preparar en general usando técnicas estándar, que incluyen la conjugación química. Preferentemente, una proteína de fusión se expresa como una proteína recombinante, que permite la producción de niveles aumentados, con relación con la proteína no fusionada, en un sistema de expresión. En pocas palabras, las secuencias de ADN que codifican los componentes

de los polipéptidos se pueden ensamblar por separado y ligarse en un vector de expresión apropiado. Se liga el extremo 3' de la secuencia de ADN que codifica un solo componente de polipéptidos, con o sin un ligador de péptidos, al extremo 5' de la secuencia de ADN que codifica al segundo componente de polipéptidos de manera que los marcos de lectura de las secuencias estén en fase. Esto permite la traducción en una sola proteína de fusión que retiene la actividad biológica de ambos polipéptidos componentes.

Se puede emplear una secuencia ligadora de péptidos para separar el primer y el segundo polipéptido a una distancia suficiente entre sí para asegurar que cada polipéptido se pliegue en sus estructuras secundaria y terciaria. Dicha secuencia ligadora de péptidos se incorpora en la proteína de fusión mediante técnicas estándares bien conocidas en el arte. Se pueden elegir secuencias ligadoras de péptidos según los siguientes factores: (1) su capacidad para adoptar una conformación extendida flexible; (2) su incapacidad para adoptar una estructura secundaria que podría interactuar con epitopes funcionales en el primer y el segundo polipéptido; y (3) la falta de residuos cargados o hidrófobos que podrían reaccionar con los epitopes funcionales del polipéptido. Las secuencias ligadoras de péptidos preferidas contienen residuos de Gly, Asn y Ser. Además, se pueden usar otros aminoácidos neutrales cercanos, como Thr y Ala, en la secuencia ligadora. Las secuencias de aminoácidos que pueden ser de utilidad como ligadores comprenden las que se describen en Maratea et al, *Gene* 40: 39-46, 1985; Murphy et al, *Proc. Natl. Acad. Sci.* EE.UU. 83: 8258 – 8262, 1986; Patente de Estados Unidos Nº: 4.935.233 y Patente de Estados Unidos Nº: 4.751.180. La secuencia ligadora puede tener una longitud de 1 a 50 aminoácidos aproximadamente. Las secuencias ligadoras no son necesarias cuando el primer y el segundo polipéptido tienen regiones de aminoácidos N-terminales no esenciales que se pueden usar para separar los dominios funcionales e impedir una interferencia estérica.

Las secuencias de ADN ligadas se ligan operativamente con los elementos reguladores de traducción o de transcripción apropiados. Los elementos reguladores responsables de la expresión de ADN están situados solamente 5' con respecto a la secuencia de ADN que codifica el primer polipéptido. De manera similar, los codones de detención que son necesarios para terminar las señales de terminación de transcripción y traducción solamente están presentes 3' con respecto a la secuencia de ADN que codifica al segundo polipéptido.

Se provee también proteínas de fusión que comprenden un polipéptido de la presente invención, junto con una proteína inmunogénica no relacionada. Preferentemente, la proteína inmunogénica es capaz de provocar una respuesta. Los ejemplos de dichas proteínas incluyen proteínas de tétano, tuberculosis y hepatitis (véase, por ejemplo, Stoute et al, *New Engl. J. Med.*, 336:86-91, 1997).

En realizaciones preferidas, la pareja inmunológica deriva de la proteína D, una proteína de superficie de la bacteria gram-negativa *Haemophilus influenza* B (WO 91/18926). Preferentemente, el derivado de la proteína D comprende aproximadamente el primer tercio de la proteína (*por ejemplo,* los primeros 100-110 aminoácidos N-terminales) y el derivado de la proteína D puede tener grupos lipídicos. En ciertas realizaciones preferida, se incluyen los primeros 109 residuos de una pareja de fusión de lipoproteína D en el extremo N-terminal para proveerle al polipéptido epitopes de célula T adicionales y para incrementar el nivel de expresión en *E. coli* (por lo cual funciona como un potenciador de la expresión). La cola lipídica asegura una presentación óptima del antígeno para las células que presentan antígenos. Otras parejas de fusión incluyen la proteína no estructural del virus de la influenza, NS1 (hemaglutinina). Típicamente, se emplean los 81 aminoácidos N-terminales, si bien se pueden utilizar fragmentos diferentes que incluyan epitopes auxiliares T.

En otra realización, la pareja de fusión inmunológica es la proteína conocida como LYTA, o una porción de la misma (preferentemente una porción C-terminal). La

proteína LYTA deriva de *Streptococcus pneumoniae*, que sintetiza una N-acetil-L-alanina amidasa conocida como amidasa LYTA (codificada por el gen LytA; *Gene 43*:265-292, 1986). La proteína LYTA es una autolisina que degrada específicamente ciertos enlaces de la estructura principal del peptidoglucano. El dominio C-terminal de la proteína LYTA es el responsable de la afinidad con la colina o con algunos análogos de colina, tal como DEAE. Se ha aprovechado esta propiedad para el desarrollo de C-LYTA de *E. coli* que expresan plásmidos de utilidad en la expresión de proteínas de fusión. La purificación de proteínas híbridas que contienen el fragmento C-LYTA en el extremo amino ya está descripta (véase, *Biotechnology* 10: 795-798, 1992). En una realización preferida, se puede incorporar una porción repetida de LYTA en la proteína de fusión. Hay una porción repetida en la región C-terminal que comienza en el residuo 178. Una porción repetida particularmente preferida incorpora los residuos 188-305.

En general, los polipéptidos (incluyendo las proteínas de fusión) y los polinucleótidos descriptos en este documento están aislados. Un polipéptido o polinucleótido "aislado" significa que es separado de su entorno original. Por ejemplo, una proteína natural está aislada si es separada de parte o todo el material del sistema natural. Preferentemente, dichos polipéptidos son por lo menos un 90% puros aproximadamente, más preferentemente por lo menos un 95% puros aproximadamente y con mayor preferencia por lo menos un 99% puros aproximadamente. Se considera que un polinucleótido está aislado si, por ejemplo, es clonado en un vector que no forma parte de su entorno natural.

AGENTES DE UNIÓN

La presente invención provee además agentes, como anticuerpos y fragmentos de unión a antígenos de los mismos, que se unen específicamente a una proteína tumoral de pulmón. Tal como se utiliza en este documento, se dice que un anticuerpo, o un fragmento capaz de unirse a un antígeno del mismo "se une específicamente" con una proteína tumoral de pulmón, si reacciona en un nivel detectable (en, por ejemplo,

43

un ELISA) con una proteína tumoral de pulmón y no reacciona en forma detectable con proteínas no relacionadas bajo condiciones similares. Tal como se utiliza en este documento, una "unión" se refiere a una asociación no covalente entre dos moléculas separadas, de modo tal que se forma un complejo. La capacidad de unión se puede evaluar, por ejemplo, determinando una constante de unión para la formación del complejo. La constante de unión es el valor obtenido cuando la concentración del complejo se divide por el producto de las concentraciones del componente. En general, se dice que dos compuestos se "unen", en el contexto de la presente invención, cuando la constante de unión para la formación del complejo excede 10^3 L/mol aproximadamente. Se puede determinar la constante de unión usando métodos bien conocidos en el arte.

Los agentes de unión permiten además diferenciar entre pacientes con y sin un tipo de cáncer, tal como cáncer de pulmón, usando los ensayos representativos provistos en la invención. En otras palabras, los anticuerpos u otros agentes de unión que se unen con una proteína tumoral de pulmón generará una señal que indica la presencia de un tipo de cáncer en por lo menos 20% aproximadamente de los pacientes con la enfermedad y generará una señal negativa que indique la ausencia de la enfermedad en por lo menos un 90% aproximadamente de individuos sin cáncer. Para determinar si un agente de unión cumple con este requisito, se pueden evaluar muestras biológicas (*por ejemplo*, sangre, sueros, orina, y/o biopsias tumorales) de pacientes con y sin cáncer de próstata (determinado usando ensayos clínicos de tipo estándar), como se explica en la invención, para determinar la presencia de polipéptidos o polinucleótidos que se unen con el agente de unión. Será evidente que es necesario analizar una cantidad estadísticamente significativa de muestras con y sin la enfermedad. Cada agente de unión debe satisfacer los criterios precedentes; sin embargo, los especialistas en la materia comprenderán que se pueden usar agentes de unión combinados para mejorar la sensibilidad.

Cualquier agente que satisfaga estos requisitos puede ser un agente de unión. Por ejemplo, un agente de unión puede ser un ribosoma con o sin un componente de péptido, una molécula de ARN o un polipéptido. En una realización preferida, el agente de unión es un anticuerpo, o un fragmento del mismo que se una al antígeno.

En una realización preferida, el agente de unión es un anticuerpo o un fragmento capaz de unirse a un antígeno del mismo. Los anticuerpos se pueden preparar por medio de diversos métodos conocidos por los especialistas. Véase, por ejemplo, Harlow & Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. En general, los anticuerpos se pueden producir mediante técnicas de cultivo celular, incluida la generación de anticuerpos monoclonales que aquí se describe o mediante la transfección de genes de anticuerpos en huéspedes de células bacterianas o de mamíferos adecuados, con el fin de permitir la producción de anticuerpos recombinantes. En una de dichas técnicas, se inyecta inicialmente un inmunógeno que comprende el polipéptido en cualquiera de una amplia variedad de mamíferos (por ejemplo, ratones, ratas, conejos, ovejas o cabras). En este paso, los polipéptidos de la invención pueden servir como inmunógeno sin modificación alguna. Como alternativa, en particular para polipéptidos relativamente cortos, es posible provocar una respuesta inmune superior, si el polipéptido se une a una proteína transportadora, tal como albúmina de suero bovino o hemocianina de lapa. Se inyecta el inmunógeno en el huésped animal, con preferencia, según un programa predeterminado que permita incorporar una o varias inmunizaciones de refuerzo y periódicamente se extrae sangre de los animales. Luego, se pueden purificar anticuerpos policlonales específicos para el polipéptido de dichos antisueros por medio de, por ejemplo, una cromatografía de afinidad con el polipéptido acoplado a un soporte sólido apropiado.

Se pueden preparar anticuerpos monoclonales específicos para el polipéptido antigénico de interés, por ejemplo, mediante la técnica de Kohler & Milstein, *Eur. J.*

Immunol. 6: 511-519, 1976 y las mejoras de la misma. Brevemente, estos métodos consisten en la preparación de líneas celulares inmortales, capaces de producir anticuerpos que tienen la especificidad deseada (*es decir*, reactividad con el polipéptido de interés). Dichos linajes celulares se pueden producir, por ejemplo, a partir de células de bazo obtenidas de un animal inmunizado del modo ya mencionado. Luego, se inmortalizan las células de bazo, por ejemplo, por fusión con una pareja de fusión celular de mieloma, con preferencia, uno que es sinérgico con el animal inmunizado. Es posible emplear una variedad de técnicas de fusión. Por ejemplo, se pueden combinar las células de bazo y las células de mieloma con un detergente no iónico durante unos minutos, y luego se pueden plaquear a baja densidad sobre un medio selectivo de baja densidad que permite el crecimiento de células híbridas, pero no de células de mieloma. Una técnica de selección preferida emplea una selección HAT (hipoxantina, aminopterina, timidina). Después de un tiempo suficiente, en general de 1 a 2 semanas, se observan colonias de híbridos. Se seleccionan colonias individuales y se evalúan los sobrenadantes de los mismos por su actividad de unión contra el polipéptido. Se prefieren hibridomas de gran reactividad y especificidad.

Se pueden aislar anticuerpos monoclonales de los sobrenadantes de las colonias de hibridoma en crecimiento. Además, se pueden emplear diversas técnicas para mejorar el rendimiento, tal como la inyección de la línea celular del hibridoma en la cavidad peritoneal de un huésped vertebrado apropiado, tal como un ratón. Después, se pueden cosechar anticuerpos monoclonales del fluido de ascites o de la sangre. Se pueden remover los contaminantes de los anticuerpos por técnicas convencionales, como cromatografía, filtración sobre gel, precipitación y extracción. Se pueden usar los polipéptidos de la invención en el proceso de purificación en, por ejemplo, un paso de cromatografía de afinidad.

En algunas realizaciones, se prefiere el uso de fragmentos de anticuerpos que se unan a antígenos. Dichos fragmentos incluyen fragmentos Fab, que se pueden

preparar usando técnicas estándar. Brevemente, las inmunoglobulinas se pueden purificar a partir de suero de conejo por cromatografía de afinidad en columnas de perlas de Proteína A (Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988) y digerir por papaína para obtener fragmentos Fab y Fc. Los fragmentos Fab y Fc se pueden separar por cromatografía de afinidad en columnas de perlas de proteína A.

Los anticuerpos monoclonales de la presente invención se pueden acoplar a uno o varios agentes terapéuticos. Los agentes apropiados en este caso incluyen radionúclidos, inductores de diferenciación, fármacos, toxinas y derivados de los mismos. Los radionúclidos incluyen ^{90}Y, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At y ^{212}Bi. Los fármacos preferidos incluyen metotrexato, y análogos de purina y pirimidina. Los inductores de diferenciación preferidos incluyen ésteres de forbol y ácido butírico. Las toxinas preferidas incluyen ricina, abrina, toxina de difteria, toxina de cólera, gelonina, exotoxina de *Pseudomonas*, toxina de *Shigella* y proteína antiviral de *Phytolacea americana*.

Es posible acoplar un agente terapéutico (por ejemplo, unido en forma covalente) a un anticuerpo monoclonal apropiado, directa o indirectamente (por ejemplo, por medio de un grupo ligador). Una reacción directa entre un agente y un anticuerpo es posible cuando cada uno posee un substituyente capaz de reaccionar con el otro. Por ejemplo, un grupo nucleofílico, como un grupo sulfhidrilo o amino, en uno de ellos puede reaccionar con un grupo que contiene carbonilo, como un anhídrido o un haluro ácido, o con un grupo alquilo que contiene un buen grupo saliente (por ejemplo, un haluro), en el otro.

Como alternativa, puede ser conveniente acoplar un agente terapéutico y un anticuerpo mediante un grupo ligador. El grupo ligador puede funcionar como un separador para separar un anticuerpo de un agente, con el fin de evitar una interferencia con la capacidad de unión. El grupo ligador también puede servir para

aumentar la reactividad química de un substituyente en un agente, o en un anticuerpo, e incrementar de este modo la eficacia de acoplamiento. Un aumento en la reactividad química también puede facilitar el uso de agentes, o de grupos funcionales de los agentes, lo cual no sería posible de otra manera.

Resultará evidente para los expertos en el arte que es posible emplear una variedad de reactivos bifuncionales o polifuncionales, tanto homo como heterofuncionales (como los descriptos en el catálogo de Pierce Chemical Co., Rockford, IL), como grupo ligador. Es posible efectuar el acoplamiento, por ejemplo, por medio de grupos amino, grupos carboxilo, grupos sulfhidrilo o residuos de carbohidrato oxidados. Existen numerosas referencias que describen dicha metodología, por ejemplo, la Patente de EE.UU. Nº: 4.671.958, de Rodwell et al.

Cuando un agente terapéutico es más potente cuando está libre de la porción de anticuerpo de los inmunoconjugados de la presente invención, puede resultar conveniente utilizar un grupo ligador que sea clivable durante la internalización, o al internalizarse, dentro de una célula. Se han descripto una cantidad de distintos grupos ligadores clivables. Los mecanismos para la liberación intracelular de un agente de estos grupos ligadores incluyen clivaje por reducción de un enlace disulfuro (por ejemplo, Patente de EE.UU. Nº: 4.489.710, de Spitler), por irradiación de un enlace fotolábil (por ejemplo, Patente de EE.UU. Nº: 4.625.014, de Senter et al), por hidrólisis de cadenas laterales de aminoácidos derivatizadas (por ejemplo, Patente de EE.UU. Nº: 4.638.045, de Kohn et al), por hidrólisis mediada por complemento de suero (por ejemplo, Patente de EE.UU. Nº: 4.671.958, de Rodwell et al) e hidrólisis catalizada con ácido (por ejemplo, Patente de EE.UU. Nº: 4.569.789, de Blattler et al).

Puede ser conveniente acoplar más de un agente a un anticuerpo. En una realización, se acoplan múltiples moléculas de un agente a una molécula de anticuerpo. En otra realización, se pueden acoplar más de un tipo de agente a un anticuerpo. Sin tomar en cuenta la realización particular, se pueden preparar

inmunoconjugados con más de un agente en una variedad de formas. Por ejemplo, es posible acoplar más de un agente directamente a una molécula de anticuerpo, o se pueden usar ligadores que proveen varios sitios para la unión. O bien, es posible usar un transportador.

El transportador puede llevar los agentes de muchas maneras, incluso mediante un enlace covalente, ya sea directamente, o por medio de un grupo ligador. Los transportadores apropiados incluyen proteínas como albúminas (por ejemplo, Patente de EE.UU. Nº: 4.507.234, de Kato et al), péptidos y polisacáridos, como aminodextrano (por ejemplo, Patente de EE.UU. Nº: 4.699.784, de Shih et al). El transportador también puede llevar un agente por medio de enlaces no covalentes, o por encapsulamiento, por ejemplo, dentro de una vesícula de liposoma (por ejemplo, Patentes de EE.UU. Nº: 4.429.008 y 4.873.088). Los transportadores específicos para agentes de radionúclidos incluyen pequeñas moléculas radiohalogenadas y compuestos quelantes. Por ejemplo, en la Patente de EE.UU. Nº: 4.735.792 se describen pequeñas moléculas radiohalogenadas representativas y la síntesis de las mismas. Es posible formar un quelato de radionúclidos a partir de compuestos quelantes, que incluyen los que contienen átomos de nitrógeno y azufre como átomos donantes, para ligar el radionúclido metálico, o de óxido metálico. Por ejemplo, en la Patente de EE.UU. Nº: 4.673.562, de Davison et al, se describen compuestos quelantes representativos y la síntesis de los mismos.

Se pueden utilizar diversas rutas de administración para los anticuerpos y los inmunoconjugados. Típicamente, la administración será intravenosa, intramuscular, subcutánea o en el lecho de un tumor extirpado. Resultará evidente que la dosificación precisa del anticuerpo / inmunoconjugado variará según el anticuerpo usado, la densidad del antígeno en el tumor y la velocidad de depuración del anticuerpo.

CÉLULAS T

Las composiciones terapéuticas pueden también, o como alternativa,

comprender células T específicas para proteína de tumor de pulmón. Estas células son generalmente preparadas por procedimientos comunes, in vitro o ex vivo. Por ejemplo, las células T pueden estar presentes dentro (o ser aisladas a partir) de la médula ósea, de la sangre periférica o de fracciones de la médula ósea o de la sangre periférica de un mamífero, tal como un paciente, empleando para ello los sistemas comerciales para la separación de células, tal como el sistema ISOLEX™, disponible de Nexell Therapeutics Inc, Irvine, CA (véanse también la patente de los EEUU N° 5240856, la Patente de los EEUU N° 5215926, WO 89/06280, WO 91/16116 y WO 92/07243). Como alternativa, las células T pueden derivar de un ser humano relacionado o no relacionado, de animales no humanos, de líneas celulares o de cultivos.

Las células T pueden ser estimuladas con un polipéptido de tumor de pulmón, un polinucleótido que codifica a un polipéptido de tumor de pulmón y/o una célula presentadora de antígenos (APC) que expresa al polipéptido de tumor de pulmón. Estas estimulaciones se realizan bajo determinadas condiciones y durante un tiempo suficiente para permitir la generación de células T específicas para el polipéptido de tumor de pulmón. Preferiblemente, un polipéptido de tumor de pulmón o un polinucleótido están presentes dentro de un vehículo de liberación, tal como una microesfera, y así facilitar la generación de células T específicas.

Se considera que las células T son específicas para el polipéptido de tumor de pulmón si las células T matan a células diana recubiertas con el polipéptido de tumor de pulmón o a células que expresen al gen que codifica a tales polipéptidos. La especificidad de las células T puede ser evaluada por cualquiera de las técnicas estándares. Por ejemplo, mediante el ensayo de liberación de cromo, o por ensayos de proliferación, un aumento mayor a dos veces el índice de estimulación en la lisis y/o en la proliferación, comparado con los controles negativos, indica la especificidad de las células T. Estos ensayos se pueden realizar, por ejemplo, como los describe Chen et al, en Cancer Res 54: 1065-1070, 1994. Como alternativa, la detección de la

proliferación de las células T se puede realizar por una gran variedad de técnicas conocidas. Por ejemplo, la proliferación de las células T se puede detectar midiendo la velocidad de síntesis de ADN (por ejemplo, pulsando las células T con timidina tritiada y midiendo la cantidad de timidina tritiada que se incorpora al ADN). Otra manera para detectar la proliferación de las células T incluye medir el incremento en la producción de interleuquina -2 (IL-2), el flujo de Ca^{2+}, o la toma de un colorante, tal como el 3- (4,5-dimetiltiazol -2- il) -2,5- difenil - tetrazolio. Como alternativa, se puede medir la síntesis de linfoquinas (tales como el interferón - gamma) o cuantificar el número relativo de células T que pueden responder al polipéptido de tumor de pulmón. Contactarlas con el polipéptido de tumor de pulmón (200 ng/ml - 100 μg/ml, preferiblemente 100 ng/ml - 25 μg/ml) durante 3 a 7 días, resulta en por lo menos un incremento de dos veces en la proliferación de las células T, y/o puede resultar en la activación de las células T contactarlas como se describe más arriba durante 2 a 3 horas, utilizando ensayos estándares para la medición de citoquinas, donde el nivel de liberación de citoquinas se incrementa dos veces (por ejemplo, TNF o IFN-γ como indicativos de la activación de células T (véase Coligan et al, Current Protocols in Immunology , volumen 1, Wiley Interscience (Greene 1998)). Las células T que han sido activadas, en respuesta al polipéptido de tumor de pulmón, al polinucleótido o a las APC que expresan a de tumor de pulmón, pueden ser $CD4^+$ y/o $CD8^+$. Las células T de tumor de pulmón específicas se pueden expandir usando técnicas comunes. En una realización preferida, las células T provenientes de un paciente o de un donante relacionado o no relacionado son administradas al paciente luego de la estimulación y de la expansión.

Para propósitos terapéuticos, las células T $CD4^+$ o $CD8^+$ que proliferan en respuesta a un polipéptido de tumor de pulmón, a un polinucleótido o a una APC pueden expandirse en cantidad ya sea in vitro o in vivo. La proliferación de tales células T in vitro puede lograrse en una variedad de formas. Por ejemplo, las células T pueden exponerse nuevamente a un polipéptido de tumor de pulmón, o aun polipéptido

corto que corresponda a una porción inmunogénica de tal polipéptido, con o sin el agregado de factores de crecimiento de células T, tales como la interleuquina -2 y/o de células estimuladoras que sinteticen un polipéptido de tumor de pulmón. Como alternativa, una o más células T que proliferan en presencia de un polipéptido de tumor de pulmón pueden expandirse en cantidad por clonado. Los métodos para clonar células son bien conocidos en la técnica, e incluyen dilución limitante.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y VACUNAS

Dentro de algunos aspectos, los polipéptidos, los polinucleótidos, las células T y/o los agentes de unión descriptos en la presente documentación pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas o en composiciones inmunogénicas (es decir, vacunas). Las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más de tales compuestos y un vehículo aceptable para su uso fisiológico. Las vacunas comprenden uno o más de tales compuestos y un inmunoestimulante. Los ejemplos de inmunoestimulantes incluyen coadyuvantes, microesferas biodegradables (por ejemplo, galáctido poliláctido) y liposomas (en los cuales se incorpora el compuesto; véase, por ejemplo, Fullerton, Patente de los EEUU N° 4235877). La preparación de la vacuna se describe en, por ejemplo, M F Powell y M J Newmann, editores, "Vaccine Design (the subunit and adjuvant approach)", Plenum Press (NY, 1995). Las composiciones farmacéuticas y las vacunas dentro del alcance de la presente invención pueden contener también otros compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos. Por ejemplo, puede haber presentes una o más porciones inmunogénicas de otros antígenos de tumor, ya sea incorporadas en un polipéptido de fusión o como un compuesto separado, dentro de la composición o de la vacuna.

Una composición farmacéutica o una vacuna puede contener ADN que codifique uno o más de los polipéptidos, descriptos anteriormente, de manera tal que el polipéptido se genere in – situ. Como se señaló anteriormente, el ADN puede estar presente dentro de una variedad de sistemas de liberación conocidos por aquellos

entrenados en la técnica, incluyendo sistemas de expresión de ácidos nucleicos, sistemas de expresión bacterianos y virales. Se conocen bien en la técnica numerosas técnicas de administración de genes, tales como aquellas descriptas por Rolland, Crit Rev Therap Drug Carrier Systems 15: 143-198, 1998, y las referencias citadas por él. Los sistemas de expresión de ácidos nucleicos apropiados contienen las secuencias necesarias de ADN para expresarse en el paciente (como un promotor adecuado y una señal de terminación). Los sistemas bacterianos de liberación involucran la administración de una bacteria (como por ejemplo *Bacillus – Calmette – Guerrin*) que exprese una porción inmunogénica del polipéptido en su superficie celular. En una realización preferida, el ADN se puede introducir usando un sistema de expresión viral (por ejemplo, viruela u otros virus pox, retrovirus o adenovirus) que pueden involucrar el uso de un virus no patógeno (defectuoso) apto para la replicación. Los sistemas apropiados se describen, por ejemplo, en Fisher - Hoch et al, Proc Natl Acad Sci USA 86:317 - 321, 1989; Flexner et al, Ann N Y Acad Sci 569: 86 - 103, 1989; Flexner et al, Vaccine 8: 17-21, 1990; Patentes de los EEUU N° 4603112, 4769330, y 5017487; WO 89/01973; Patente de los EEUU N° 4777127; GB 2200651; EP 0345242; WO 91/02805; Berkner, Biotechniques 6: 616 - 627, 1988; Rosenfeld et al, Science 252: 431-434, 1991; Kolls et al, Proc Natl Acad Sci USA 91: 215 - 219, 1994; Kass - Eisler et al, Proc Natl Acad Sci USA 90:11498 - 11502, 1993; Guzman et al, Circulation 88: 2838 - 2848, 1993; y Guzman et al, Circulation 88: 1202 - 1207, 1993. Las técnicas para incorporar ADN en dichos sistemas de expresión son bien conocidas para aquellos entrenados en la técnica. El ADN también puede estar "desnudo", como se describe, por ejemplo, en Ulmer et al, Science 259: 1745-1749, 1993, revisado por Cohen, Science, 259: 1691-1692, 1993. La captación de ADN desnudo se puede incrementar recubriendo el ADN sobre esferas biodegradables, las cuales son transportadas eficazmente dentro de las células.

Aunque se puede emplear cualquier portador apropiado conocido para aquellos

entrenados en la técnica en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el tipo de portador variará según el modo de administración. Las composiciones de la presente invención se podrán formular para cualquier modo apropiado de administración, incluso, por ejemplo, administración intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intracraneal, intravenosa, nasal, oral, o tópica. Para una administración parenteral, como una inyección subcutánea, el portador comprende preferentemente agua, una solución salina, alcohol, una grasa, una cera, o un buffer. Para una administración oral, se puede usar cualquiera de los portadores mencionados o un portador sólido, como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sucrosa, y carbonato de magnesio. Las microesferas biodegradables (por ejemplo, poliglicolato de polilactato) también se pueden emplear como portadores para las composiciones farmacéuticas de esta invención. Las microesferas biodegradables adecuadas se describen en, por ejemplo, las Patentes de los EEUU N° 4897268 y 5075109.

Dichas composiciones también pueden comprender buffers (por ejemplo, una solución salina regulada neutral o una solución salina regulada por fosfato), carbohidratos (por ejemplo, glucosa, manosa, sacarosa, o dextranos), manitol, proteínas, polipéptidos, o aminoácidos como glicina, antioxidantes, agentes quelatantes, como EDTA o glutatión, coadyuvantes (por ejemplo, hidróxido de aluminio), y/o conservantes. O bien, las composiciones de la presente invención se pueden formular como un liofilizado. También se puede encapsular compuestos dentro de liposomas usando una tecnología bien conocida.

En las vacunas de esta invención se puede emplear cualquiera de una variedad de inmunoestimulantes. Por ejemplo, puede incluirse un coadyuvante. La mayoría de los coadyuvantes contienen una sustancia diseñada para proteger al antígeno de un catabolismo rápido, como por ejemplo hidróxido de aluminio o aceite mineral, y un estimulador de la respuesta inmune, como por ejemplo lípido A, y proteínas derivadas

de *Bortadella pertussis* o *Mycobacterium tuberculosis*. Los coadyuvantes adecuados están disponibles comercialmente como, por ejemplo, el Coadyuvante Incompleto y el Coadyuvante Completo de Freund (Difco Laboratories, Detroit, MI), el Coadyuvante 65 Merck (Merck and Company, Inc, Rahway, NJ), las sales de aluminio tales como el gel de hidróxido de aluminio (alumbre) o de fosfato de aluminio, las sales de calcio, de hierro o de cinc, una suspensión insoluble de tirosina acilada, los azúcares acilados, los polisacáridos catiónica o aniónicamente derivatizados, los polifosfazenos, las microesferas biodegradables, el monofosforil lípido A y quil A. Las citoquinas, tales como la GM - CSF o las interleuquinas 2, 7 ó 12, pueden usarse también como coadyuvantes.

Dentro de las vacunas provistas en la presente documentación, la composición coadyuvante se diseña preferiblemente para inducir una respuesta inmune predominantemente del tipo Th1. Los niveles elevados de citoquinas tipo Th1 (por ejemplo, IFN-γ, TNFα, IL-2 e IL-12) tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunes mediadas por células ante un antígeno administrado. En contrasto, los niveles elevados de citoquinas tipo Th2 (por ejemplo, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) tienden a favorecer la inducción de respuestas inmunes humorales. Después de la aplicación de una vacuna como la que se describe en la presente documentación, un paciente tendrá una respuesta inmune que incluya respuestas tipo Th1 y Th2. Dentro de una realización preferida, en la cual una respuesta sea predominantemente de tipo Th1, el nivel de las citoquinas tipo Th1 aumentará en mayor extensión que el nivel de las citoquinas tipo Th2. Los niveles de estas citoquinas pueden evaluarse fácilmente usando ensayos comunes. Por una revisión de las familias de citoquinas, véase Mosmann y Coffmann, Ann Rev Immunol: 145-173, 1989.

Los coadyuvantes preferidos para su uso en la generación de una respuesta predominantemente de tipo Th1, por ejemplo, una combinación de monofosforil lípido A, preferiblemente, de monofosforil lípido A 3-de-O-acilado (3D-MPL), junto con una sal

de aluminio. Los coadyuvantes MPL están disponibles de Ribi ImmunoChem Research Inc (Hamilton, MT) (véanse las Patentes de los EEUU N° 4436727, 4877611, 4866034, 4912094). Los oligonucleótidos que contienen CpG (en los cuales el dinucleótido CpG no está metilado) también inducen una respuesta predominantemente tipo Th1. Tales oligonucleótidos son bien conocidos y se describen en, por ejemplo, WO 96/02555. Otro coadyuvante preferido es una saponina, preferiblemente QS21, que puede usarse sola o en combinación con otros coadyuvantes. Por ejemplo, un sistema mejorado involucra la combinación de un monofosforil lípido A y un derivado de saponina, tal como la combinación de QS21 y 3D-MPL, como se describe en WO 94/00153, o una composición menos reactogénica donde QS21 esté fraguado con colesterol, como se describe en WO 96/33739. Otras formulaciones preferidas comprenden una emulsión de aceite en agua y tocoferol. Una formulación particularmente potente que involucra QS21, 3D-MPL y tocoferol en una emulsión de aceite en agua se describe en WO 95/17210. Cualquier vacuna provista en la presente documentación puede prepararse usando métodos bien conocidos que resultan en una combinación de antígeno, mejorador de la respuesta inmune y un vehículo o excipiente adecuado.

Las composiciones de la invención se pueden administrar como parte de una formulación de liberación sostenida (es decir, una formulación como una cápsula o esponja que efectúa una lenta liberación del compuesto, luego de la administración). Dichas formulaciones se pueden preparar en general usando una tecnología bien conocida y se pueden administrar, por ejemplo, por implante subcutáneo, rectal, u oral, o por implante en el sito de interés esperado. Las formulaciones de liberación sostenida pueden contener un polipéptido, un polinucleótido, o un anticuerpo disperso en una matriz transportadora y/o contenido en un reservorio rodeado por una membrana controladora de velocidad. Los vehículos para su uso en dichas formulaciones son biocompatibles, y también pueden ser biodegradables; con preferencia, la formulación provee un nivel relativamente constante de liberación del

componente activo. La cantidad de componente activo contenido en una formulación de liberación sostenida depende del sitio de implante, la velocidad y la duración esperada de la liberación así como la naturaleza de la condición por ser tratada o prevenida.

Puede emplearse cualquiera de una variedad de vehículos en las composiciones farmacéuticas y las vacunas para facilitar la producción de una respuesta inmune específica para antígeno que se dirige hacia células tumorales. Los vehículos de administración incluyen células presentadoras de antígenos (APC), tales como células dendríticas, macrófagos, células B, monocitos y otras células que puedan estar diseñadas para ser APC eficientes. Tales células pueden estar modificadas genéticamente (aunque no necesitan estarlo) para aumentar la capacidad de presentación de antígeno, para mejorar la activación y/o el mantenimiento de la respuesta de las células T, para tener efectos anti - tumorales per se y/o para ser inmunológicamente compatibles con el receptor (es decir, haplotipo HLA coincidente). Las APC pueden aislarse generalmente de cualquiera de una variedad de fluidos y órganos biológicos, incluyendo tejidos tumorales y peritumorales, y pueden ser células autólogas, alogénicas, singenéicas o xenogenéicas.

Algunas realizaciones preferibles de la presente invención usan células dendríticas o progenitores de las mismas como células presentadoras de antígenos. Las células dendríticas son APC altamente potentes (Bancherau y Steinmann, Nature 392: 245-251, 1998) y se ha demostrado que son efectivas como un coadyuvante fisiológico para generar inmunidad profiláctica o terapéutica antitumoral (véase Timmerman y Levy, Ann, Rev Med 50: 507-529, 1999). En general, las células dendríticas pueden identificarse sobre la base de su forma típica (estrelladas in situ, con procesos citoplasmáticos marcados (dendritas) visibles in vitro), por su capacidad de asimilar, procesar y presentar antígenos con alta eficiencia, y por su capacidad de activar respuestas en células T vírgenes. Las células dendríticas pueden, por supuesto, diseñarse para expresar receptores específicos para superficies celulares o ligandos

que no se hallen comúnmente en células dendríticas in vivo o ex vivo, y tales células dendríticas modificadas están contempladas por la presente invención. Como una alternativa a las células dendríticas, las vesículas secretadas de células dendríticas cargadas con antígenos (llamadas exosomas) pueden usarse dentro de una vacuna (véase Zitvogel et al, Nature Med 4: 594-600, 1998).

Las células dendríticas y los progenitores pueden obtenerse de sangre periférica, de médula ósea, de células infiltradoras de tumores, de nódulos linfáticos, del bazo, de la piel, de la sangre del cordón umbilical o de cualquier otro tejido o fluido adecuado. Por ejemplo, las células dendríticas pueden diferenciarse ex vivo agregando una combinación de citoquinas tales como GM - CSF, IL-4, IL-3 y/o TNFα a cultivos de monocitos cosechados de sangre periférica. Como alternativa, las células CD34 positivas cosechadas de sangre periférica, del cordón umbilical o de la médula ósea pueden diferenciarse en células dendríticas agregando al medio de cultivo combinaciones de GM - CSF, IL-3, TNFα, ligando CD40, LPS, ligando flt3 y/u otros compuestos que induzcan la maduración y la proliferación de células dendríticas.

Las células dendríticas se categorizan convenientemente como células "inmaduras" y "maduras", lo que permite una forma simple de discriminar dos fenotipos bien caracterizados. Sin embargo, esta nomenclatura no debería construirse para excluir todos los posibles estadíos intermedios de diferenciación. Las células dendríticas inmaduras se caracterizan como APC con una alta capacidad para la asimilación y el procesamiento de antígenos, lo que se correlaciona con la alta expresión del receptor Fcγ, el receptor de manosa y el marcador DEC-205. El fenotipo maduro se caracteriza típicamente por una menor expresión de estos marcadores, pero por una alta expresión simultánea de moléculas de superficie celular responsables de la activación de células T, tales como los CMH clase I y clase II, las moléculas de adhesión (por ejemplo, CD54 y CD11) y las moléculas coestimulatorias (por ejemplo, CD40, CD80, CD86 y 4-1BB).

Las APC pueden generalmente transfectarse con un polinucleótido que codifique una proteína de tumor de pulmón (o una porción o una variante de la misma) de manera que el polipéptido de tumor de pulmón, o una porción inmunogénica del mismo, se exprese en la superficie de la célula. Tal transfección puede tener lugar ex vivo, y puede usarse luego una composición o una vacuna que comprenda tales células transfectadas para propósitos terapéuticos, como se describe en la presente documentación. Como alternativa, puede administrarse a un paciente un vehículo de entrega de genes que se dirija a células dendríticas o a otras células presentadoras de antígenos, lo que resulta en la transfección que ocurre in vivo. La transfección in vivo y ex vivo de células dendríticas, por ejemplo, puede llevarse a cabo generalmente usando cualquier método disponible en la técnica, tal como aquellos descriptos en WO 97/24447, o la aproximación del cañón de genes descripta por Mahvi et al, Immunology and cell Biology 75: 456-460, 1997. La carga con antígeno de las células dendríticas puede lograrse incubando células dendríticas o células progenitoras con el polipéptido de tumor de pulmón, con ADN (desnudo o dentro de un plásmido vector) o con ARN, o con un complemento inmunológico que provea una ayuda de células T (por ejemplo, una molécula transportadora). Como alternativa, puede pulsarse una célula dendrítica con un complemento no conjugado, en forma separada o en presencia del polipéptido.

TERAPIA PARA EL CÁNCER

En otros aspectos de la presente invención, las composiciones descriptas en la presente documentación pueden usarse para la inmunoterapia del cáncer, tal como el cáncer de pulmón. Dentro de tales métodos, las composiciones farmacéuticas y las vacunas se administran típicamente a un paciente. Como se lo usa en la presente documentación, un "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, preferiblemente a un humano. Un paciente puede estar o no afligido con cáncer. De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas y las vacunas anteriores pueden usarse para evitar el desarrollo de un cáncer o para tratar un paciente afligido con un

cáncer. Un cáncer puede diagnosticarse usando criterios generalmente aceptados en la técnica, incluyendo la presencia de un tumor maligno. Las composiciones farmacéuticas y las vacunas pueden administrarse ya sea antes o después de la remoción quirúrgica de tumores primarios y/o de un tratamiento tal como la administración de radioterapia o de drogas quimioterapéuticas convencionales.

Dentro de algunas realizaciones, la inmunoterapia puede ser inmunoterapia activa, en la cual el tratamiento se basa en la estimulación in vivo del sistema inmune del hospedador para que reaccione contra tumores con la administración de agentes modificadores de la respuesta inmune (tales como los polipéptidos y los polinucleótidos descriptos en la presente documentación).

Dentro de otras realizaciones, la inmunoterapia puede ser inmunoterapia pasiva, en la cual el tratamiento involucra la entrega de agentes con reactividad inmune establecida contra tumores (tales como células efectoras o anticuerpos) que pueden mediar directa o indirectamente efectos antitumorales, y no depende necesariamente de un sistema inmune hospedador intacto. Los ejemplos de células efectoras incluyen células T, como se describió anteriormente, linfocitos T (tales como linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos y linfocitos $CD4^+$ ayudantes T infiltradores de tumores), células exterminadoras (tales como células Exterminadoras Naturales y células exterminadoras activadas o linfoquinas), células B y células presentadoras de antígenos (tales como células dendríticas y macrófagos) que expresen un polipéptido provisto en la presente documentación. Los receptores T y los receptores de anticuerpos específicos para los polipéptidos indicados en la presente documentación pueden clonarse, expresarse y transferirse en otros vectores o células efectoras para inmunoterapia adoptiva. Los polipéptidos provistos en la presente documentación pueden también usarse para generar anticuerpos o anticuerpos anti - idiotípicos (como se describió anteriormente y en la Patente de los EEUU N° 4918164) para inmunoterapia pasiva.

Las células efectoras pueden obtenerse generalmente en cantidades suficientes

para una inmunoterapia adoptiva mediante su cultivo in vitro, como se describe en la presente documentación. Las condiciones de cultivo para expandir células efectoras únicas específicas para antígenos hasta una cantidad de varios billones manteniendo el reconocimiento de antígenos se conocen bien en la técnica. Tales condiciones de cultivo in vitro típicamente usan una estimulación intermitente con antígeno, comúnmente en presencia de citoquinas (tal como IL-2) y células alimentadoras que no se dividen. Como se indicó con anterioridad, los polipéptidos inmunorreactivos provistos en la presente invención pueden usarse para expandir rápidamente cultivos de células T específicas para antígenos de manera de generar una cantidad suficiente de células para inmunoterapia. En particular, las células presentadoras de antígenos, tales como las células dendríticas, los macrófagos, los monocitos, los fibroblastos o las células B, pueden pulsarse con polipéptidos inmunorreactivos o transfectarse con uno o más olinucleótidos usando procedimientos comunes bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, las células presentadoras de antígenos pueden transfectarse con un polinucleótido que tenga un promotor apropiado para aumentar la expresión en un sistema de virus recombinante u otro sistema de expresión. Las células efectoras cultivadas para su uso en terapia deben ser capaces de crecer y distribuirse ampliamente, y de sobrevivir a largo plazo in vivo. Los estudios han mostrado que puede inducirse a las células efectoras cultivadas por medio de la estimulación repetida con antígeno suplido con IL-2 (véase, por ejemplo, Cheevre et al, Immunological Reviews 157: 177, 1997).

Como alternativa, puede introducirse un vector que exprese un polipéptido recitado en la presente documentación puede introducirse en células presentadoras de antígeno tomadas de un paciente y propagadas en forma clonal ex vivo para su transplante nuevamente en el mismo paciente. Las células transfectadas pueden introducirse nuevamente en el paciente usando cualquier medio conocido en la técnica, preferiblemente en forma estéril por administración intravenosa, intracavitaria,

intraperitoneal o intratumoral.

Las rutas y la frecuencia de administración de las composiciones descriptas en la presente documentación, así como la dosificación, variarán de individuo a individuo, y pueden ser fácilmente establecidas usando técnicas comunes. En general, las composiciones farmacéuticas y las vacunas pueden administrarse por inyección (por ejemplo, intracutánea, intramuscular, intravenosa o subcutánea), por vía intranasal (por ejemplo, por aspiración) o por vía oral. Preferiblemente, pueden administrarse entre 1 y 10 dosis en un período de 52 semanas. Preferiblemente, se administran 6 dosis en un intervalo de 1 mes, y pueden darse vacunas de refuerzo en forma periódica a partir de allí. Pueden resultar adecuados protocolos alternativos para pacientes individuales. Una dosis adecuada es una cantidad de un compuesto que, cuando se la administra como se describió anteriormente, es capaz de promover una respuesta inmune anti - tumor, y está al menos 10 a 50% sobre al nivel basal (es decir, sin tratar). Tal respuesta puede revisarse midiendo los anticuerpos anti tumor en un paciente o por la generación dependiente de vacunas de células efectoras citolíticas capaces de matar las células tumorales del paciente in vitro. Tales vacunas deberían ser también capaces de causar una respuesta inmune que conduzca a una resultado clínico mejorado (por ejemplo, remisiones más frecuentes, supervivencia completa o parcial o más duradera libre de enfermedad) en pacientes vacunados en comparación con pacientes no vacunados. En general, para las composiciones farmacéuticas y las vacunas que comprenden uno o más polipéptidos, la cantidad de cada polipéptido presente está en rangos de dosificación de 25 μg a 5 mg por kg de hospedador. Los tamaños adecuados de las dosis variarán con el tamaño del paciente, pero irán típicamente de alrededor de 0,1 ml a alrededor de 5 ml.

En general, un régimen apropiado de dosificación y de tratamiento provee los compuestos activos en una cantidad suficiente como para proveer un beneficio terapéutico y/o profiláctico. Tal respuesta puede revisarse estableciendo un resultado

clínico mejorado (por ejemplo, remisiones más frecuentes, supervivencia completa o parcial o más duradera libre de enfermedad) en pacientes tratados respecto de pacientes sin tratar. Los aumentos en las respuestas inmunes preexistentes a una proteína de tumor de pulmón generalmente se correlacionan con un resultado clínico mejorado. Tales respuestas inmunes pueden evaluarse generalmente usando ensayos de proliferación común, de citotoxicidad o de citoquinas, que pueden llevarse a cabo usando muestras obtenidas de un paciente antes y después del tratamiento.

MÉTODOS PARA DETECTAR CÁNCER

En general, se puede detectar un tipo de cáncer en un paciente basado en la presencia de una o varias proteínas tumorales de pulmón y/o polinucléotidos que codifican dichas proteínas en una muestra biológica (por ejemplo, sangre, suero, orina y/o biopsias de tumores) obtenida del paciente. En otras palabras, dichas proteínas se pueden usar como marcadores para indicar la presencia o ausencia de un tipo de cáncer, como un cáncer de pulmón. Además, dichas proteínas pueden ser de utilidad en la detección de otros tipos de cáncer. Los agentes de unión de la invención permiten detectar en general el nivel de antígeno que se une con el agente en la muestra biológica. Se puede utilizar sondas y cebadores de polinucleótidos para detectar el nivel de ARNm que codifica una proteína tumoral, lo cual también indica la presencia o ausencia de cáncer. En general, la secuencia del tumor de pulmón debería estar presente a un nivel que es por lo menos tres veces más alto en el tejido tumoral que en tejidos normales.

Existe una variedad de formatos de ensayos conocidos para los expertos en el arte para usar un agente de unión para detectar marcadores de polipéptidos en una muestra. Véase, por ejemplo, Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988. En general, la presencia o ausencia de un tipo de cáncer en un paciente se puede determinar de la siguiente manera: (a) la muestra biológica obtenida de un paciente se pone en contacto con un agente de unión; (b) se

detecta en la muestra el nivel de polipéptido que se une con el agente de unión; y (c) se compara el nivel de polipéptido con un valor de corte predeterminado.

En una realización preferida, el ensayo consiste en el uso del agente de unión, inmovilizado sobre un soporte sólido al cual se pueda unir y la separación del polipéptido del resto de la muestra. El polipéptido ligado se puede detectar luego usando un reactivo detector que contiene un grupo informante y que se une específicamente al complejo de polipéptidos / agente de unión. Dichos reactivos de detección pueden comprender, por ejemplo, un agente de unión que se una específicamente al polipéptido, o un anticuerpo, u otro agente que se liga específicamente con el agente de unión, como una antiinmunoglobulina, proteína G, proteína A o una lectina. Como alternativa, se puede usar un ensayo competitivo, en el cual se marca un polipéptido con un grupo informante y se permite que se una con el agente de unión inmovilizado, después de incubar el agente de unión con la muestra. La medida en la cual los componentes de la muestra inhiben la unión del polipéptido marcado con el agente de unión indica la reactividad de la muestra con el agente de unión inmovilizado. Los polipéptidos apropiados para su uso en dichos ensayos incluyen proteínas tumorales de pulmón de longitud completa y porciones de las mismas, con las cuales se une el agente de unión, como ya se mencionó.

El soporte sólido puede ser cualquier material conocido por los expertos en el arte, con el cual se puede unir la proteína tumoral. Por ejemplo, el soporte sólido puede ser una cavidad de prueba en una placa para microtitulación o una membrana de nitrocelulosa u otra membrana apropiada. Como alternativa, el soporte puede ser una perla o disco, como vidrio, fibra de vidrio, látex o un material plástico como poliestireno o cloruro de polivinilo. El soporte también puede ser una partícula magnética o un sensor de fibra óptica, como los descriptos, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. Nº: 5.359.681. El agente de unión puede ser inmovilizado sobre el soporte sólido usando una variedad de técnicas conocidas por los expertos en el arte, las cuales se describen

ampliamente en la literatura científica y de patentes. En el contexto de la presente invención, el término "inmovilización" se refiere tanto a una asociación no covalente, como una adsorción, como a una unión covalente (la cual puede ser una unión directa entre el agente y los grupos funcionales en el soporte o puede ser una unión por medio de un agente de entrecruzamiento). Se prefiere una inmovilización por adsorción a una cavidad en una placa para microtitulación o a una membrana. En dichos casos, se puede lograr la adsorción permitiendo el contacto del agente de unión, en un buffer apropiado, con el soporte sólido durante un tiempo adecuado. El tiempo de contacto varía con la temperatura, pero es en general entre 1 hora y 1 día aproximadamente. En general, el contacto de la cavidad de una placa para microtitulación plástica (como poliestireno o cloruro de polivinilo) con una cantidad de agente de unión que varía entre 10 ng y 10 μg aproximadamente, con preferencia entre 100 ng y 1 μg aproximadamente, es suficiente para inmovilizar una cantidad adecuada de agente de unión.

La unión covalente del agente de unión a un soporte sólido se puede lograr en general haciendo reaccionar primero el soporte con un reactivo bifuncional que reaccionará tanto con el soporte como con un grupo funcional, como un grupo amino o hidroxilo, en el agente de unión. Por ejemplo, el agente de unión se podrá unir en forma covalente a soportes que tengan un revestimiento de polímeros apropiado usando benzoquinona o por condensación de un grupo aldehído en el soporte con una amina y un hidrógeno activo en la pareja de unión (véase, por ejemplo, Pierce Immunotechnology Catalog and Handbook, 1991, en A12-A13).

En ciertas realizaciones, el ensayo es un ensayo de tipo sándwich con dos anticuerpos. Este ensayo se puede llevar a cabo poniendo primero un anticuerpo que se ha inmovilizado sobre un soporte sólido, comúnmente la cavidad de una placa para microtitulación, en contacto con la muestra, de modo tal que los polipéptidos presentes en la muestra puedan unirse con el anticuerpo inmovilizado. Después se separa la

muestra no unida de los complejos polipéptidos - anticuerpos inmovilizados y se agrega un reactivo detector (con preferencia, un segundo anticuerpo capaz de unirse en un sitio distinto en el polipéptido) que contiene un grupo informante. La cantidad de reactivo detector que permanece unido al soporte sólido se determina luego usando un método apropiado para el grupo informante específico.

Más específicamente, una vez inmovilizado el anticuerpo sobre el soporte como ya se describió, en general se bloquean los sitios de unión de las proteínas restantes en el soporte. Se puede utilizar cualquier agente de bloqueo conocido por los expertos en el arte, como albúmina de suero bovino o Tween 20™ (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). El anticuerpo inmovilizado se incuba luego con la muestra, y se deja que el polipéptido se una con el anticuerpo. La muestra se puede diluir con un diluyente apropiado, como solución fosfato salina (PBS), antes de la incubación. En general, el tiempo de contacto apropiado (es decir, el tiempo de incubación) es un periodo suficiente como para detectar la presencia del polipéptido dentro de una muestra obtenida de un individuo con cáncer de pulmón. Preferentemente, el tiempo de contacto es suficiente para lograr un nivel de unión que representa al menos un 95% del nivel logrado en el equilibrio entre el polipéptido unido y no unido. Los expertos en el arte comprenderán que el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio se puede determinar fácilmente evaluando el nivel de unión que tiene lugar sobre un período de tiempo. A temperatura ambiente, en general es suficiente un tiempo de incubación aproximado de 30 minutos.

Después, se puede eliminar la muestra no unida lavando el soporte sólido con un buffer apropiado, como PBS con Tween 20™ 0,1%. Luego se puede agregar el segundo anticuerpo, que contiene un grupo informante, al soporte sólido. Los grupos informantes preferidos incluyen los grupos ya mencionados.

El reactivo detector se incuba después con el complejo anticuerpo - polipéptido inmovilizado por un tiempo suficiente como para permitir la detección del polipéptido

unido. En general se puede determinar el tiempo necesario evaluando el nivel de unión que se produce sobre un tiempo dado. A continuación se eliminar el reactivo detector no unido y se detecta el reactivo detector usando el grupo informante. El método empleado para detectar el grupo informante depende de la naturaleza del grupo informante. Para grupos radioactivos, en general son convenientes los métodos autoradiográficos o de conteo de centelleo. Se pueden emplear métodos espectroscópicos para detectar coloraciones, grupos luminiscentes y grupos fluorescentes. Se puede detectar biotina usando avidina, acoplada a un grupo informante distinto (comúnmente un grupo fluorescente o radioactivo o una enzima). Los grupos informantes de enzimas se pueden detectar en general por adición de un substrato (habitualmente, sobre un periodo de tiempo específico), seguido de análisis espectroscópico, u otros análisis, de los productos de reacción.

Para determinar la presencia o ausencia de un tipo de cáncer, tal como cáncer de pulmón, la señal detectada del grupo informante que permanece unido al soporte sólido se compara en general con una señal correspondiente a un valor de corte predeterminado. En una realización preferida, el valor de corte para detectar cáncer es la señal media promedio obtenida cuando se incuba el anticuerpo inmovilizado con muestras de pacientes sin cáncer. En general, se considera positiva de cáncer una muestra que genera una señal cuya desviación estándar representa tres veces el valor de corte predeterminado. En una realización preferida alternativa, se determina el valor de corte usando una Curva de Operador Receptor [Receiver Operator Curve], según el método de Sackett et al, *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*, Little Brown and Co., 1985, p. 106-7. Brevemente, en esta realización, el valor de corte se puede determinar a partir de un diagrama de pares de índices verdaderos positivos (es decir, sensibilidad) e índices falso positivos (100% especificidad) que corresponden a cada valor de corte posible para el resultado de la prueba de diagnóstico. El valor de corte en el diagrama, que es el más próximo al margen izquierdo superior (es decir, el

valor que encierra el área mayor), es el valor de corte más preciso, y una muestra que genera una señal mayor al valor de corte determinado por este método se puede considerar positiva. Como alternativa, se puede cambiar el valor de corte a la izquierda a lo largo del diagrama, para minimizar el índice falso positivo, o a la derecha, para minimizar el índice falso negativo. En general, una muestra que genera una señal mayor al valor de corte determinado por este método se considera positiva de cáncer.

En una realización afín, el ensayo se realiza en un formato de prueba de línea o de paso de flujo, en el cual el agente de unión se inmoviliza sobre una membrana, tal como de nitrocelulosa. En la prueba de paso de flujo, los polipéptidos dentro de la muestra se unen al agente de unión inmovilizado, mientras la muestra pasa a través de la membrana. Un segundo agente de unión marcado se une entonces al complejo agente de unión - polipéptido, mientras una solución que contiene el segundo agente de unión pasa a través de la membrana. Después se puede detectar el segundo agente de unión unido, del modo ya descripto. En el formato de prueba de línea, un extremo de la membrana con el cual está ligado el agente de unión está inmerso en una solución que contiene la muestra. La muestra migra por la membrana a través de una región que contiene el segundo agente de unión, y hacia el área del agente de unión inmovilizado. La concentración del segundo agente de unión en el área del anticuerpo inmovilizado indica la presencia de cáncer. Típicamente, la concentración del segundo agente de unión en dicho sitio genera un patrón, como una línea, que se puede visualizar. La ausencia de dicho patrón indica un resultado negativo. En general, se selecciona una cantidad de agente de unión inmovilizado en la membrana para generar un patrón visible, cuando la muestra biológica contiene un nivel de polipéptidos que sería suficiente para generar una señal positiva en el ensayo de tipo sándwich de dos anticuerpos, en el formato ya mencionado. Los agentes de unión preferidos para su uso en dichos ensayos son anticuerpos y sus fragmentos de unión de antígenos. Preferentemente, la cantidad de anticuerpo inmovilizado en la membrana varía de 25

ng a 1 µg aproximadamente, y con más preferencia de 50 ng a 500 ng aproximadamente. Dichas pruebas se pueden realizar en general con una cantidad muy pequeña de muestra biológica.

Por supuesto, existen otros numerosos protocolos de ensayos que son apropiados para su uso con las proteínas tumorales o los agentes de unión de la presente invención. Las descripciones anteriores son a modo ilustrativo solamente. Por ejemplo, será evidente para los especialistas en la técnica que es posible modificar los protocolos mencionados con el fin de utilizar los polipéptidos de tumores pulmonares para detectar anticuerpos que se unan a dichos polipéptidos en una muestra biológica. La detección de dichos anticuerpos específicos de proteína tumorales de pulmón se puede correlacionar con la presencia de un tipo de cáncer.

También, o como alternativa, se puede detectar la presencia de un cáncer sobre la base de la presencia de células T que reaccionen específicamente con una proteína tumoral de pulmón en una muestra biológica. En algunos métodos, se incuba una muestra biológica que comprende células T $CD4^+$ y/o $CD8^+$ aisladas de un paciente con un polipéptido tumoral de pulmón, un polinucleótido que codifica dicho polipéptido y/o una APC que exprese por lo menos una porción inmunogénica de dicho polipéptido, y se detecta la presencia o ausencia de la activación específica de las células T. Las muestras biológicas adecuadas, pero sin limitaciones, células T aisladas. Por ejemplo, las células T se pueden aislar de un paciente mediante técnicas de rutina (tal como la centrifugación por gradiente de densidad Ficoll/Hypaque de linfocitos de sangre periférica). Las células T también se pueden incubar *in vitro* durante 2-9 días (típicamente 4 días) a 37 °C con el polipéptido (*por ejemplo*, 5 - 25 µg/ml). Puede ser conveniente incubar otra alícuota de muestra de células T en ausencia del polipéptido tumoral de pulmón para que sirva como control. Para las células T $CD4^+$, la activación se detecta preferentemente evaluando la proliferación de las células T. Para las células T $CD8^+$, la activación se detecta preferentemente evaluando la actividad citolítica. Un

nivel de proliferación que sea por lo menos dos veces mayor y/o un nivel de actividad citolítica que sea por lo menos 20% mayor que en pacientes sanos indica la presencia de un tipo de cáncer en el paciente.

Como ya se mencionó, también, o como alternativa, se puede detectar cáncer, basado en el nivel de ARNm que codifica una proteína tumoral de pulmón en una muestra biológica. Por ejemplo, se puede utilizar al menos dos cebadores de oligonucleótidos en un ensayo en una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar una porción de ADNc de tumor de pulmón derivado de una muestra biológica, donde por los menos uno de los cebadores de oligonucleótidos es específico para (es decir, se hibridiza con) un polinucleótido que codifica la proteína tumoral de pulmón. El ADNc amplificado se separa y detecta después usando técnicas bien conocidas en el arte, como electroforesis sobre gel. Del mismo modo, se pueden utilizar las sondas de oligonucleótidos que se hibridizan específicamente con un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón en un ensayo de hibridización para detectar la presencia del polinucleótido que codifica la proteína tumoral en una muestra biológica.

Con el fin de lograr una hibridización bajo condiciones de ensayo, las sondas y los cebadores de oligonucleótidos deben comprender una secuencia de oligonucleótidos que tiene al menos 60% aproximadamente, con preferencia al menos 75% aproximadamente, más preferentemente al menos 90% aproximadamente, de identidad con una porción de un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón que tiene una longitud de al menos 10 nucleótidos, con preferencia al menos 20 nucleótidos. Preferentemente, los cebadores y/o las sondas de oligonucleótidos se hibridizarán con un polinucleótido que codifica un polipéptido de la invención bajo condiciones moderadamente rigurosas, como ya se explicó. Los cebadores y/o las sondas de oligonucleótidos que se podrán utilizar convenientemente en los métodos de diagnóstico descriptos en la invención tienen preferentemente una longitud de al

menos 10-40 nucleótidos. En una realización preferida, los cebadores de oligonucleótidos comprenden al menos 10 nucleótidos adyacentes, más preferentemente, al menos 15 nucleótidos adyacentes, de una molécula de ADN que tiene una secuencia representada en las SEQ ID Nº: 1-31, 49-55, 63,64, 66, 68-72, 78-80, 84-92 y 217-389. Las técnicas para ensayos basados en PCR y ensayos de hibridización son bien conocidas en el arte (véase, por ejemplo, Mullis et al, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 51:263, 1987; Erlich ed. *PCR Technology*, Stockton Press, NY, 1989).

Un ensayo preferido emplea RT-PCR, en el cual se aplica PCR junto con una transcripción inversa. En general, se extrae ARN de una muestra biológica, como tejido de biopsia, y se transcribe en forma inversa para producir moléculas de ADNc. La amplificación por PCR usando al menos un cebador específico genera una molécula de ADNc, la cual se puede separar y visualizar usando, por ejemplo, electroforesis sobre gel. La amplificación se puede efectuar con muestras biológicas tomadas de un paciente de prueba y de un individuo que no padece cáncer. La reacción de amplificación se puede realizar en varias diluciones de ADNc que abarcan dos órdenes de magnitud. En general se considera positivo un incremento doble o mayor en la expresión de varias diluciones de la muestra del paciente de prueba, comparado con las mismas diluciones de la muestra no cancerígena,.

En otra realización, las composiciones descriptas se pueden usar como marcadores para el avance de cáncer. En esta realización, los ensayos descriptos anteriormente para el diagnóstico de un tipo de cáncer se llevan a cabo sobre el tiempo y se evalúan los cambios en el nivel de polipéptido(s) o polinucleótido reactivos. Por ejemplo, los ensayos se pueden llevar a cabo cada 24-72 horas por un período de 6 meses a 1 año y después según necesidad. En general, se considera que el cáncer avanza en aquellos pacientes en los cuales el nivel de polipéptido o polinucleótido detectado aumenta en el tiempo. Por el contrario, se considera que el cáncer no

avanza cuando el nivel de polipéptido o polinucleótido reactivo permanece constante o disminuye con el tiempo.

Ciertos diagnósticos *in vivo* se pueden realizar directamente en el tumor. Uno de dichos ensayos consiste en poner las células del tumor en contacto con un agente de unión. El agente de unión unido se puede detectar después directa o indirectamente mediante un grupo informante. Dichos agentes de unión se pueden usar también en aplicaciones histológicas. Como alternativa, se pueden utilizar sondas de polinucleótidos en dichas aplicaciones.

Como ya se mencionó, para mejorar la sensibilidad se pueden evaluar múltiples marcadores de proteínas de tumores de pulmón en una muestra dada. Resultará evidente que los agentes de unión específicos para distintas proteínas de la invención podrán ser combinados en un solo ensayo. Además, se pueden múltiples cebadores o sondas en forma concurrente. La selección de marcadores de proteínas tumorales se puede basar en experimentos de rutina para determinar combinaciones que resulten en una sensibilidad óptima. Además, o como alternativa, se pueden combinar los ensayos para las proteínas tumorales de la invención con ensayos para otros antígenos de tumores conocidos.

KITS DE DIAGNÓSTICO

La presente invención provee además kits para su uso en cualquiera de los métodos de diagnóstico descriptos anteriormente. Dichos kits comprenden típicamente dos o varios componentes necesarios para efectuar un ensayo de diagnóstico. Los componentes pueden ser compuestos, reactivos, contenedores y/o equipos. Por ejemplo, un contenedor de un kit podrá contener un anticuerpo monoclonal o un fragmento del mismo que se una específicamente a una proteína tumoral de pulmón. Dichos anticuerpos o fragmentos se pueden proveer unidos a un material de soporte, como ya se explicó. Uno o varios contenedores adicionales pueden contener elementos, tales como reactivos o buffers, que se utilizarán en el ensayo. Dichos kits

también, o alternativamente, podrán contener un reactivo detector, como ya se mencionó, que contiene un grupo informante apropiado para una detección directa o indirecta de la unión del anticuerpo.

Como alternativa, se puede diseñar un kit para detectar el nivel de ARNm que codifica una proteína tumoral de pulmón en una muestra biológica. Dichos kits comprenden en general al menos una sonda o un cebador de oligonucleótidos, como ya se mencionó, que se hibridice con un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón. Se puede usar dicho oligonucleótido, por ejemplo, en un ensayo de hibridación o PCR. Los componentes adicionales que también pueden estar presentes dentro de dichos kits incluyen un segundo oligonucleótido y/o un segundo contenedor o reactivo de diagnóstico, para facilitar la detección de un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración de la invención y no como limitaciones a la misma.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

PREPARACIÓN DE SECUENCIAS DE ADNc ESPECÍFICAS DE TUMORES DE PULMÓN EMPLEANDO RT-PCR PARA UN MUESTREO DIFERENCIAL("DIFFERENTIAL DISPLAY RT-PCR").

Este ejemplo ilustra la preparación de moléculas de ADNc que codifican polipéptidos específicos de tumor de pulmón empleando un muestro diferencial.

Las muestras de tejido se prepararon a partir de tumores de pulmón y de tejido normal de un paciente con cáncer de pulmón, cuyo diagnóstico fue confirmado por análisis patológicos después de tomar la muestra del paciente. Se extrajo ARN normal y ARN tumoral de las muestras; se aisló el ARNm y se convirtió en ADNc empleando un cebador anclado en 3' a $(dT)_{12}$ AG (SEQ ID Nº: 47). Se llevó a cabo un muestreo diferencial por PCR utilizando un cebador seleccionado aleatoriamente (SEQ ID Nº:

48). Las condiciones de amplificación consistían de un buffer estándard que contenía $MgCl_2$ 1,5 mM, 20 pmol de cebador, 500 pmoles de dNTP y 1 unidad de Taq ADN polimerasa (Perkin-Elemer, Branchburg, NJ). Se realizaron cuarenta ciclos de amplificación de 30 segundos de desnaturalización a 94 °C, 1 minuto de hibridización a 42 °C y 30 segundos de alineación a 72 °C. Se recortaron de geles coloreados con plata las bandas que repetidamente eran específicas para el patrón de huellas digitales [fingerprint] del ARN del tumor, se subclonaron en el vector pGEM-T (Promega, Madison, WI) y se secuenciaron. Las secuencias 3' aisladas se muestran en las SEQ ID Nº: 1-16.

La comparación de estas secuencias con las secuencias comprendidas en una base de datos pública, utilizando el programa BLASTN, reveló que no existían homologías significativas con las secuencias provistas en las SEQ ID Nº: 1-11. Según el mejor conocimiento de los inventores, no se ha demostrado previamente que las secuencias de ADN aisladas se expresen con niveles altos en tejido tumoral de pulmón humano ni en tejido pulmonar normal.

Ejemplo 2

UTILIZACIÓN DEL SUERO DE PACIENTES PARA IDENTIFICAR LAS SECUENCIAS DE ADN QUE CODIFICAN LOS ANTÍGENOS DE TUMORES PULMONARES.

Este ejemplo ilustra el aislamiento de secuencias de ADNc que codifican antígenos de tumores pulmonares mediante el examen de la expresión en muestras de tumores pulmonares con suero autólogo de los pacientes.

Se construyó una biblioteca de expresión direccional de ADNc de un tumor de pulmón humano empleando el sistema de expresión Lambda ZAP Express (Stratagene, La Jolla, CA). El ARN total para preparar la biblioteca se tomó de carcinoma de epitelio escamoso de pulmón humano con pasaje tardío a ratones SCID y los ARN poli A^+ se aislaron empleando el kit Message Maker (Gibco BRL, Gaithersburg, MD). La biblioteca

resultante se examinó empleando suero autólogo del paciente, absorbido con *E. coli*, tal como se describe en Sambrook et al., (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989), siendo el segundo anticuerpo el IgG-A-M (P +L) antihumano de cabra conjugado con fosfatasa alcalina, revelado con NBT/BCIP (Gibco BRL). Se purificaron las placas positivas que expresaban antígenos inmunoreactivos. Se recuperaron los Phagemid de las placas y se determinaron las secuencias de nucleótidos de los clones.

Se aislaron 15 clones, denominados de aquí en adelante LT86-1 - LT86-15. Las secuencias aisladas de ADNc de LT86-1 - LT86-8 y LT86-10 - LT86-15 se muestran en las SEQ ID Nº: 17-24 y 26-31 respectivamente, y las secuencias de aminoácidos predichas correspondientes se muestran en las SEQ ID Nº: 32-39 y 41-46, respectivamente. La secuencia de ADNc de LT86-9 se muestra en la SEQ ID Nº: 25 y las correspondientes secuencias de aminoácidos predichas de los extremos 3' y 5' se muestran en las SEQ ID Nº: 40 y 65, respectivamente. Estas secuencias se compararon con las secuencias de un banco de genes tal como se describió anteriormente. Se encontró que los clones LT86-3, LT86-6 - LT86-9, LT86-11 - LT86-13 y LT86-15 (SEQ ID Nº: 19, 22-25, 27-29 y 31, respectivamente) presentaban alguna homología con marcas de secuencias expresadas identificadas anteriormente (EST) y los clones LT86-6, LT86-8, LT86-11, LT86-12 y LT86-15 eran similares o idénticos entre sí. Se encontró que el clon LT86-3 presentaba cierta homología con un represor de la transcripción humano. Se encontró que los clones LT86-6, 8, 9, 11, 12 y 15 mostraban cierta homología con el mediador de la regulación de la transcripción de la ARN Pol II de levaduras. El clon LT86-13 presentó alguna homología con una leucina aminopeptidasa de *C. elegans*. El clon LT86-9 contiene dos insertos, donde la secuencia del extremo 5' presenta homología con la secuencia antisentido identificada anteriormente de la P27 inducida con interferón y siendo la secuencia 3' similar a la de LT86-6. Se encontró que el clon LT86-14 (SEQ ID Nº: 30) presentaba cierta homología

con el gen tritórax y con una secuencia de unión a células "RGD" y un sitio de la beta lactamasa A que funciona en la hidrólisis de la penicilina. Se encontró que los clones LT86-1, LT86-2, LT86-4, LT86-5 y LT86-10 (SEQ ID Nº: 17, 18, 20, 21 y 26, respectivamente) presentaban homología con genes identificados previamente. En la SEQ ID Nº: 66 se muestra una secuencia de ADNc extendida de LT86-4, con la correspondiente secuencia de aminoácidos predicha en la SEQ ID Nº: 67.

Estudios posteriores permitieron aislar cinco clones adicionales, denominados LT86-20, LT86-21, LT86-22, LT86-26 y LT86-27. Las secuencias de ADNc determinadas del extremo 5' de LT86-20, LT86-22, LT86-26 y LT86-27 se muestran en las SEQ ID Nº: 68 y 70-72, respectivamente, y la secuencia de ADNc determinada del extremo 3' de LT86-21 se muestra en la SEQ ID Nº: 69. Las correspondientes secuencias de aminoácidos predichas de LT86-20, LT86-21, LT86-22, LT86-26 y LT86-27 se muestran en las SEQ ID Nº: 73-77, respectivamente. Se encontró que los clones LT86-22 y LT86-27 son muy similares entre si. La comparación de estas secuencias con las secuencias del banco de genes, como se describió anteriormente, reveló que no hay una homología significativa con los clones LT86-22 y LT86-27. Se encontró que los clones LT86-20, LT86-21 y LT86-26 presentan homología con genes identificados previamente.

En otros estudios, se preparó una biblioteca de expresión de ADNc usando ARNm una línea de células de carcinoma de células pequeñas de pulmón en el vector de expresión lambda ZAP Express (Stratagene) y se examinó como se describió anteriormente, con la agrupación de dos sueros de pacientes con carcinoma de células pequeñas de pulmón. La agrupación de suero se adsorbió a un lisado de *E. coli* y se agregó un lisado PBMC humano al suero con el fin de bloquear los anticuerpos para las proteínas halladas en los tejidos normales. Se aislaron setenta y tres clones. Las secuencias de ADNc determinadas de estos clones se muestran en las SEQ ID Nº: 290-362. Se encontró que las secuencias de las SEQ ID Nº: 289-292, 294, 296-297,

300, 302, 303, 305, 307-315, 317-320, 322-325, 327-332, 334, 335, 338-341, 343-352, 354-358, 360 y 362 presentaban alguna homología con genes aislados previamente. Se encontró que las secuencias de las SEQ ID Nº: 293, 295, 298, 299, 301, 304, 306, 316, 321, 326, 333, 336, 337, 342, 353, 359 y 361 presentaban cierta homología con EST identificadas previamente.

Ejemplo 3

UTILIZACIÓN DE ANTISUEROS DE RATÓN PARA IDENTIFICAR SECUENCIAS DE ADN QUE CODIFICAN ANTÍGENOS DE TUMORES DE PULMÓN

Este ejemplo ilustra el aislamiento de secuencias de ADNc que codifican antígenos de tumores de pulmón mediante el examen de bibliotecas de ADNc de tumores pulmonares con suero anti-tumoral de ratón.

Se preparó una biblioteca de expresión direccional de ADNc de tumores de pulmón tal como se describió en el Ejemplo 2. El suero se obtuvo de ratones SCID que contenían tumores de adenocarcinoma y de células escamosas humanos de pasaje tardío. Se agruparon los sueros y se inyectaron en ratones normales con el fin de producir suero tumoral anti-pulmón. Se examinaron aproximadamente 200.000 UFP (unidades formadoras de placas) de la biblioteca no amplificada utilizando este antisuero. El uso de un segundo anticuerpo IgG-A-M (P + L) antiratón de cabra conjugado con fosfatasa alcalina, revelado con NBT/BCIP (Gibco BRL), permitió identificar aproximadamente 40 placas positivas. Se purificaron los fagos y se recortaron los Phagemid para 9 clones con el fin de insertarlos en un vector pBK-CMV para su expresión en células procariontes o eucariontes.

Las secuencias de ADNc determinadas de 7 de los clones aislados (denominadas de aquí en adelante como L86S-3, L86S-12, L86S-16, L86S-25, L86S-36, L86S-40 y L86S-46) se muestran en las SEQ ID Nº: 49-55, con las correspondientes secuencias de aminoácidos predichas en las SEQ ID Nº: 56-62, respectivamente. Las secuencias del extremo 5' de los 2 clones restantes

(denominados, de aquí en adelante, L86S-30 y L86S-41) se muestran en las SEQ ID Nº: 63 y 64. A continuación, se determinó que L86S-36 y L86S-46 representan el mismo gen. La comparación de estas secuencias con las secuencias de una base de datos pública, tal como se describió anteriormente, determinó que no existe una homología significativa con los clones L86S-30, L86S-36 y L86S-46 (SEQ ID Nº: 63, 53 y 55, respectivamente). El clon L86S-16 (SEQ ID Nº: 51) presentó cierta homología con una EST identificada previamente en tumores de células germinales y de pulmón fetal. Se encontró que los clones restantes presentaban por lo menos algún grado de homología con genes humanos identificados con anterioridad. Las secuencias extendidas del ADNc determinadas subsiguientemente de los clones L86S-12, L86S-36 y L86S-46 se muestran en las SEQ ID Nº: 78-80, respectivamente, y las correspondientes secuencias de aminoácidos predichas se muestran en las SEQ ID Nº: 81-83.

Estudios posteriores permitieron determinar las secuencias de los extremos 5' del ADNc de otros 9 clones, denominados L86S-6, L86S-11, L86S-14, L86S-29, L86S-34, L86S-39, L86S-47, L86S-49 y L86S-51 (SEQ ID Nº: 84-92, respectivamente). Las correspondientes secuencias de aminoácidos predichas se muestran en las SEQ ID Nº: 93-101, respectivamente. Se encontró que los clones L86S-30, L86S-39 y L86S-47 eran similares entre sí. La comparación de estas secuencias con las secuencias del banco de genes, tal como se describió anteriormente, no reveló una homología significativa con el clon L86S-14. Se encontró que el clon L86S-29 presentaba alguna homología con EST identificadas previamente. Los clones L86S-6, L86S-11, L86S-34, L86S-39, L86S-47, L86S-49 y L86S-51 presentaron cierta homología con genes identificados previamente.

En estudios posteriores, se construyó una biblioteca de ADNc direccional empleando un kit de Stratagene con un vector Lambda Zap Express. El ARN total para la biblioteca se aisló a partir de dos tumores de células escamosas primarios de

pulmón y el ARN poli A+ se aisló utilizando una columna de oligo dT. Los antisueros se desarrollaron en ratones normales, para lo cual se utilizó una mezcla de los sueros de tres ratones SCID implantados con un carcinoma de pulmón escamoso humano. Se examinaron aproximadamente 700.000 UFP de una biblioteca no amplificada con suero de ratón SCID anti-tumor absorbido con *E. Coli.* Las placas positivas se identificaron como se describió anteriormente. Se purificaron los fagos y se recortaron los Phagemid correspondientes a 180 clones con el fin insertarlos en un vector pBK-CMV para su expresión en células procariontes o eucariontes.

Las secuencias de ADNc determinadas de 23 de los clones aislados se muestran en las SEQ ID Nº: 126-148. La comparación de estas secuencias con las secuencias de una base de datos pública, tal como se describió anteriormente, no reveló homología significativa con las secuencias de las SEQ ID Nº: 139 y 143-148. Se encontró que las secuencias de las SEQ ID Nº: 126-138 y 140-142 presentaban homología con secuencias de polinucleótidos humanos identificadas previamente.

Ejemplo 4

USO DE ANTISUEROS DE RATÓN PARA EXAMINAR BIBLIOTECAS DE TUMOR DE PULMÓN PREPARADAS A PARTIR DE RATONES SCID

Este ejemplo ilustra el aislamiento de secuencias de ADNc que codifican antígenos de tumores pulmonares mediante el examen de bibliotecas de ADNc con sueros anti-tumorales de ratón preparadas a partir de ratones SCID.

Se construyó una biblioteca de expresión direccional de ADNc de tumor de pulmón utilizando un kit de Stratagene con un vector Lambda Zap Express. El ARN total para la biblioteca se tomó a partir de adenocarcinoma de pulmón de pasaje tardío que se había dejado crecer en ratones SCID. Los ARN poli A^+ se aislaron utilizando el kit Message Maker (Gibco BRL). Los sueros se obtuvieron a partir de dos ratones SCID implantados con adenocarcinomas de pulmón. Estos sueros se agruparon e inyectaron en ratones normales para producir suero tumoral anti-pulmón. Se examinaron

aproximadamente 700.000 UFP de la biblioteca no amplificada con suero de ratón tumoral anti-SCID, absorbido en *E. Coli.* Las placas positivas se identificaron con un segundo anticuerpo IgG-A-M (P + L)) de antiratón de cabra conjugado a fosfatasa alcalina y revelado con NBT/BCIP (Gibco BRL). Se purificaron los fagos y se recortaron los Phagemid para 100 clones con inserción en un vector pBK-CMV para su expresión en células procariontes o eucariontes.

Las secuencias del extremo 5' del ADNc de 33 de los clones aislados se muestran en las SEQ ID Nº: 149-181. Las correspondientes secuencias de aminoácidos predichas de las SEQ ID Nº: 149, 150, 152-154, 156-158 y 160-181 son muestran en las SEQ ID Nº: 182, 183, 186, 188-193 y 194-215, respectivamente. Se encontró que el clon de la SEQ ID Nº: 151 (denominado SAL-25) contenía dos marcos de lectura abiertos (ORF). Las secuencias de aminoácidos predichas codificadas por estos dos ORF se muestran en las SEQ ID Nº: 184 y 185. Se encontró que el clon de la SEQ ID Nº: 153 (denominado SAL-50) contenía dos marcos de lectura abiertos que codificaban las secuencias de aminoácidos predichas de las SEQ ID Nº: 187 y 216. De manera similar, se encontró que el clon de la SEQ ID Nº: 155 (denominado SAL-66) contenía dos marcos de lectura abiertos que codificaban las secuencias de aminoácidos predichas de las SEQ ID Nº: 189 y 190. La comparación entre las secuencias aisladas con las secuencias de una base de datos pública reveló que no existe homología significativa para las secuencias SEQ ID Nº: 151, 153, y 154. Se encontró que las secuencias de las SEQ ID Nº: 149. 152, 156, 157 y 158 presentaban cierta homología con marcas de secuencias expresadas de referencia (EST). Se encontró que las secuencias de las SEQ ID Nº: 150, 155 y 159-181 presentaban homología con secuencias humanas identificadas previamente.

Con los procedimientos descriptos anteriormente, se prepararon dos bibliotecas direccionales de ADNc (denominados LT46-90 y LT86-21) a partir de dos carcinomas escamosos de pulmón de pasaje tardío que se hicieron crecer en ratones SCID y se

examinaron con sueros obtenidos de ratones SCID implantados con carcinomas de pulmón escamoso humano. Las secuencias de ADNc determinadas de los clones aislados se muestran en las SEQ ID Nº: 217-237 y 286-289. Se encontró que la SEQ ID Nº: 286 era una secuencia más larga del LT4690-71 (SEQ ID Nº: 237). La comparación de estas secuencias con las secuencias de bases de datos públicas no reveló homología conocida con las secuencias de las SEQ ID Nº: 219, 220, 225, 226, 287 y 288. Se encontró que las secuencias de las SEQ ID Nº: 218, 221, 222 y 224 presentaban alguna homología con secuencias de identificadas previamente de función desconocida. Se encontró que la secuencia de la SEQ ID Nº: 236 presentaba homología con una secuencia de ARNm conocida de ratón. Las secuencias de las SEQ ID Nº: 217, 223, 227-237, 286 y 289 presentaban alguna homología con secuencias de ADN y/o ARN humanos conocidas.

En otros estudios llevados a cabo con las técnicas descriptas anteriormente, se examinó una de las bibliotecas de ADNc descriptas (LT86-21) con suero tumoral anti-SCID de ratón absorbido con *E. coli*. Este suero se obtuvo a partir de ratones normales inmunizados con una agrupación de 3 sueros tomados de ratones SCID implantados con carcinomas escamosos de pulmón humano. Las secuencias de ADNc determinadas para los clones aislados se muestran en las SEQ ID Nº: 238-285. La comparación de estas secuencias con las secuencias de las bases de datos públicas no reveló una homología significativa con las secuencias de las SEQ ID Nº: 253, 260, 277 y 285. Se encontró que las secuencias de las SEQ ID Nº: 249, 250, 256, 266, 276 y 282 presentaban alguna homología con marcas de secuencias expresadas (EST) aisladas previamente. Se encontró que las secuencias de las SEQ ID Nº: 238-248, 251, 252, 254, 255, 257-259, 261-263, 265, 267-275, 278-281, 283 y 284 presentaban alguna homología con secuencias de ADN o ARN identificadas previamente.

Ejemplo 5

DETERMINACIÓN DE LA ESPECIFICIDAD TISULAR DE POLIPÉPTIDOS DE

TUMORES PULMONARES.

Se examinaron los niveles de expresión del ARNm de los polipéptidos representativos de tumores de pulmón en una variedad de tejidos normales y tumorales, empleando la técnica de RT-PCR.

Brevemente, se extrajo el ARN total de diversos tejidos normales y tumorales utilizando el reactivo Trizol. La síntesis de la primera cadena se llevó a cabo utilizando 2 µg de ARN total con la transcriptasa inversa SuperScript II (BRL Life Technologies), a 42 °C durante una hora. Después se amplificó el ADNc por PCR con cebadores específicos de genes. Con el fin de asegurar la naturaleza semi-cuantitativa de la técnica de RT-PCR se empleó ß-actina como control interno para cada uno de los tejidos analizados. Se empleó 1 µl de una dilución 1:30 de ADNc para permitir un rango linear en la amplificación del templado de ß-actina y que fuera lo suficientemente sensible como para reflejar las diferencias en la cantidad inicial de copias. Bajo estas condiciones, se determinaron los niveles de ß-actina para cada una de las reacciones de transcripción inversa en cada uno de los tejidos. La contaminación con ADN se minimizó mediante tratamiento con Dnasa y con el fin de asegurar un resultado negativo de la PCR cuando se empleaba la primera cadena de ADNc preparada sin adición de transcriptasa inversa.

Se examinaron los niveles de expresión del ARNm en cinco tipos de tejidos tumorales diferentes (tumor de células escamosas de pulmón de 3 pacientes, adenocarcinoma de pulmón, tumor de próstata, tumor de colon y tumor de mama) y en distintos tejidos normales entre los que se incluyen, pulmón de 4 pacientes, próstata, cerebro, riñón, hígado, ovario, músculo esquelético, piel, intestino delgado, miocardio, retina y testículos. Se encontró que L86S-46 presentaba una gran expresión en tumor escamoso de pulmón, tumor de colon y tumor de próstata, y que no era detectable en los otros tejidos examinados. Se encontró que L86S-5 se expresaba en las muestras de tumor de pulmón y en 2 de 4 muestras de pulmón normal, pero no en otros tejidos

normales o en los demás tejidos tumorales evaluados. Se encontró que L86S-16 se expresaba en todos los tejidos excepto en hígado normal y estómago normal. El uso de PCR en tiempo real permitió determinar que L86S-46 estaba sobreexpresado en tejido de escamoso de pulmón y en adenoides normales, con una expresión entre baja y no detectable en todos los demás tejidos examinados.

Ejemplo 6

AISLAMIENTO DE SECUENCIAS DE ADN QUE CODIFICAN ANTÍGENOS DE CÁNCER DE PULMÓN

Las secuencias de ADN que codifican antígenos involucrados potencialmente en la formación de tumores de pulmón de células escamosas se aislaron de la siguiente manera.

Se construyó una biblioteca de expresión direccional de ADNc de tumor de pulmón utilizando el sistema de expresión Lambda ZAP Express (Stratagene, La Jolla, CA). El ARN total para la biblioteca se tomó de dos carcinomas de pulmón escamosos humanos y el ARN poli A^+ se aisló utilizando oligo-dT unido a celulosa (Gibco BRL, Gaithersburg, MD). Los Phagemid se recuperaron aleatoriamente y se determinaron las secuencias de ADNc de los clones aislados.

Las secuencias del ADNc determinadas del clon SLT-T1 se muestra en la SEQ ID Nº: 102 y las secuencias determinadas para el extremo 5' del ADNc de los clones SLT-T2, SLT-T3, SLT-T5, SLT-T7, SLT-T9, SLT-T10, SLT-T11 y SLT-T12 se muestran en las SEQ ID Nº: 103-110, respectivamente. Las correspondiente secuencias de aminoácidos predichas de SLT-T1, SLT-T2, SLT-T3, SLT-T10 y SLT-T12 se muestran en las SEQ ID Nº: 111-115, respectivamente. La comparación de las secuencias de SLT-T2, SLT-T3, SLT-T5, SLT-T7, SLT-T9 y SLT-T11 con las secuencias de bases de datos públicas, como se describió anteriormente, determinó que no había homologías significativas. Se encontró que las secuencias de SLT-T10 y SLT-T12 presentaban cierta homología con secuencias identificadas previamente en seres humanos.

Se determinó que la secuencia de SLT-T1 presentaba cierta homología con el clon PAC cuya proteína codificada es de función desconocida. Se encontró que la secuencia de ADNc de SLT-T1 (SEQ ID Nº: 102) contenía un dominio mutador (MUTT). Dichos dominios son conocidos por su función de separar del ADN las guaninas dañadas que causan las transversiones de A a G (ver, por ejemplo, Deiry, W.S., 1997 *Curr Opin. Oncol.* 9: 79-87; Okamoto, K et al., 1996 *Int. J. Cancer* 65: 437-41; Wu, C et al., 1995 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 214: 1239-46; Porter, D.W. et al., 1996 *Chem Res. Toxicol.* 9: 1375-81). Por lo tanto, el clon SLT-T1 puede ser de utilidad en la terapia génica para el tratamiento de los tipos de cáncer de pulmón causados por o asociados con una interrupción en la reparación del ADN.

En estudios posteriores, se aislaron secuencias de ADN que codifican antígenos potencialmente involucrados en la formación de adenocarcinomas de pulmón. Se construyó una biblioteca de expresión direccional de ADNc de tumores de pulmón humanos empleando el sistema de expresión Lambda ZAP Express (Stratagene, La Jolla, CA). El ARN total para la biblioteca se tomó de un adenocarcinoma humano de pasaje tardío a ratones SCID y los ARN poli A+ se aislaron usando el kit Message Maker (Gibco BRL, Gaithersburg, MD). Los Phagemid se recuperaron aleatoriamente y se determinaron las secuencias de ADNc de los clones aislados.

Las secuencias 5' del ADNc determinadas en cinco de los clones (denominados SALT-T3, SALT-T4, SALT-T7, SALT-T8 y SALT-T9) se muestran en las SEQ ID Nº: 116-120, y las correspondientes secuencias de aminoácidos predichas se muestran en las SEQ ID Nº: 121-125. Se encontró que SALT-T3 era un 98% idéntico a la proteína TLE2 potenciadora de tipo transducina humana. El clon SALT-T4 es el homólogo humano del gen H beta 58 de ratón. Se encontró que el clon SALT-T7 es idéntico en un 97% a la 3-mercaptopiruvato sulfotransferasa y que el SALT-T8 presenta homología con la proteína 1-8U inducible por interferón humana. El clon SALT-T9 presenta un 90% de identidad aproximadamente con el gen humano MUC 5B de mucina.

Las secuencias de ADNc que codifican antígenos potencialmente involucrados en el desarrollo de carcinoma de pulmón de células pequeñas se aislaron de la siguiente manera. Se construyeron bibliotecas de expresión de ADNc con ARNm de las líneas celulares NCIH69, NCIH128 y DMS79 de carcinoma de pulmón de células pequeñas (todos disponibles de American Type Culture Collection, Manassas, VA) con el sistema de expresión Lambda ZAP Express (Stratagene, La Jolla, CA). Los Phagemid se recuperaron aleatoriamente y se determinaron las secuencias de ADNc de 27 clones aislados. La comparación de las secuencias de ADNc determinadas no reveló homología significativa con las secuencias de las SEQ ID Nº: 372 y 373. Las secuencias de las SEQ ID Nº: 364, 369, 377, 379 y 386 presentaron alguna homología con EST aisladas anteriormente. Las secuencias de los 20 clones restantes presentaron alguna homología con genes identificados previamente. Las secuencias de ADNc de estos clones se muestran en las SEQ ID Nº: 363, 365-368, 370, 371, 374-376, 378, 380-385 y 387-389, donde las SEQ ID Nº: 363, 366-368, 370, 375, 376, 378, 380-382, 384 y 385 son secuencias de longitud completa.

Ejemplo 7

SÍNTESIS DE POLIPÉPTIDOS

Los polipéptidos se pueden sintetizar con un sintetizador de péptidos 430A Perkin Elmer/Applied Biosystems Division utilizando química FMOC mediante activación con HPTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio). Se puede unir una secuencia Gly-Cys-Gly a la terminación amina del péptido para proveer un método de conjugación, unirlo a una superficie inmovilizada o marcar el péptido. El clivaje de los péptidos del soporte sólido se puede llevar a cabo usando la siguiente mezcla de clivaje: ácido trifluoroacético:etanditiol:tioanisol:agua:fenol (40:1:2:2:3). Después de clivaje durante 2 horas, los péptidos se pueden precipitar con metil-t-butil éter. Los pellets de péptido se pueden disolver luego en agua que contiene ácido trifluoroacético 0,1% (TFA) y liofilizar antes de la purificación por HPLC de fase

reversa C18. Se puede usar un gradiente de acetonitrilo 0%-60% (que contiene TFA 0.1%) en water (que contiene TFA 0.1%) para eluir los péptidos. Después de la liofilización de las fracciones puras, los péptidos se pueden caracterizar usando electroatomización u otros tipos de espectrometría de masa y mediante análisis de aminoácidos.

Ejemplo 8

AISLAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DE SECUENCIAS DE ADN QUE CODIFICAN ANTÍGENOS DE TUMORES DE PULMÓN POR CLONACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE CÉLULAS T

Los antígenos de tumores de pulmón también se pueden identificar mediante clonación de la expresión de células T. Una fuente de células T específicas de tumores son los tumores extirpados quirúrgicamente de pacientes humanos.

Se disgrega un carcinoma de células no pequeñas de pulmón y se digirió enzimáticamente durante varias horas para liberar las células tumorales e infiltrar linfocitos (células T de infiltración en tumores o TIL). Las células se lavaron en buffer HBSS y se pasaron por un gradiente discontinuo Ficoll (HBSS 100%/75%) para separar las células tumorales y los linfocitos de las células no viables. Se cosecharon dos bandas de interfases; la banda superior en la interfase HBSS 75% contenía predominantemente células tumorales, en tanto la banda inferior en la interfase HBSS 100%/75% contenía mayormente linfocitos. Las TIL se expandieron en cultivo, ya sea en placas de 24 cavidades con medios de cultivo suplementados con IL-7 10 ng/ml e IL-2 100 U/ml o, como alternativa, placas de 24 cavidades que habían sido recubiertas previamente con el anticuerpo monoclonal OKT3 anti-CD3. Los cultivos TIL resultantes se analizaron por FACS para confirmar que había un alto porcentaje de células T CD8+ (>90% de población estimada [gated]) y solamente un pequeño porcentaje de células CD4+.

Además, se expandieron células de carcinoma de pulmón que no era de células pequeñas en cultivo usando técnicas estándar con el fin de establecer una línea de células tumorales, que después se confirmó como una línea de células de carcinoma de pulmón mediante análisis inmunohistoquímico. Esta línea de células tumorales se transdujo con un vector retroviral para expresar CD80 humano y se caracterizó mediante análisis FACS para confirmar niveles altos de expresión de CD80 y moléculas MHC de clase I y II.

La especificidad de las líneas TIL con el tumor pulmonar se confirmó mediante ensayos de liberación de citoquinas INF-γ y/o TNF-α. Se cocultivaron células TIL de cultivos de 21 días con células tumorales autólogas o alogénicas, LCL inmortalizadas con EBV o líneas celulares control Daudi y K562, y el sobrenadante del cultivo se monitoreó por ELISA comprobando la presencia de citoquinas. La TIL reconoció específicamente los tumores autólogos pero no los tumores alogénicos. Además, no hubo reconocimiento de líneas celulares control o LCL inmortalizadas con EBV, lo cual indicaba que las líneas TIL son específicos de tumores y que potencialmente reconocen un antígeno presentado por moléculas MHC autólogas.

Las líneas TIL específicas de tumores caracterizadas se expandieron en cantidades adecuadas para la clonación de la expresión de células T utilizando anticuerpos anti-CD3 soluble cultivados con células alimentadoras LCL y PBL transformadas con EBV irradiadas en presencia de IL-2 20 U/ml. Los clones de las líneas TIL expandidas se generaron utilizando técnicas de dilución de límites estándar. Específicamente, se sembraron células TIL a razón de 0,5 células/cavidad en una placa de fondo en U de 96 cavidades y se estimularon con células tumorales autólogas transducidas con CD-80, LCL transformadas con EBV y células alimentadoras PBL en presencia de IL-2 50 U/ml. Estos clones se analizaron adicionalmente por su especificidad tumoral mediante bioensayos de microcitotoxicidad ^{51}Cr e IFN-γ. El

elemento de restricción MHC reconocido por los clones TIL se puede determinar mediante estudios con bloqueo de anticuerpos.

Las líneas o los clones CTL preparados descriptos anteriormente se pueden emplear para identificar antígenos específicos de tumores. Por ejemplo, se pueden transferir o transducir fibroblastos o LCL autólogos de un paciente con fragmentos de polinucleótidos derivados de una biblioteca de ADNc de tumores pulmonares con el fin de generar células blanco que expresen polipéptidos tumorales. Las células blanco que expresan polipéptidos tumorales en el contexto de MHC serán reconocidas por la línea o clon CTL, dando como resultado activación por células T que puede ser monitoreado mediante ensayos de detección de citoquinas. Después se puede aislar el gen tumoral que está siendo expresado por la célula blanco y reconocido por la CTL específica de tumores.

A partir de la descripción anterior, se comprenderá que si bien las realizaciones específicas de la invención se describieron en este documento con fines ilustrativos, se pueden efectuar diversas modificaciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES:

1. Un polipéptido aislado, CARACTERIZADO PORQUE comprende por lo menos una porción inmunogénica de una proteína tumoral de pulmón, o una variante de la misma, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos seleccionada del grupo formado por:

(a) las secuencias representadas en las SEQ ID Nº: 2, 8, 15, 16, 22, 24, 30, 32-34, 36, 38, 40, 41, 46-49, 52, 54, 59, 60, 65-69, 79, 89, 90, 93, 99-101, 109-111, 116-119, 123-132, 138-142, 143, 148, 149, 156, 168, 170-182, 184, 189, 191-193, 196, 205, 207, 210-212, 214, 215, 218, 224-226, 228, 233, 234, 236, 238, 241, 242, 245, 246, 248, 250, 253, 254, 256, 259, 260, 262, 263, 266, 267, 270-273, 279, 282, 291, 293, 294, 298, 300, 302, 303, 310-313, 315, 317, 320, 322, 324, 332-335, 345, 347, 356, 358, 361, 362, 366, 369, 371-378, 380-404, 406, 409-417, 419-423, 425, 427-429, 433-436, 438-441, 443, 446-451, 454, 455, 457-461, 476, 477, 479, 483, 488, 491, 492, 497, 498, 500, 510, 519, 527, 528, 543, 545, 547, 553, 556, 559, 561, 564, 565, 568, 569, 574-577, 579, 580, 584, 585, 587, 592, 595, 598, 603, 608, 610, 613, 621-623, 626, 642, 648 y 668;

(b) las secuencias que se hibridizan con una secuencia representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 2, 8, 15, 16, 22, 24, 30, 32-34, 36, 38, 40, 41, 46-49, 52, 54, 59, 60, 65-69, 79, 89, 90, 93, 99-101, 109-111, 116-119, 123-132, 138-142, 143, 148, 149, 156, 168, 170-182, 184, 189, 191-193, 196, 205, 207, 210-212, 214, 215, 218, 224-226, 228, 233, 234, 236, 238, 241, 242, 245, 246, 248, 250, 253, 254, 256, 259, 260, 262, 263, 266, 267, 270-273, 279, 282, 291, 293, 294, 298, 300, 302, 303, 310-313, 315, 317, 320, 322, 324, 332-335, 345, 347, 356, 358, 361, 362, 366, 369, 371-378, 380-404, 406, 409-417, 419-423, 425, 427-429, 433-436, 438-441, 443, 446-451, 454, 455, 457-461, 476, 477, 479, 483, 488, 491, 492, 497, 498, 500, 510, 519, 527, 528, 543, 545, 547, 553, 556, 559, 561, 564, 565, 568, 569, 574-577, 579, 580, 584, 585, 587, 592, 595, 598, 603, 608, 610, 613, 621-623, 626, 642, 648 y 668 bajo

condiciones moderadamente astringentes; y

(c) complementos de las secuencias de (a) o (b).

2. El polipéptido aislado acorde con la cláusula 1, CARACTERIZADO PORQUE el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 218-222, 224-226, 249, 250, 253, 256, 266, 276, 277, 282, 285, 293, 295, 298, 299, 301, 304, 306, 316, 321, 326, 333, 336, 337, 342, 353, 359, 361, 364, 369, 372, 373, 377, 379 y 386, o un complemento de cualquiera de las secuencias de polinucleótidos anteriores.

3. Un polinucleótido aislado, CARACTERIZADO PORQUE codifica por lo menos 15 residuos de aminoácidos de una proteína tumoral de pulmón, o una variante de la misma que difiera en una o varias substituciones, supresiones, adiciones y/o inserciones de manera tal que la capacidad de la variante para reaccionar con antisueros específicos de antígenos no disminuya substancialmente, donde la proteína tumoral comprenda una secuencia de aminoácidos codificada por un polinucleótido que comprende una de las secuencias representadas en cualquiera de las SEQ ID Nº: 218-222, 224-226, 249, 250, 253, 256, 266, 276, 277, 282, 285, 293, 295, 298, 299, 301, 304, 306, 316, 321, 326, 333, 336, 337, 342, 353, 359, 361, 364, 369, 372, 373, 377, 379 y 386, o un complemento de cualquiera de las secuencias anteriores.

4. Un polinucleótido aislado, CARACTERIZADO PORQUE codifica una proteína tumoral de pulmón, o una variante de la misma, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 218-222, 224-226, 249, 250, 253, 256, 266, 276, 277, 282, 285, 293, 295, 298, 299, 301, 304, 306, 316, 321, 326, 333, 336, 337, 342, 353, 359, 361, 364, 369, 372, 373, 377, 379 y 386, o un complemento de cualquiera de las secuencias anteriores.

5. Un polinucleótido aislado, CARACTERIZADO PORQUE comprende una secuencia representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 218-222, 224-226, 249, 250,

253, 256, 266, 276, 277, 282, 285, 293, 295, 298, 299, 301, 304, 306, 316, 321, 326, 333, 336, 337, 342, 353, 359, 361, 364, 369, 372, 373, 377, 379 y 386.

6. Un polinucleótido aislado, CARACTERIZADO PORQUE comprende una secuencia que se hibridiza con una secuencia representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 218-222, 224-226, 249, 250, 253, 256, 266, 276, 277, 282, 285, 293, 295, 298, 299, 301, 304, 306, 316, 321, 326, 333, 336, 337, 342, 353, 359, 361, 364, 369, 372, 373, 377, 379 y 386 bajo condiciones moderadamente astringentes.

7. Un polinucleótido aislado, CARACTERIZADO PORQUE es complementario de un polinucleótido acorde con cualquiera de las cláusulas 3-6.

8. Un vector de expresión, CARACTERIZADO PORQUE comprende un polinucleótido acorde con cualquiera de las cláusulas 3-8.

9. Una célula huésped, CARACTERIZADA PORQUE fue transformada o transfectada con el vector de expresión acorde con la cláusula 8.

10. Un anticuerpo aislado, o un fragmento capaz de unirse a un antígeno del mismo, CARACTERIZADO PORQUE se une específicamente a una proteína tumoral de pulmón que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 218-222, 224-226, 249, 250, 253, 256, 266, 276, 277, 282, 285, 293, 295, 298, 299, 301, 304, 306, 316, 321, 326, 333, 336, 337, 342, 353, 359, 361, 364, 369, 372, 373, 377, 379 y 386, o un complemento de cualquiera de las secuencias de polinucleótidos anteriores.

11. Una proteína de fusión, CARACTERIZADA PORQUE comprende por lo menos un polipéptido acorde con la cláusula 1.

12. La proteína de fusión acorde con la cláusula 11, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de fusión comprende un potenciador de la expresión que incrementa la expresión de la proteína de fusión en una célula huésped transfectada con un polinucleótido que codifica dicha proteína de fusión.

13. La proteína de fusión acorde con la cláusula 11, CARACTERIZADA PORQUE la

proteína de fusión comprende un epitope de una célula ayudante T que no está presente en el polipéptido de la cláusula 1.

14. La proteína de fusión acorde con la cláusula 11, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de fusión comprende una marca de afinidad.

15. Un polinucleótido aislado, CARACTERIZADO PORQUE codifica la proteína de fusión acorde con la cláusula 11.

16. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende un vehículo fisiológicamente aceptable y por lo menos un componente seleccionado del grupo formado por:

(a) un polipéptido acorde con la cláusula 1;

(b) un polinucleótido acorde con la cláusula 3;

(c) un anticuerpo acorde con la cláusula 10;

(d) una proteína de fusión acorde con la cláusula 11; y

(e) un polinucleótido acorde con la cláusula 15.

17. Una vacuna, CARACTERIZADA PORQUE comprende una sustancia inmunoestimulante y por lo menos un componente seleccionado del grupo formado por:

(a) un polipéptido acorde con la cláusula 1;

(b) un polinucleótido acorde con la cláusula 3;

(c) un anticuerpo acorde con la cláusula 10;

(d) una proteína de fusión acorde con la cláusula 11; y

(e) un polinucleótido acorde con la cláusula 15.

18. La vacuna acorde con la cláusula 17, CARACTERIZADA PORQUE la sustancia inmunoestimulante es un adyuvante.

19. Una vacuna acorde con cualquiera de las cláusulas 17-18, CARACTERIZADA PORQUE la sustancia inmunoestimulante induce una respuesta predominantemente de Tipo I.

20. Un método para inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en un paciente,

92

CARACTERIZADO PORQUE comprende la administración a un paciente de una cantidad efectiva de una composición farmacéutica acorde con la cláusula 16.

21. Un método para inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende la administración a un paciente de una cantidad efectiva de la vacuna acorde con la cláusula 17.

22. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende una célula que presenta antígenos que exprese un polipéptido acorde con la cláusula 1, en combinación con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

23. Una composición farmacéutica acorde con la cláusula 22, CARACTERIZADA PORQUE la célula que presenta antígenos es una célula dendrítica o un macrófago.

24. Una vacuna, CARACTERIZADA PORQUE comprende una célula que presenta antígenos que exprese un polipéptido que comprende por lo menos una porción inmunogénica de una proteína tumoral de pulmón, o una variante de la misma, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos seleccionada del grupo formado por:

(a) las secuencias representadas en las SEQ ID Nº: 217-389;

(b) secuencias que se hibridizan con una secuencia representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 217-389 bajo condiciones moderadamente astringentes; y

(c) los complementos de secuencias de (i) o (ii);

en combinación con una sustancia inmunoestimulante.

25. La vacuna acorde con la cláusula 24, CARACTERIZADA PORQUE la sustancia inmunoestimulante es un adyuvante.

26. La vacuna acorde con la cláusula 24, CARACTERIZADA PORQUE la sustancia inmunoestimulante induce una respuesta predominantemente de Tipo I.

27. La vacuna acorde con la cláusula 24, CARACTERIZADA PORQUE la célula que presenta antígenos es una célula dendrítica.

28. Un método para inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en un paciente,

CARACTERIZADO PORQUE comprende la administración a dicho paciente de una cantidad efectiva de una célula que presenta antígenos que exprese un polipéptido que comprende por lo menos una porción inmunogénica de una proteína tumoral de pulmón, o una variante de la misma, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos seleccionada del grupo formado por:

(a) las secuencias representadas en las SEQ ID Nº: 217-389;

(b) secuencias que se hibridizan con una secuencia representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 217-389 bajo condiciones moderadamente astringentes; y

(c) los complementos de secuencias de (i) o (ii)codificados por un polinucleótido representado en cualquiera de las SEQ ID Nº: 217-389;

y de esa manera inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en el paciente.

29. El método acorde con la cláusula 28, CARACTERIZADO PORQUE la célula que presenta antígenos es una célula dendrítica.

30. El método acorde con cualquiera de las cláusulas 20, 21 y 28, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es cáncer de pulmón.

31. Un método para separar células tumorales de una muestra biológica, CARACTERIZADO PORQUE comprende poner una muestra biológica en contacto con células T que reaccionen específicamente con una proteína tumoral de pulmón, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos seleccionada del grupo formado por:

(i) los polinucleótidos representadas en cualquiera de las SEQ ID Nº: 217-389; y

(ii) los complementos de los polinucleótidos anteriores;

donde el paso del contacto se lleva a cabo bajo condiciones y por el tiempo necesarios como para permitir la separación de células que expresan el antígeno de la muestra.

32. El método acorde con la cláusula 31, CARACTERIZADO PORQUE la muestra biológica es sangre o una fracción de la misma.

33. Un método para inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende la administración a un paciente de una muestra biológica tratada de acuerdo con el método de la cláusula 31.

34. Un método para estimular y/o expandir células T específicas para una proteína tumoral de pulmón, CARACTERIZADO PORQUE comprende poner células T en contacto con por lo menos un componente seleccionado del grupo formado por:

(a) polipéptidos que comprenden por lo menos una porción inmunogénica de una proteína tumoral de pulmón, o una variante de la misma, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos seleccionada del grupo formado por:

(i) las secuencias representadas en las SEQ ID Nº: 217-389;

(ii) secuencias que se hibridizan con una secuencia representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 217-389 bajo condiciones moderadamente astringentes; y

(iii) los complementos de las secuencias de (i) o (ii);

(b) polinucleótidos que codifica un polipéptido de (a); y

(c) células que presentan antígenos que expresen un polipéptido de (a);

bajo las condiciones y por el tiempo necesarios como para permitir la estimulación y/o expansión de las células T.

35. Una población aislada de células T, CARACTERIZADA PORQUE comprende células T preparadas de acuerdo con el método de la cláusula 34.

36. Un método para inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende la administración a un paciente de una cantidad efectiva de una población de células T acorde con la cláusula 35.

37. Un método para inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende los pasos de:

(a) incubar células T $CD4^+$ y/o CD8+ aisladas de un paciente con por lo menos un componente seleccionado del grupo formado por:

(i) polipéptidos que comprenden por lo menos una porción inmunogénica de una proteína tumoral de pulmón, o una variante de la misma, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos seleccionada del grupo formado por:

(1) las secuencias representadas en las SEQ ID Nº: 217-389;

(2) secuencias que se hibridizan con una secuencia representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 217-389 bajo condiciones moderadamente astringentes; y

(3) los complementos de las secuencias de (1) o (2);

(ii) polinucleótidos que codifica un polipéptido de (i); y

(iii) células que presentan antígenos que expresen un polipéptido de (i);

de manera tal que proliferen las células T; y

(b) administrar al paciente una cantidad efectiva de las células T proliferadas,

y de esa manera inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en el paciente.

38. Un método para inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende los pasos de:

(a) incubar células T $CD4^+$ y/o CD8+ aisladas de un paciente con por lo menos un componente seleccionado del grupo formado por:

(i) polipéptidos que comprenden por lo menos una porción inmunogénica de una proteína tumoral de pulmón, o una variante de la misma, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos seleccionada del grupo formado por:

(1) las secuencias representadas en las SEQ ID Nº: 217-389;

(2) secuencias que se hibridizan con una secuencia representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 217-389 bajo condiciones moderadamente astringentes; y

(3) los complementos de las secuencias de (1) o (2);

(ii) polinucleótidos que codifica un polipéptido de (i); y

(iii) células que presentan antígenos que expresan un polipéptido de (i);

de manera tal que proliferen las células T;

(b) clonar por lo menos una célula proliferada con el fin de obtener células T clonadas; y

(c) administrar al paciente una cantidad efectiva de las células T clonadas

y de esa manera inhibir el desarrollo de un tipo de cáncer en el paciente.

39. Un método para determinar la presencia o ausencia de un tipo de cáncer en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende los pasos de:

(a) poner una muestra biológica, obtenida de un paciente, en contacto con un agente de unión que se una a una proteína tumoral de pulmón, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 217-389 o un complemento de cualquiera de las secuencias de polinucleótidos anteriores;

(b) detectar en la muestra la cantidad de polipéptido que se une al agente de unión; y

(c) comparar la cantidad de polipéptido con un valor de corte predeterminado, y a partir de allí determinar la presencia o ausencia de un tipo de cáncer en el paciente.

40. El método acorde con la cláusula 39, CARACTERIZADO PORQUE el agente de unión es un anticuerpo.

41. El método acorde con la cláusula 42, CARACTERIZADO PORQUE el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

42. El método acorde con la cláusula 39, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es cáncer de pulmón.

43. Un método para monitorear el avance de un tipo de cáncer en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende los pasos de:

(a) poner una muestra biológica, obtenida de un paciente en un primer tiempo, en contacto con un agente de unión que se una a una proteína tumoral de pulmón, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por

una secuencia de polinucleótidos representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 217-389 o un complemento de cualquiera de las secuencias de polinucleótidos anteriores;

(b) detectar en la muestra la cantidad de polipéptido que se une al agente de unión;

(c) repetir los pasos (a) y (b) usando una muestra biológica obtenida del paciente en un tiempo posterior; y

(d) comparar la cantidad de polipéptido detectada en el paso (c) con la cantidad detectada en el paso (b) y a partir de allí monitorear el avance del cáncer en el paciente.

44. El método acorde con la cláusula 43, CARACTERIZADO PORQUE el agente de unión es un anticuerpo.

45. El método acorde con la cláusula 44, CARACTERIZADO PORQUE anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

46. El método acorde con la cláusula 43, CARACTERIZADO PORQUE el cáncer es un cáncer de pulmón.

47. Un método para determinar la presencia o ausencia de un tipo de cáncer en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende los pasos de:

(a) poner una muestra biológica, obtenida de un paciente, en contacto con un oligonucleótido que se hibridice con un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 217-389 o un complemento de cualquiera de las secuencias de polinucleótidos anteriores;

(b) detectar en la muestra la cantidad de polinucleótido que se hibridiza con el oligonucleótido; y

(c) comparar la cantidad de polinucleótido que se hibridiza con el oligonucleótido con un valor de corte predeterminado, y a partir de allí determinar la presencia o

ausencia de un tipo de cáncer en el paciente.

48. El método acorde con la cláusula 47, CARACTERIZADO PORQUE la cantidad de polinucleótido que se hibridiza con el oligonucleótido se determina usando la reacción en cadena de la polimerasa.

49. El método acorde con la cláusula 47, CARACTERIZADO PORQUE la cantidad de polinucleótido que se hibridiza con el oligonucleótido se determina usando un ensayo de hibridización.

50. Un método para monitorear el avance de un tipo de cáncer en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende los pasos de:

(a) poner una muestra biológica, obtenida de un paciente, en contacto con un oligonucleótido que se hibridice con un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 217-389 o un complemento de cualquiera de las secuencias de polinucleótidos anteriores;

(b) detectar en la muestra la cantidad de polinucleótido que se hibridiza con el oligonucleótido;

(c) repetir los pasos (a) y (b) usando una muestra biológica obtenida del paciente en un tiempo posterior; y

(d) comparar la cantidad de polinucleótido detectada en el paso (c) con la cantidad detectada en el paso (b) y a partir de allí monitorear el avance del cáncer en el paciente.

51. El método acorde con la cláusula 50, CARACTERIZADO PORQUE la cantidad de polinucleótido que se hibridiza con el oligonucleótido se determina usando la reacción en cadena de la polimerasa.

52. El método acorde con la cláusula 50, CARACTERIZADO PORQUE la cantidad de polinucleótido que se hibridiza con el oligonucleótido se determina usando un

ensayo de hibridización.

53. Un kit de diagnóstico, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

(a) uno o varios anticuerpos acordes con la cláusula 10; y

(b) un reactivo de detección que comprende un grupo informante.

54. El kit acorde con la cláusula 53, CARACTERIZADO PORQUE los anticuerpos son inmovilizados sobre un soporte sólido.

55. El kit acorde con la cláusula 53, CARACTERIZADO PORQUE el reactivo de detección comprende una antiinmunoglobulina, proteína G, proteína A o lectina.

56. El kit acorde con la cláusula 53, CARACTERIZADO PORQUE el grupo informante se selecciona del grupo formado por radioisótopos, grupos fluorescentes, grupos luminiscentes, enzimas, biotina y partículas colorantes.

57. Un oligonucleótido, CARACTERIZADO PORQUE comprende 10 a 40 nucleótidos contiguos que se hibridizan bajo condiciones moderadamente astringentes con un polinucleótido que codifica una proteína tumoral de pulmón, donde dicha proteína tumoral comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de polinucleótidos representada en cualquiera de las SEQ ID Nº: 218-222, 224-226, 249, 250, 253, 256, 266, 276, 277, 282, 285, 293, 295, 298, 299, 301, 304, 306, 316, 321, 326, 333, 336, 337, 342, 353, 359, 361, 364, 369, 372, 373, 377, 379 y 386, o un complemento de cualquiera de los polinucleótidos anteriores.

58. El oligonucleótido acorde con la cláusula 57, CARACTERIZADO PORQUE el oligonucleótido comprende 10-40 nucleótidos contiguos representados en cualquiera de las SEQ ID Nº: 218-222, 224-226, 249, 250, 253, 256, 266, 276, 277, 282, 285, 293, 295, 298, 299, 301, 304, 306, 316, 321, 326, 333, 336, 337, 342, 353, 359, 361, 364, 369, 372, 373, 377, 379 y 386.

59. Un kit de diagnóstico, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

(a) un oligonucleótido acorde con la cláusula 58; y

(b) un reactivo de diagnóstico para su uso en una reacción en cadena de la

polimerasa o un ensayo de hibridización.

COMPUESTOS PARA LA TERAPIA Y EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

RESUMEN

Se describen composiciones y métodos para la terapia y el diagnóstico de cáncer, tal como cáncer de pulmón. Las composiciones pueden comprender una o varias proteínas tumorales de pulmón, porciones inmunogénicas de las mismas o polinucleótidos que codifican dichas porciones. Como alternativa, la composición terapéutica puede comprender una célula que presenta antígenos que exprese una proteína tumoral de pulmón o una célula T específica de las células que expresan dicha proteína. Dichas composiciones se pueden usar, por ejemplo, para la prevención y el tratamiento de enfermedades, tal como cáncer de pulmón. También e proveen métodos de diagnóstico basados en la detección de una proteína tumoral de pulmón, o del ARNm que codifica dicha proteína, en una muestra.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Reed, Steven G.
Lodes, Michael J.
Mohamath, Raodoh
Secrist, Heather

<120> COMPUESTOS PARA LA TERAPIA Y EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

<130> 210121.475C3

<140> US
<141> 2000-03-02

<160> 389

<170> FastSEQ for Windows Version 3.0

<210> 1
<211> 339
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1
gtactcagac aggatagtca tcatgtagca caaagcamat cctgtttcta tacttgtagt 60
ttgctctcac tcagtggcat ratcattact atacagtgta gaatgttrtt atgtagcata 120
gatgtggggt ctctagccca cagctctsta cctttgtcta gcactcctgt cctcatacct 180
ragtggcctg tccatcagca tgtttctcat ctactttgct tgtccagtcc actgtggtcc 240
tcccttgccc tctcccttat gtggcagagt ggaaccagct gtcctgagac ttgagttcaa 300
catctggttc gcccatytgc atgtttgtgg tctgagtac 339

<210> 2
<211> 698
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(698)
<223> n = A,T,C or G

<400> 2
gtactcagac cacgactgca ttttctccac tgctgacggg tctaatacca gctgcttccc 60
tttcttggag gcagagctng tgaccttgag aaagtgacct gtgaccatca tgtgggtagt 120
gagctgctgc aaggtgtcat gggagctccc acactccatg cactttwaga tctgggactt 180
gcaggcctca ractgccagg tgtagctcgc tccattttgg tagccatagc gsttgttgga 240
ggacaactgc aagttggcgt tcttctgaga agaaaaagaa tctgcaaaag atcctgtggt 300
tgaatcgggg gaacacggcc gattgacatc aaaaacgcgt ttcttagccc gggtgaccat 360
tttcgaggaa atggttgggg actggctcct tcaaaggcac tttttggtta tgttttgttt 420
yaatcatgtk gacgctccaa tcttggragg gaatcgaang rantcnccnc caaaacatrc 480
stttcagraa ccttttgarc atcctctttt ttccgtrtcc cggmaargcc cytttccckg 540
ggctttgaaa wyagcctsgt tgggttctta aattaccart ccacnwgttg gaattccccg 600
ggccccctgc ccggktccaa ccaattttgg graaaacccc cncansccgt tkggantgcn 660
acaacntggn ntttttcntt tcgtgntccc ctngaacc 698

<210> 3
<211> 697
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(697)
<223> n = A,T,C or G

<400> 3
gtactcagac ccccaacctc gaacagccag aagacaggtt gtctcctggg ccttggacac 60
agccngccag gccattgaag ganaagcaaa gacgaagcga accatctctc tccattgtgg 120
gggccaagta gctgcantan ccttcagtcc cagttgcatt gggttaaaga gctcatacat 180
actatgtgtn aggggtacag aagcttttcc tcatagggca tgagctctcc nagagttgac 240
cttttgcctn aacttggggt ttctgtggtt cataaagttn ggatatgtat ttttttttcaa 300
atggaanaaa atccgtattt ggcaaaaaga ctccaggggg atgatactgt ccttgccact 360
tacagtccaa angatnttcc ccaaagaata gacatttttt cctctcatca cttctggatg 420
caaaatcttt tatttttttc ctttctcgca ccnccccaga ccccttnnag gttnaaccgc 480
ttcccatctc ccccattcca cacgatnttg aattngcann ncgttgntgg tcgggtcccn 540
nccgaaaggg tnttttttatt cggggtnctg anttnnnaac cnctnagttg aatccgcggg 600
gcggccnngn gggttnnacc atgntgggga naactncccn ccgcgnttgg aatgccanag 660
ccttgaaant tttcttttgg tcgccccccn gagattc 697

<210> 4
<211> 712
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(712)
<223> n = A,T,C or G

<400> 4
gtactcagac aaccaatagg tgtgttyctc anatctgaaa cacaaaaaga ttctagctna 60
taatgttsaa tggttgaggg tttaagtgat cttggtatgt tngatttagc agcgatnggc 120
cgggtgcggt ggctcacgca tgtatcccag cactttggga ggccgaggca ggaggatcac 180
ctgaggtcag gagtttgaga ccagcctggc cgacatggtn aaaccccgtc tctactanga 240
atacanaaat tagcccgggc atagtggcgc gtgcctrtga cctcsgctac tttggggatt 300
ctcctgagga agaattgctt gaactcaggg aagtggargt ttgcagtgag cttaaatcaa 360
gccactggca ctcccagcct gggktaacag agccamgact ctkgccgaaa aaaaaraama 420
cgacggagaa nmagntctgt tattccatgg gaaattkgaa tttccttcyt tkaaatatct 480
taaaatnggt cctcctwaaa aaagttcggc tggggcccgk tggctcacat tttkttaycc 540
cycccccttt tggggarggc caarggccgg kttgawtnnc ccttgagggg ccanaactcc 600
agnaaccrgn cccgggccar smgwkgkstr armccctttc cyyccmaraa aawwcsmaaa 660
wwttycccsc cygsykggct ggkasckgtt myyyyygmtm csyagcttgc tt 712

<210> 5
<211> 679
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc

<222> (1)...(679)
<223> n = A,T,C or G

<400> 5
gtactcagac cacctcacat gcagggtnag aaacatggag tgtgcggcag catcctcctc 60
acatcccttt gtgagcacgg ctgctccgga atactgacca tctgggctag cacgacctaa 120
cagagggttc tgcaggatgt gctattttaa agcagctggg tgcaacttgt gaaaacggga 180
atctngaagc agaacatgtn atcagcgatg gctgggattg gtggacagga ttgacaggag 240
tatttgaggc tctaccaggc ctgtctacag gacagcttca tcgaagggac atttttaac 300
ctgttatttt anatnccaca tatnttttt aatgctnaag catacaggtt gaatttctgg 360
atcgtaacta ctagtgactt ctgaggttta cagttngaat atgttctcnn aggtttatca 420
agttntgtta ttgatgatng gtaatctaca cctctggaag ctgtngaatg tgaaaaagat 480
ncntncanct gaccagtttg nagggcactc tcttctggna agnaatccgn ccaaaaaaat 540
tgtttcnagg gggcntgggg ggtttaaaaa aatgtttctn ttnccntaaa aatgtttacc 600
cnnctattga aaaaatgggg gtcgnggggg gcttnaaatc cccnanttnt gaatnttnta 660
tccggaanct tggtttccc 679

<210> 6
<211> 369
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(369)
<223> n = A,T,C or G

<400> 6
tcagtccagt catgggtcct ataagagaag tcactctgtg agtttccatg gaggaagaaa 60
aagcttcatt tctttaccct gcagcaacag cggagggagg gagagcctat cttctttgca 120
aattcattaa ctttgtggtt gaagggagca gcgtcngaaa ctgctttagc acagtgggag 180
gaaaacaaac agattcatct ccggaaacca aaggaaaggg tragtgggtt tttattagcc 240
agctgtatcc tagatggtca atttccagtg gatgaataca ccttacgtac gtttctcttg 300
cttcctacct nggcctgatc agctnggcac ttraatcatt ccgtnggggt wgctgtnaca 360
ctggactga 369

<210> 7
<211> 264
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(264)
<223> n = A,T,C or G

<400> 7
tgctggatra gggatggggc acgggagcac agatmgactt taactgcccc cacgttntcm 60
aggaaaggat tacaggcgtg agccactgcg cccggcctct tctccacttt cataggttcc 120
agtctctggt tcttctttct cagtttgttg tttttgcttc ttaaatmatg gagatnagaa 180
tgaacactac actcggaatc aggaagccct gcctggcgcc tctgtcacct gtctaggggc 240
ttcttctcac tgagtcatcc agca 264

<210> 8
<211> 280
<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(280)
<223> n = A,T,C or G

<400> 8
acctcaactg cccanaacan aactgttgta caagatttga ggatttaaca atatttcaca 60
tgaaatattt cagacctacg ngagggctta aagacnaatt aaatgagcac cngtgtgccc 120
accgccccna ttaagaatta gagcaagcag tgaggtgaag ccttgtcctt gcttttaaca 180
tagaaagtga tccaaattca ccaaacttga cttnnggttt tgcagtgtgg cctcctgatt 240
ctagacnctg gcgaaacatt tgatgggcaa aaaaaaaaaa 280

<210> 9
<211> 449
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(449)
<223> n = A,T,C or G

<400> 9
tcgtcaactc caggatggct ttgaaaatna atggacacag atctctcctg ttttgatrat 60
ntgcagtgct natgactggc tttgcagttn attttgattc aggcaacaga tgttcctttt 120
ggttccctgt ctcccatggg cgtcatttca tgttgtcctc tgccttcccc cagatattct 180
aagttcagga cacaagcttc tggcccatgc agagcagagg ccatgagggg tcacagcatg 240
ggtacgggag gaaacactgg gctnacccag atnctggact tgagtcttgc ctctgctgct 300
tgctgcacag cttctgtcat ggtgctaaac ctgtgacctg cctcacaggc ttagagcatg 360
cccgtagaag tactctnaac taaratgctt tccacaaatg agatggtttc atgaaaactt 420
caaatagagg gcctgggcaa aaaaaaaaa 449

<210> 10
<211> 538
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(538)
<223> n = A,T,C or G

<400> 10
ttttttttttt ttcccaaagg cctcaraaca ctagtcttct aattccaagc agaaagttac 60
atccgccggg atacatgcca cttggtttga taaatcaaaa tacagcatcc ttcagatccc 120
tttgctgagc aatacaatta tttgtatatg ttacttttttt ttctgtttgg ctnaaagatt 180
tgatatgagc tgaggaaaat gaagccntta ctgctatnag atctnatccc tttccaccac 240
ctttcaggga tnttggcact gcayatattc agaattcccc nnagtcgctn gtgataaaaa 300
tgtcttcaga gatggcagaa tatgtttcct ttggtacatg ttcattaaaa atatacacgt 360
gctcactact gtggatatgt atgtnttgac cgatnacaca ggctgattta gggaagagat 420
aaaagcacac ttngaattta ttagcctttc accnagacta anattctgaa attaagaatg 480
tattccttgg tcaacaattt tcctcttctc ttagccctct tacattgtan tggactga 538

<210> 11

<211> 543
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(543)
<223> n = A,T,C or G

<400> 11
ttttttttttt ttgcccacag ctgccatctt tgtgtgataa ggccaacctt ctatgggaat 60
caaccctcgc catcccagca aatccccctct ctcccttctc atgggagtgc cttgtattca 120
tcaggcatct gggacttgat gtgggtntgg gatttgaaat cagagcacct nggtctctst 180
caccattctn tcacttatta gctctnacct tgggtnaata cctgccttag tgtcntaggt 240
acaatatgaa tattgtctat ttctcaggga ttgcaatgac nagtnnatna gtgcatgaga 300
gggtaaaacc acagggtact ccgctcctcc naagaatgga gaatttttc tagaagccca 360
natntgcttg gaaggttggc caccnagagc cnnaatcttc ttttatttnc cactgaangc 420
ctaagaggna attctgaact catccccnna tgacctctcc cgaatmagaa tatctctggc 480
acttaccata ttttcttgcc ctcttccact tacnaaactc ctttattcct taacnggacg 540
aaa 543

<210> 12
<211> 329
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 12
cgatgacttg ggcagtgagt gggcctcctg ccaggtggca gggcacagct tagaccaaac 60
ccttggcctc ccccctctgc agstacctct gaccaagaag gaaactagca agcctatgct 120
ggcaagacca taggtggggt gctgggaatc ctcggggccg gctggcaccc actcctggtg 180
ctcaagggag agacccactt gttcagatgc atrggcctca ggcggttcaa ggcrgtctta 240
gagccacaga gtcaaataaa aatcaatttt gagagaccac agcacctgct gctttgatcg 300
tgatgttcaa ggcaagttgc aagtcatcg 329

<210> 13
<211> 314
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(314)
<223> n = A,T,C or G

<400> 13
cgatgacttg cacccgggag ctgtgacagt ggcctggaag cagatggcag ccccgtcaag 60
gcgggagtgg agaccaccaa accctccaaa cagagcaaca actagtacgc ggccagcagc 120
tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 180
catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttcata ggttcccnac 240
tctnacccca cccacgggag cctgganctg cangatcccg ggggaagggt ctctctcccc 300
atcccaagtc atcg 314

<210> 14
<211> 691
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(691)
<223> n = A,T,C or G

<400> 14
cgattacttg cacaatgcan attagaaccc aaatgaaggg tacaacccag atcttctggc 60
ttccagttca gtgctgctgg gtttttctta ctaaaccaaa acaatkaaga gcatagaagg 120
gaagagaaga ataaagtcta ttttggtctt tggtagcchg ggtaangaga atgctstcac 180
tctacnagaa aacccnaagt gaacccggct aatcaggacc gtgcttggga agggagcagg 240
ggcattacct ttcaacacca gaggttcttt gccttctctc tgcagggact cgargactat 300
gtgaagtggc tgggarggca tcactcggct tggttcattg gtrttctcat cataaactat 360
natttctttg gaaaaagatc ctcttgaaag artccttgcc ttccctacag gaaatcaagt 420
ctaggacagt gatcttgccc ctgcttgcas tctccgccgg ctgatcttat csgscccagt 480
tkatgtgsam cgctccttgg atrtkactct tgttttwctc cvaggaaggg gcytgcmagt 540
ccnwtnaatg amssgggccc ttaactccgg scrggtnamy ncttgsctsc rattttgggt 600
ycytcttcyt ttgsccmggt tcktcnaaac cacttngttr aattccccgg sccgcctkgc 660
nggtycaacc wttttgggaa mamcyccccc c 691

<210> 15
<211> 355
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(355)
<223> n = A,T,C or G

<400> 15
acctgaactg tgtgttgaag agtgatgtcc tgctgcctgg agctcaagtc actactgatg 60
accgtgccta tgtccgacag ctagttncct ccatggatgt gactgagacc aatgtcttct 120
tcyaccctcg gctcttacct ttgacnaagt ctcccgttga gagtactacc gaaccaccag 180
cagttcgagc ctctnaagag cgtctaagcg atggggatat atatttactg gagaatgggc 240
tcaacctctt cctctgggtg ggagcaagcg tccagcaggg tgttgtccag agccttttca 300
gcgtctcctc cttcagtcag atcaccagtg gtntgagtgt tctgccagtt caggt 355

<210> 16
<211> 522
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(522)
<223> n = A,T,C or G

<400> 16
tcagtccagt gaggtggaag acttcgaggc tcgtgggagc cgcttctcca agtctgctga 60
tgagagacag cgcatgctgg tgcagcgtan ggacgaactc ctccagcaag ctcgcagacg 120
tttcttgaac aaaagttctg aagatgatgc ggcctcagag agcttcctcc cctcggaagg 180
tgcgtcctct gaccccgtga ccctncgtcg aangatgctg gctgccgccg cggaacggan 240
gcttcagaag cagcagacct cctngcgctc ccttgccttc ctcagctgcc tcctgcgccc 300
tgtgcccggc tgactggagg aggcctgtcc aattctgccc gccccatgga aaagcgggct 360
tgactgcatt gccgctgtat naaagcatgt ggtcttacag tgttnggacn gctnatnaat 420

ttnatcctnc tntgtaatac ttcctatgtg acatttctct tcccttgga aacactgcan 480
attttaactg tgagtttgat ctcttctngt gttactggac tg 522

<210> 17
<211> 317
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 17
gtgtcgcgaa ttcgcggtgg tgctaagaaa aggaagaaga agtcttacac cactcccaag 60
aaggataagc accagagaaa gaaggttcag ccggccgtcc tgaaatatta taaggtggat 120
gagaatggca aaattagttg ccttcgtcga gagtgcccct ctgatgaatg tggtgctggg 180
gtgtttatgg caagtcactt tgacagacat tattgtggca aatgttgtct gacccactgt 240
ttcaactaac cagaagacaa gtaactgtat gagttaatta aagacatgaa ctaaaaaaaa 300
aaaaaaaaaa actcgag 317

<210> 18
<211> 392
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 18
tggagatttc taatgaggtg aggaagttcc gtacattgac agaattgatc ctcgatgctc 60
aggaacatgt taaaaatcct tacaaaggca aaaaactcaa gaaacaccca gacttcccca 120
agaagcccct gacccttat ttccgcttct tcatggagaa gcgggccaag tatgcgaaac 180
tccaccctca gatgagcaac ctggacctga ccaagattct gtccaagaaa tacaaggagc 240
ttccggagaa gaagaagatg aaatatgttc cggacttcca gagaagagaa acaggagttc 300
gagcgaaacc tggcccgatt cagggaggat caccccacc ttatccagaa tgccaagaat 360
cggacatccc agagaagccc caagaccccc cg 392

<210> 19
<211> 2624
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 19
gaaacagtga gaaggagatt cctgtgctca atgagctgcc agtccccatg gtggcccgct 60
acattcgcat aaaccctcag tcctggtttg ataacgggag catctgcatg aggatggaga 120
tcttgggctg cccactgccg gatcctaata actattatca ccgacgtaat gagatgacca 180
ccacggatga cctggatttt aagcaccaca actattagga aatgcgccag ttgatgaagg 240
ttgtcaatga aatgtgcccc aatattacca ggatttacaa cattggcaaa agccaccagg 300
gcctgaaatt gtatgcggta gagatctctg accatcctgg ggaacatgaa gttggtgagc 360
ccgagttcca ctacatcgca ggggcccacg gcaatgaggt tctgggacga gaactgctgc 420
tgctgctgct gcacttcctc tgccaggaat actcggcgca gaacgcacgc atcgtccgct 480
tggtggagga gactcgaatc cacattctac cctccctcaa tcctgatggc tatgagaagg 540
cctatgaagg aggttccgag ttgggaggct ggtccctggg acgttggacc catgatggca 600
tcgatatcaa caacaacttt ccggatttaa actcgctgct ctgggaggca gaggaccagc 660
agaatgcccc aaggaaggtc cccaaccact acattgccat ccctgagtgg tttctgtctg 720
agaatgccac agtggccaca gagaccagag ccgtcatcgc ctggatggag aagatcccgt 780
ttgtgctggg aggcaaccta caggggggtg agctggtcgt ggcatacccc tatgacatgg 840
tgcggtccct gtggaagacc caggagcaca ccccaacacc tgatgatcat gtgttccgct 900
ggctggcgta ttcctacgcc tccactcacc gcctcatgac agatgccagg aggcgagtgt 960
gccacacgga agattttcag aaggaggagg gcaccgtcaa tggggcttcc tggcacacag 1020
tggctggaag tctaaacgat ttcagctacc tccatacaaa ctgctttgag ctgtccatct 1080
acgtgggctg tgataaatac ccacacgaga gcgagctgcc ggaggaatgg gagaataacc 1140
gggagtctct gattgtgttc atggagcagg ttcatcgagg catcaaaggc atagtgagag 1200

atttacaagg gaaagggatt tcaaatgctg tcatctctgt ggaaggtgtt aaccatgaca 1260
tccggacagc cagcgatggg gattactggc gtctactgaa ccctggcgaa tatgtggtca 1320
cagccaaggc ggaaggcttt atcacttcca ccaagaactg catggttggc tatgatatgg 1380
gagctactcg gtgtgacttc accctcacaa agaccaacct ggctaggata agagaaatta 1440
tggagacatt tgggaagcag cctgtcagcc taccctccag gcgcctgaag ctgcggggac 1500
ggaaaaggcg gcagcgtggg tgaccctgtc ggacacttga gacataccc agaccgtgca 1560
aataaaaatc cactccagta gtaactctgt agcaggcttt ccctgttgtt ttgactgtaa 1620
ttcaagagac actcaggagc atacctgcat ggcttggctg accccaaagg ggagggctgg 1680
tggctcaggg tgttttgttt tttgtttttt gttttttcct ttgttctcat ttatccaaat 1740
accttgaaca gagcagcaga gaaaggccgg tggcagtgag ggaattaatt cagtgagtca 1800
gtctgagatt ctaaaaaggg tgcttgacca ctggccagga agggaaatca ggccttcccc 1860
catttgcgtg acattcaagc ttcccagtgc atttgcaagt ggcacagttg acattgcagc 1920
acccagggaa tcctttgccc cagatgttat catttgagat gctcttatgc agcctaagaa 1980
aatccatcct ctctggcccc aggggacaag ccaagctgct atgtacacac tcggtgttct 2040
attgacaata gaggcattta ttaccaagtg tgcatcgctg agtcctaaat cagctctgtt 2100
ccttttcca acaaagcttg tcttcctaag agcagacaga agtggagagc acccaagaat 2160
gagtgctggg cagcagaccc tgggggaggg ggcttgctat cccagaaagc ccctaaaccc 2220
tttgctgctc cattagccct ggggtgagga gagccagaca tgttaggagg ccagagcagt 2280
cagtcagggc atcttggaaa agaccttgaa ggaagcaaac cctgggttcc ttttgctcca 2340
gaatgtgaga gctccaagtt ggccccaatc aggaggggag taatgatgaa catacagacg 2400
gccacatctt gccaatcaag catcatctga tgaaaaagaa agcaatctta ggattacctg 2460
ggacacgtca gtctgggaga ggtggttgaa tcattgtgta agggaatagt gtatctaatc 2520
tgtgttgatc ctgctgcctt gttgacctgg agagaatgaa acaaacaaac acataaacaa 2580
ataaagcaaa tggtaagatt aaaaaaaaaa aaaaaaaact cgag 2624

<210> 20
<211> 488
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 20
ctttcaaccc gcgctcgccg gctccagccc cgcgcgcccc cacccccttgc cctcccggcg 60
gctccgcagg gtgaggtggc tttgaccccg ggttgcccgg ccagcacgac cgaggaggtg 120
gctggacagc tggaggatga acggagaagc cgactgcccc acagacctgg aaatggccgc 180
ccccagaggc caagaccgtt ggtcccagga agacatgctg actttgctgg aatgcatgaa 240
gaacaacctt ccatccaatg acagctccca gttcaaaacc acccaaacac acatggaccg 300
ggaaaaagtt gcattgaaag acttttctgg agacatgtgc aagctcaaat gggtcgagat 360
ctctaatgag gtgaggaagt tccgtacatt gacagaattg atcctcgata ctcaggaaca 420
tgtttaaaat ccttacaaag gcaaaaaatc aagaaacacc ccgacttccc cgagaaagcc 480
cctaaccc 488

<210> 21
<211> 391
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 21
atggaattgt ggttttctct ttgggatcaa tggtctcaga aattccagag aagaaagctg 60
tggcgattgc tgatgctttg ggcaaaatcc ctcagacagt cctgtggcgg tacactggaa 120
cccgaccatc gaatcttgcg aacaacacga tacttgttca gtggctaccc caaaacgatc 180
tgcttggtca cccaatgacc cgtgccttta tcacccatgc tagttcccat ggtgttaatg 240
aaagcatatg caatggcgtt cccatggtga tgataccctt atttggtgat cagatggaca 300
atgcaaagcg cagggagact aagggagctg gagtgaccct gaatgttctg gagatgactt 360
ctgaagatct agaagatgct ctgaagagca g 391

<210> 22

<211> 1320
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 22
aatctgctgg gaatttcttg ggttgacagc tcttggatcc ctattttgaa cagtggtagt 60
gtcctggatt acttttcaga aagaagtaat ccttttatg acagaacatg taataatgaa 120
gtggtcaaaa tgcagaggct aacattagaa cacttgaatc agatggttgg aatcgagtac 180
atccttttgc atgctcaaga gcccattctt ttcatcattc ggaagcaaca gcggcagtcc 240
cctgcccaag ttatcccact agctgattac tatatcattg ctggagtgat ctatcaggca 300
ccagacttgg gatcagttat aaactctaga gtgcttactg cagtgcatgg tattcagtca 360
gcttttgatg aagctatgtc atactgtcga tatcatcctt ccaaagggta ttggtggcac 420
ttcaaagatc atgaagagca agataaagtc agacctaaag ccaaaaggaa agaagaacca 480
agctctattt ttcagagaca acgtgtggat gctttacttt tagacctcag acaaaaattt 540
ccacccaaat ttgtgcagct aaagcctgga gaaaagcctg ttccagtgga tcaaacaaag 600
aaagaggcag aacctatacc agaaactgta aaacctgagg agaaggagac cacaaagaat 660
gtacaacaga cagtgagtgc taaaggcccc cctgaaaaac ggatgagact tcagtgagta 720
ctggacaaaa gagaagcctg gaagactcct catgctagtt atcatacctc agtactgtgg 780
ctcttgagct ttgaagtact ttattgtaac cttcttattt gtatggaatg cgcttatttt 840
ttgaaaggat attaggccgg atgtggtggc tcacgcctgt aatcccagca ctttgggagg 900
ccatggcggg tggatcactt gaggtcagaa gttcaagacc agcctgacca atatggtgaa 960
accccgtctc tactaaaaat acaaaaatta gccgggcgtg gtggcgggcg cccatagtcc 1020
cagctactcg ggaggctgag acaggagact tgcttgaacc cgggaggtgg aggttgccct 1080
gagctgatca tcctgctgtt gcactccagc ttgggcgaaa gagcgagact ttgtctctat 1140
aaagaaggaa agatattatt cccatcatga tttcttgtga atatttgtaa tatgtttttt 1200
gtaacctttc ctttcccgga cttgagcaac ctacacactc acatgtttaa tggtagatat 1260
gttttaaagc aagataaagg tattggtttt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaactcgag 1320

<210> 23
<211> 633
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 23
ctaagggcag tgaaggtgaa aaccctctca cggtcccagg gagggagaag gaaggcatgc 60
tgatgggggt taagccgggg gaggacgcat cggggcctgc tgaagacctt gtgagaagat 120
ctgagaaaga tactgcagct gttgtctcca gacagggcag ctccctgaac ctctttgaag 180
atgtgcagat cacagaacca gaagctgagc cagagtccaa gtctgaaccg agacctccaa 240
tttcctctcc gagggctccc cagaccagag ctgtcaagcc ccgacttcat cctgtgaagc 300
caatgaatgc cacggccacc aaggttgcta actgcagctt gggaactgcc accatcatcg 360
gtgagaactt gaacaatgag gtcatgatga agaaatacag cccctcggac cctgcatttg 420
catatgcgca gctgacccac gatgagctga ttcagctggt cctcaaacag aaggaaacga 480
taagcaagaa ggagttccag gtccgcgagc tggaagacta cattgacaac ctgctcgtca 540
gggtcatgga agaaaccccc aatatcctcc gcatcccgac tcaggttggc aaaaaagcag 600
gaaagatgta aattagcaga aaaaaaactc gag 633

<210> 24
<211> 1328
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 24
gtaaacgctc tcggaattat ggcggcggtg gatatccgag acaatctgct gggaatttct 60
tgggttgaca gctcttggat ccctattttg aacagtggta gtgtcctgga ttacttttca 120
gaaagaagta atccttttta tgacagaaca tgtaataatg aagtggtcaa aatgcagagg 180
ctaacattag aacacttgaa tcagatggtt ggaatcgagt acatcctttt gcatgctcaa 240

gagcccattc ttttcatcat tcggaagcaa cagcggcagt cccctgccca agttatccca 300
ctagctgatt actatatcat tgctggagtg atctatcagg caccagactt gggatcagtt 360
ataaactcta gagtgcttac tgcagtgcat ggtattcagt cagcttttga tgaagctatg 420
tcatactgtc gatatcatcc ttccaaaggg tattggtggc acttcaaaga tcatgaagag 480
caagataaag tcagacctaa agccaaaagg aaagaagaac caagctctat ttttcagaga 540
caacgtgtgg atgctttact tttagacctc agacaaaaaa tttccaccca aatttgtgca 600
gtggatcaaa caaagaaaga ggcagaacct ataccagaaa ctgtaaaacc tgaggagaag 660
gagaccacaa agaatgtaca acagacagtg agtgctaaag gccccccctga aaaacggatg 720
agacttcagt gagtactgga caaaagagaa gcctggaaga ctcctcatgc tagttatcat 780
acctcagtac tgtggctctt gagctttgaa gtactttatt gtaaccttct tatttgtatg 840
gaatgcgctt attttttga aaggatatta ggccggatgt ggtggctcac gcctgtaatc 900
ccagcacttt gggaggccat ggcgggtgga tcacttgagg tcagaagttc aagaccagcc 960
tgaccaatat ggtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa aaattagccg ggcgtggtgg 1020
cgggcgccca tagtcccagc tactcgggag gctgagacag gagacttgct tgaacccggg 1080
aggtggaggt tgccctgagc tgattatcat gctgttgcac tccagcttgg gcgacagagc 1140
gagactttgt ctcaaaaaag aagaaaagat attattccca tcatgatttc ttgtgaatat 1200
ttgtgatatg tcttctgtaa cctttcctct cccggacttg agcaacctac acactcacat 1260
gtttactggt agatatgttt aaaagcaaaa taaaggtatt tgtataaaaa aaaaaaaaaa 1320
aaactcga 1328

<210> 25
<211> 1758
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 25
gtttttttttt ttttttttttt aaagagttgc aacaattcat ctttatttct tattttcctc 60
tggagatgca gaatttggta tatttcaccc caagtatatt tgggatagtt ggctcctcgc 120
tgggtcagga tggctgggtg ccttctcccc tggcatggtt ctcttctctg cagggcgagg 180
ggcagggagc tagtaaaacc tcgcaatgac agccgcaatg gcagacccaa tggagcccag 240
gatgaacttg gtcaatccgg agagtccagt tgctcccagt gactgcagag tagccacaag 300
gctgcccgag gcaactccac ccccattggc aatggccgcc gcggacatca tcttggctgc 360
tatggaggac gaggcgattc ccgccgcagt gaagcccatg gcactgagtg gcggcggtgg 420
atatccgaga caatctgctg ggaatttctt gggttgacag ctcttggatc cctattttga 480
acagtggtag tgtcctggat tacttttcag aaagaagtaa tccttttttat gacagaacat 540
gtaataatga agtggtcaaa atgcagaggc taacattaga acacttgaat cagatggttg 600
gaatcgagta catccttttg catgctcaag agcccattct tttcatcatt cggaagcaac 660
agcggcagtc ccctgcccaa gttatcccac tagctgatta ctatatcatt gctggagtga 720
tctatcaggc accagacttg ggatcagtta taaactctag agtgcttact gcagtgcatg 780
gtattcagtc agcttttgat gaagctatgt catactgtcg atatcatcct tccaaagggt 840
attggtggca cttcaaagat catgaagagc aagataaagt cagacctaaa gccaaaagga 900
aagaagaacc aagctctatt tttcagagac aacgtgtgga tgctttactt ttagacctca 960
gacaaaaatt tccacccaaa tttgtgcagc taaagcctgg agaaaagcct gttccagtgg 1020
atcaaacaaa gaaagaggca gaacctatac cagaaactgt aaaacctgag gagaaggaga 1080
ccacaaagaa tgtacaacag acagtgagtg ctaaaggccc ccctgaaaaa cggatgagac 1140
ttcagtgagt actggacaaa agagaagcct ggaagactcc tcatgctagt tatcatacct 1200
cagtactgtg gctcttgagc tttgaagtac tttattgtaa ccttcttatt tgtatggaat 1260
gcgcttattt tttgaaagga tattaggccg gatgtggtgg ctcacgcctg taatcccagc 1320
actttgggag gccatggcgg gtggatcact tgaggtcaga agttcaagac cagcctgacc 1380
aatatggtga aaccccgtct ctactaaaaa tacaaaaatt agccgggcgt ggtggcgggc 1440
gcccatagtc ccagctactc gggaggctga gacaggagac ttgcttgaac ccgggaggtg 1500
gaggttgccc tgagctgatt atcatgctgt tgcactccag cttgggcgac agagcgagac 1560
tttgtctcaa aaaagaagaa aagatattat tcccatcatg atttcttgtg aatatttgtt 1620
atatgtcttc tgttaccttt cctctcccgg aattgagcaa cctacacact cacatgttta 1680
ctggtagata tgtttaaaag caaataaagg tattggtata tattgcttca aaaaaaaaaa 1740
aaaaaaaaaa aactcgag 1758

<210> 26
<211> 493
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 26
gaggcgagcg gcagggcctg gtggcgagag cgcggctgtc actgcgcccg agcatcccag 60
agctttccga gcggacgagc cggccgtgcc gggcatcccc agcctcgcta ccctcgcagc 120
acacgtcgag ccccgcacag gcaagggtcc ggaacttagc ccaaagcacg tttcccctgg 180
cagcgcagga gacgcccggc cgcgcgccgg cgcacgcccc cctctcctcc tttgttccgg 240
gggtcggcgg ccgctctcct gccagcgtcg ggatctcggc cccgggaggc gggccgtcgg 300
gcgcagccgc gaagattccg ttggaactga cgcagagccg agtgcagaag atctgggtgc 360
ccgtggacca caggccctcg ttgcccagat cctgtgggcc aaagctgacc aactcccccg 420
ccgtcttcgt catggtgggc ctcccccgcc cggggcaaga cctacttctc cacgaaagct 480
tactcgctgc ctc 493

<210> 27
<211> 1331
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 27
ggtggatatc cgagacaatc tgctgggaat ttcttgggtt gacagctctt ggatccctat 60
tttgaacagt ggtagtgtcc tggattactt ttcagaaaga agtaatcctt tttatgacag 120
aacatgtaat aatgaagtgg tcaaaatgca gaggctaaca ttagaacact tgaatcagat 180
ggttggaatc gagtacatcc ttttgcatgc tcaagagccc attcttttca tcattcggaa 240
gcaacagcgg cagtcccctg cccaagttat cccactagct gattactata tcattgctgg 300
agtgatctat caggcaccag acttgggatc agttataaac tctagagtgc ttactgcagt 360
gcatggtatt cagtcagctt ttgatgaagc tatgtcatac tgtcgatatc atccttccaa 420
agggtattgg tggcacttca aagatcatga agagcaagat aaagtcagac ctaaagccaa 480
aaggaaagaa gaaccaagct ctatttttca gagacaacgt gtggatgctt tacttttaga 540
cctcagacaa aaatttccac ccaaatttgt gcagctaaag cctggagaaa agcctgttcc 600
agtggatcaa acaaagaaag aggcagaacc tataccagaa actgtaaaac ctgaggagaa 660
ggagaccaca aagaatgtac aacagacagt gagtgctaaa ggcccccctg aaaaacggat 720
gagacttcag tgagtactgg acaaaagaga agcctggaag actcctcatg ctagttatca 780
tacctcagta ctgtggctct tgagctttga agtactttat tgtaaccttc ttatttgtat 840
ggaatgcgct tatttttga aaggatatta ggccggatgt ggtggctcac gcctgtaatc 900
ccagcacttt gggaggccat ggcgggtgga tcacttgagg tcagaagttc aagaccagcc 960
tgaccaatat ggtgaaaccc cgtctctact aaaaatacaa aaattagccg ggcgtggtgg 1020
cgggcgccca tagtcccagc tactcgggag gctgagacag gagacttgct tgaacccggg 1080
aggtggaggt tgccctgagc tgattatcat gctgttgcac tccagcttgg gcgacagagc 1140
gagactttgt ctcaaaaaaa gaagaaaaga tattattccc atcatgattt cttgtgaata 1200
tttgttatat gtcttctgta acctttcctc tcccggactt gagcaaccta cacactcaca 1260
tgtttactgg tagatatgtt taaaagcaaa ataaaggtat tggtataaaa aaaaaaaaaa 1320
aaaaactcga g 1331

<210> 28
<211> 1333
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 28
cggcggtgga tatccgagac aatctgctgg gaatttcttg ggttgacagc tcttggatcc 60
ctattttgaa cagtggtagt gtcctggatt acttttcaga aagaagtaat ccttttttatg 120
acagaacatg taataatgaa gtggtcaaaa tgcagaggct aacattagaa cacttgaatc 180

agatggttgg aatcgagtac atccttttgc atgctcaaga gcccattctt ttcatcattc 240
ggaagcaaca gcggcagtcc cctgcccaag ttatcccact agctgattac tatatcattg 300
ctggagtgat ctatcaggca ccagacttgg gatcagttat aaactctaga gtgcttactg 360
cagtgcatgg tattcagtca gcttttgatg aagctatgtc atactgtcga tatcatcctt 420
ccaaagggta ttggtggcac ttcaaagatc atgaagagca agataaagtc agacctaaag 480
ccaaaaggaa agaagaacca agctctattt ttcagagaca acgtgtggat gctttacttt 540
tagacctcag acaaaaattt ccacccaaat ttgtgcagct aaagcctgga gaaaagcctg 600
ttccagtgga tcaaacaaag aaagaggcag aacctatacc agaaactgta aaacctgagg 660
agaaggagac cacaaagaat gtacaacaga cagtgagtgc taaaggcccc cctgaaaaac 720
ggatgagact tcagtgagta ctggacaaaa gagaagcctg gaagactcct catgctagtt 780
atcatacctc agtactgtgg ctcttgagct ttgaagtact ttattgtaac cttcttattt 840
gtatggaatg cgcttatttt ttgaaaggat attaggccgg atgtggtggc tcacgcctgt 900
aatcccagca ctttgggagg ccatggcggg tggatcactt gaggtcagaa gttcaagacc 960
agcctgacca atatggtgaa accccgtctc tactaaaaat acaaaaatta gccgggcgtg 1020
gtggcgggcg cccatagtcc cagctactcg ggaggctgag acaggagact tgcttgaacc 1080
cgggaggtgg aggttgccct gagctgatta tcatgctgtt gcactccagc ttgggcgaca 1140
gagcgagact ttgtctcaaa aaagaagaaa agatattatt cccatcatga tttcttgtga 1200
atatttgtga tatgtcttct gtaacctttc ctctcccgga cttgagcaac ctacacactc 1260
acatgtttac tggtagatat gtttaaaagc aaaataaagg tatttgtata aaaaaaaaaa 1320
aaaaaaactc gag 1333

<210> 29
<211> 813
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 29
ctgagctgca cttcagcgaa ttcacctcgg ctgtggctga catgaagaac tccgtggcgg 60
accgagacaa cagccccagc tcctgtgctg gcctcttcat tgcttcacac atcgggtttg 120
actggcccgg ggtctgggtc cacctggaca tcgctgctcc agtgcatgct ggcgagcgag 180
ccacaggctt tggggtggct ctcctactgg ctctttttgg ccgtgcctcc gaggacccgc 240
tgctgaacct ggtatccccg ctggactgtg aggtggatgc ccaggaaggc gacaacatgg 300
ggcgtgactc caagagacgg aggctcgtgt gagggctact tcccagctgg tgacacaggg 360
ttccttacct cattttgcac tgactgattt taagcaattg aaagattaac taactcttaa 420
gatgagtttg gcttctcctt ctgtgcccag tggtgacagg agtgagccat tcttctctta 480
gaagcagctt aggggcttgg tggggtctgg agaaaattgt cacagacccc ataggtctcc 540
atctgtaagc tctgtccctt gtcctccacc ctggtcttta gagccacctc aggtcaccct 600
ctgtagtgag tgtacttcct gacccaggcc cttgctcaag ctggggctcc ctggggtgtc 660
taaccagccc tgggtagatg tgactggctg ttagggaccc cattctgtga agcaggagac 720
cctcacagct cccaccaacc cccagttcac ttgaagttga attaaatatg gccacaacat 780
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaactc gag 813

<210> 30
<211> 1316
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 30
caggcgccca gtcatggccc aagagacagc accaccgtgt ggcccagtct caaggggtga 60
cagtccaatc atagaaaaga tggaaaaaag gacatgtgcc ctgtgccctg aaggccacga 120
gtggagtcaa atatactttt caccatcagg aaatatagtt gctcatgaaa actgtttgct 180
gtattcatca ggactggtgg agtgtgagac tcttgatcta cgtaatacaa ttagaaactt 240
tgatgtcaaa tctgtaaaga aagagatctg gagaggaaga agattgaaat gctcattctg 300
taacaaagga ggcgccaccg tggggtgtga tttatggttc tgtaagaaga gttaccacta 360
tgtctgtgcc aaaaaggacc aagcaattct tcaagttgat ggaaaccatg gaacttacaa 420
attattttgc ccagaacatt ctccagaaca agaagaggcc actgaaagtg ctgatgaccc 480

aagcatgaag aagaagagag gaaaaaacaa acgcctctca tcaggccctc ctgcacagcc 540
aaaaacgatg aaatgtagta acgccaaaag acatatgaca gaagagcctc atggtcacac 600
agatgcagct gtcaaatctc cttttcttaa gaaatgccag gaagcaggac ttcttactga 660
actatttgaa cacatactag aaaatatgga ttcagttcat ggaagacttg tggatgagac 720
tgcctcagag tcggactatg aagggatcga gaccttactg tttgactgtg gattatttaa 780
agacacacta agaaaattcc aagaagtaat caagagtaaa gcttgtgaat gggaagaaag 840
gcaaaggcag atgaagcagc agcttgaggc acttgcagac ttacaacaaa gcttgtgctc 900
atttcaagaa aatggggacc tggactgctc aagttctaca tcaggatcct tgctacctcc 960
tgaggaccac cagtaaaagc tgttcctcag gaaaactgga tggggcctcc atgttctcca 1020
aggatcgagg aagtcttcct gcctaccctg cccaccccag tcaagggcag caacaccaga 1080
gctttgctca gccttaaatg gaatcttaga gctttctctt gcttctgcta ctcctacaga 1140
tggcctcatc atggtctcca ctcagtatta ataactccat cagcatagag caaactcaac 1200
actgtgcatt gcacactgtt accatgggtt tatgctcact atcatatcac attgccaata 1260
tttagcacac ttaataaatg cttgtcaaaa cccaaaaaaa aaaaaaaaaa ctcgag 1316

<210> 31
<211> 1355
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 31
cggcggtgga tatccgagac aatctgctgg gaatttcttg ggttgacagc tcttggatcc 60
ctattttgaa cagtggtagt gtcctggatt acttttcaga aagaagtaat ccttttttatg 120
acagaacatg taataatgaa gtggtcaaaa tgcagaggct aacattagaa cacttgaatc 180
agatggttgg aatcgagtac atccttttgc atgctcaaga gcccattctt ttcatcattc 240
ggaagcaaca gcggcagtcc cctgcccaag ttatcccact agctgattac tatatcattg 300
ctggagtgat ctatcaggca ccagacttgg gatcagttat aaactctaga gtgcttactg 360
cagtgcatgg tattcagtca gcttttgatg aagctatgtc atactgtcga tatcatcctt 420
ccaaagggta ttggtggcac ttcaaagatc atgaagagca agataaagtc agacctaaag 480
ccaaaaggaa agaagaacca agctctattt ttcagagaca acgtgtggat gctttacttt 540
tagacctcag acaaaaattt ccacccaaat ttgtgcagct aaagcctgga gaaaagcctg 600
ttccagtgga tcaaacaaag aaagaggcag aacctatacc agaaactgta aaacctgagg 660
agaaggagac cacaaagaat gtacaacaga cagtgagtgc taaaggcccc cctgaaaaac 720
ggatgagact tcagtgagta ctggacaaaa gagaagcctg gaagactcct catgctagtt 780
atcatacctc agtactgtgg ctcttgagct ttgaagtact ttattgtaac cttcttattt 840
gtatggaatg cgcttatttt ttgaaaggat attaggccgg atgtggtggc tcacgcctgt 900
aatcccagca ctttgggagg ccatggcggg tggatcactt gaggtcagaa gttcaagacc 960
agcctgacca atatggtgaa accccgtctc tactaaaaat acaaaaatta gccgggcgtg 1020
gtggcgggcg cccatagtcc cagctactcg ggaggctgag acaggagact tgcttgaacc 1080
cgggaggtgg aggttgccct gagctgatta tcatgctgtt gcactccagc ttgggcgaca 1140
gaacgagact ttgtctcaaa aaaagaagaa aagatattat tcccatcatg atttcttgtg 1200
aatatttgtt atatgtcttc tggtaacctt tcctctcccg gacttgaagc aacctcacac 1260
actcacatgt ttactggtag atatgtttta aaagcaaaat aaaggtattt gtttttccaa 1320
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaac tcgag 1355

<210> 32
<211> 80
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32
Val Ser Arg Ile Arg Gly Gly Ala Lys Lys Arg Lys Lys Lys Ser Tyr
1 5 10 15
Thr Thr Pro Lys Lys Asp Lys His Gln Arg Lys Lys Val Gln Pro Ala
20 25 30
Val Leu Lys Tyr Tyr Lys Val Asp Glu Asn Gly Lys Ile Ser Cys Leu

```
        35                  40                  45
Arg Arg Glu Cys Pro Ser Asp Glu Cys Gly Ala Gly Val Phe Met Ala
    50                  55                  60
Ser His Phe Asp Arg His Tyr Cys Gly Lys Cys Cys Leu Thr His Cys
65                  70                  75                  80
```

<210> 33
<211> 130
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

```
Glu Ile Ser Asn Glu Val Arg Lys Phe Arg Thr Leu Thr Glu Leu Ile
 1               5                  10                  15
Leu Asp Ala Gln Glu His Val Lys Asn Pro Tyr Lys Gly Lys Lys Leu
            20                  25                  30
Lys Lys His Pro Asp Phe Pro Lys Lys Pro Leu Thr Pro Tyr Phe Arg
        35                  40                  45
Phe Phe Met Glu Lys Arg Ala Lys Tyr Ala Lys Leu His Pro Gln Met
    50                  55                  60
Ser Asn Leu Asp Leu Thr Lys Ile Leu Ser Lys Lys Tyr Lys Glu Leu
65                  70                  75                  80
Pro Glu Lys Lys Lys Met Lys Tyr Val Pro Asp Phe Gln Arg Arg Glu
                85                  90                  95
Thr Gly Val Arg Ala Lys Pro Gly Pro Ile Gln Gly Gly Ser Pro Pro
            100                 105                 110
Pro Tyr Pro Glu Cys Gln Glu Ser Asp Ile Pro Glu Lys Pro Gln Asp
        115                 120                 125
Pro Pro
    130
```

<210> 34
<211> 506
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

```
Asn Ser Glu Lys Glu Ile Pro Val Leu Asn Glu Leu Pro Val Pro Met
 1               5                  10                  15
Val Ala Arg Tyr Ile Arg Ile Asn Pro Gln Ser Trp Phe Asp Asn Gly
            20                  25                  30
Ser Ile Cys Met Arg Met Glu Ile Leu Gly Cys Pro Leu Pro Asp Pro
        35                  40                  45
Asn Asn Tyr Tyr His Arg Arg Asn Glu Met Thr Thr Thr Asp Asp Leu
    50                  55                  60
Asp Phe Lys His His Asn Tyr Lys Glu Met Arg Gln Leu Met Lys Val
65                  70                  75                  80
Val Asn Glu Met Cys Pro Asn Ile Thr Arg Ile Tyr Asn Ile Gly Lys
                85                  90                  95
Ser His Gln Gly Leu Lys Leu Tyr Ala Val Glu Ile Ser Asp His Pro
            100                 105                 110
Gly Glu His Glu Val Gly Glu Pro Glu Phe His Tyr Ile Ala Gly Ala
        115                 120                 125
His Gly Asn Glu Val Leu Gly Arg Glu Leu Leu Leu Leu Leu Leu His
    130                 135                 140
Phe Leu Cys Gln Glu Tyr Ser Ala Gln Asn Ala Arg Ile Val Arg Leu
```

```
145                 150                 155                 160
Val Glu Glu Thr Arg Ile His Ile Leu Pro Ser Leu Asn Pro Asp Gly
                165                 170                 175
Tyr Glu Lys Ala Tyr Glu Gly Gly Ser Glu Leu Gly Gly Trp Ser Leu
            180                 185                 190
Gly Arg Trp Thr His Asp Gly Ile Asp Ile Asn Asn Asn Phe Pro Asp
        195                 200                 205
Leu Asn Ser Leu Leu Trp Glu Ala Glu Asp Gln Gln Asn Ala Pro Arg
    210                 215                 220
Lys Val Pro Asn His Tyr Ile Ala Ile Pro Glu Trp Phe Leu Ser Glu
225                 230                 235                 240
Asn Ala Thr Val Ala Thr Glu Thr Arg Ala Val Ile Ala Trp Met Glu
                245                 250                 255
Lys Ile Pro Phe Val Leu Gly Gly Asn Leu Gln Gly Gly Glu Leu Val
            260                 265                 270
Val Ala Tyr Pro Tyr Asp Met Val Arg Ser Leu Trp Lys Thr Gln Glu
        275                 280                 285
His Thr Pro Thr Pro Asp Asp His Val Phe Arg Trp Leu Ala Tyr Ser
    290                 295                 300
Tyr Ala Ser Thr His Arg Leu Met Thr Asp Ala Arg Arg Arg Val Cys
305                 310                 315                 320
His Thr Glu Asp Phe Gln Lys Glu Glu Gly Thr Val Asn Gly Ala Ser
                325                 330                 335
Trp His Thr Val Ala Gly Ser Leu Asn Asp Phe Ser Tyr Leu His Thr
            340                 345                 350
Asn Cys Phe Glu Leu Ser Ile Tyr Val Gly Cys Asp Lys Tyr Pro His
        355                 360                 365
Glu Ser Glu Leu Pro Glu Glu Trp Glu Asn Asn Arg Glu Ser Leu Ile
    370                 375                 380
Val Phe Met Glu Gln Val His Arg Gly Ile Lys Gly Ile Val Arg Asp
385                 390                 395                 400
Leu Gln Gly Lys Gly Ile Ser Asn Ala Val Ile Ser Val Glu Gly Val
                405                 410                 415
Asn His Asp Ile Arg Thr Ala Ser Asp Gly Asp Tyr Trp Arg Leu Leu
            420                 425                 430
Asn Pro Gly Glu Tyr Val Val Thr Ala Lys Ala Glu Gly Phe Ile Thr
        435                 440                 445
Ser Thr Lys Asn Cys Met Val Gly Tyr Asp Met Gly Ala Thr Arg Cys
    450                 455                 460
Asp Phe Thr Leu Thr Lys Thr Asn Leu Ala Arg Ile Arg Glu Ile Met
465                 470                 475                 480
Glu Thr Phe Gly Lys Gln Pro Val Ser Leu Pro Ser Arg Arg Leu Lys
                485                 490                 495
Leu Arg Gly Arg Lys Arg Arg Gln Arg Gly
            500                 505
```

<210> 35
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

```
Met Asn Gly Glu Ala Asp Cys Pro Thr Asp Leu Glu Met Ala Ala Pro
 1               5                  10                  15
Arg Gly Gln Asp Arg Trp Ser Gln Glu Asp Met Leu Thr Leu Leu Glu
            20                  25                  30
```

Cys Met Lys Asn Asn Leu Pro Ser Asn Asp Ser Ser Gln Phe Lys Thr
35 40 45
Thr Gln Thr His Met Asp Arg Glu Lys Val Ala Leu Lys Asp Phe Ser
50 55 60
Gly Asp Met Cys Lys Leu Lys Trp Val Glu Ile Ser Asn Glu Val Arg
65 70 75 80
Lys Phe Arg Thr Leu Thr Glu Leu Ile Leu Asp Thr Gln Glu His Val
85 90 95

<210> 36
<211> 129
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36
Gly Ile Val Val Phe Ser Leu Gly Ser Met Val Ser Glu Ile Pro Glu
1 5 10 15
Lys Lys Ala Val Ala Ile Ala Asp Ala Leu Gly Lys Ile Pro Gln Thr
20 25 30
Val Leu Trp Arg Tyr Thr Gly Thr Arg Pro Ser Asn Leu Ala Asn Asn
35 40 45
Thr Ile Leu Val Gln Trp Leu Pro Gln Asn Asp Leu Leu Gly His Pro
50 55 60
Met Thr Arg Ala Phe Ile Thr His Ala Ser Ser His Gly Val Asn Glu
65 70 75 80
Ser Ile Cys Asn Gly Val Pro Met Val Met Ile Pro Leu Phe Gly Asp
85 90 95
Gln Met Asp Asn Ala Lys Arg Arg Glu Thr Lys Gly Ala Gly Val Thr
100 105 110
Leu Asn Val Leu Glu Met Thr Ser Glu Asp Leu Glu Asp Ala Leu Lys
115 120 125
Ser

<210> 37
<211> 238
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37
Asn Leu Leu Gly Ile Ser Trp Val Asp Ser Ser Trp Ile Pro Ile Leu
1 5 10 15
Asn Ser Gly Ser Val Leu Asp Tyr Phe Ser Glu Arg Ser Asn Pro Phe
20 25 30
Tyr Asp Arg Thr Cys Asn Asn Glu Val Val Lys Met Gln Arg Leu Thr
35 40 45
Leu Glu His Leu Asn Gln Met Val Gly Ile Glu Tyr Ile Leu Leu His
50 55 60
Ala Gln Glu Pro Ile Leu Phe Ile Ile Arg Lys Gln Gln Arg Gln Ser
65 70 75 80
Pro Ala Gln Val Ile Pro Leu Ala Asp Tyr Tyr Ile Ile Ala Gly Val
85 90 95
Ile Tyr Gln Ala Pro Asp Leu Gly Ser Val Ile Asn Ser Arg Val Leu
100 105 110
Thr Ala Val His Gly Ile Gln Ser Ala Phe Asp Glu Ala Met Ser Tyr
115 120 125

Cys Arg Tyr His Pro Ser Lys Gly Tyr Trp Trp His Phe Lys Asp His
130 135 140
Glu Glu Gln Asp Lys Val Arg Pro Lys Ala Lys Arg Lys Glu Glu Pro
145 150 155 160
Ser Ser Ile Phe Gln Arg Gln Arg Val Asp Ala Leu Leu Leu Asp Leu
165 170 175
Arg Gln Lys Phe Pro Pro Lys Phe Val Gln Leu Lys Pro Gly Glu Lys
180 185 190
Pro Val Pro Val Asp Gln Thr Lys Lys Glu Ala Glu Pro Ile Pro Glu
195 200 205
Thr Val Lys Pro Glu Glu Lys Glu Thr Thr Lys Asn Val Gln Gln Thr
210 215 220
Val Ser Ala Lys Gly Pro Pro Glu Lys Arg Met Arg Leu Gln
225 230 235

<210> 38
<211> 202
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38
Lys Gly Ser Glu Gly Glu Asn Pro Leu Thr Val Pro Gly Arg Glu Lys
1 5 10 15
Glu Gly Met Leu Met Gly Val Lys Pro Gly Glu Asp Ala Ser Gly Pro
20 25 30
Ala Glu Asp Leu Val Arg Arg Ser Glu Lys Asp Thr Ala Ala Val Val
35 40 45
Ser Arg Gln Gly Ser Ser Leu Asn Leu Phe Glu Asp Val Gln Ile Thr
50 55 60
Glu Pro Glu Ala Glu Pro Glu Ser Lys Ser Glu Pro Arg Pro Pro Ile
65 70 75 80
Ser Ser Pro Arg Ala Pro Gln Thr Arg Ala Val Lys Pro Arg Leu His
85 90 95
Pro Val Lys Pro Met Asn Ala Thr Ala Thr Lys Val Ala Asn Cys Ser
100 105 110
Leu Gly Thr Ala Thr Ile Ile Gly Glu Asn Leu Asn Asn Glu Val Met
115 120 125
Met Lys Lys Tyr Ser Pro Ser Asp Pro Ala Phe Ala Tyr Ala Gln Leu
130 135 140
Thr His Asp Glu Leu Ile Gln Leu Val Leu Lys Gln Lys Glu Thr Ile
145 150 155 160
Ser Lys Lys Glu Phe Gln Val Arg Glu Leu Glu Asp Tyr Ile Asp Asn
165 170 175
Leu Leu Val Arg Val Met Glu Glu Thr Pro Asn Ile Leu Arg Ile Pro
180 185 190
Thr Gln Val Gly Lys Lys Ala Gly Lys Met
195 200

<210> 39
<211> 243
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39
Val Asn Ala Leu Gly Ile Met Ala Ala Val Asp Ile Arg Asp Asn Leu
1 5 10 15

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

<210> 40
<211> 245
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

```
Ala Ala Val Asp Ile Arg Asp Asn Leu Leu Gly Ile Ser Trp Val Asp
 1               5                  10                  15
Ser Ser Trp Ile Pro Ile Leu Asn Ser Gly Ser Val Leu Asp Tyr Phe
            20                  25                  30
Ser Glu Arg Ser Asn Pro Phe Tyr Asp Arg Thr Cys Asn Asn Glu Val
        35                  40                  45
Val Lys Met Gln Arg Leu Thr Leu Glu His Leu Asn Gln Met Val Gly
    50                  55                  60
Ile Glu Tyr Ile Leu Leu His Ala Gln Glu Pro Ile Leu Phe Ile Ile
65                  70                  75                  80
Arg Lys Gln Gln Arg Gln Ser Pro Ala Gln Val Ile Pro Leu Ala Asp
                85                  90                  95
Tyr Tyr Ile Ile Ala Gly Val Ile Tyr Gln Ala Pro Asp Leu Gly Ser
            100                 105                 110
Val Ile Asn Ser Arg Val Leu Thr Ala Val His Gly Ile Gln Ser Ala
        115                 120                 125
Phe Asp Glu Ala Met Ser Tyr Cys Arg Tyr His Pro Ser Lys Gly Tyr
    130                 135                 140
Trp Trp His Phe Lys Asp His Glu Glu Gln Asp Lys Val Arg Pro Lys
```

145 150 155 160
Ala Lys Arg Lys Glu Glu Pro Ser Ser Ile Phe Gln Arg Gln Arg Val
165 170 175
Asp Ala Leu Leu Leu Asp Leu Arg Gln Lys Phe Pro Pro Lys Phe Val
180 185 190
Gln Leu Lys Pro Gly Glu Lys Pro Val Pro Val Asp Gln Thr Lys Lys
195 200 205
Glu Ala Glu Pro Ile Pro Glu Thr Val Lys Pro Glu Glu Lys Glu Thr
210 215 220
Thr Lys Asn Val Gln Gln Thr Val Ser Ala Lys Gly Pro Pro Glu Lys
225 230 235 240
Arg Met Arg Leu Gln
245

<210> 41
<211> 163
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41
Gly Glu Arg Gln Gly Leu Val Ala Arg Ala Arg Leu Ser Leu Arg Pro
1 5 10 15
Ser Ile Pro Glu Leu Ser Glu Arg Thr Ser Arg Pro Cys Arg Ala Ser
20 25 30
Pro Ala Ser Leu Pro Ser Gln His Thr Ser Ser Pro Ala Gln Ala Arg
35 40 45
Val Arg Asn Leu Ala Gln Ser Thr Phe Pro Leu Ala Ala Gln Glu Thr
50 55 60
Pro Gly Arg Ala Pro Ala His Ala Pro Leu Ser Ser Phe Val Pro Gly
65 70 75 80
Val Gly Gly Arg Ser Pro Ala Ser Val Gly Ile Ser Ala Pro Gly Gly
85 90 95
Gly Pro Ser Gly Ala Ala Ala Lys Ile Pro Leu Glu Leu Thr Gln Ser
100 105 110
Arg Val Gln Lys Ile Trp Val Pro Val Asp His Arg Pro Ser Leu Pro
115 120 125
Arg Ser Cys Gly Pro Lys Leu Thr Asn Ser Pro Ala Val Phe Val Met
130 135 140
Val Gly Leu Pro Arg Pro Gly Gln Asp Leu Leu Leu His Glu Ser Leu
145 150 155 160
Leu Ala Ala

<210> 42
<211> 243
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42
Val Asp Ile Arg Asp Asn Leu Leu Gly Ile Ser Trp Val Asp Ser Ser
1 5 10 15
Trp Ile Pro Ile Leu Asn Ser Gly Ser Val Leu Asp Tyr Phe Ser Glu
20 25 30
Arg Ser Asn Pro Phe Tyr Asp Arg Thr Cys Asn Asn Glu Val Val Lys
35 40 45
Met Gln Arg Leu Thr Leu Glu His Leu Asn Gln Met Val Gly Ile Glu

```
    50                  55                  60
Tyr Ile Leu Leu His Ala Gln Glu Pro Ile Leu Phe Ile Ile Arg Lys
65                  70                  75                  80
Gln Gln Arg Gln Ser Pro Ala Gln Val Ile Pro Leu Ala Asp Tyr Tyr
                85                  90                  95
Ile Ile Ala Gly Val Ile Tyr Gln Ala Pro Asp Leu Gly Ser Val Ile
            100                 105                 110
Asn Ser Arg Val Leu Thr Ala Val His Gly Ile Gln Ser Ala Phe Asp
        115                 120                 125
Glu Ala Met Ser Tyr Cys Arg Tyr His Pro Ser Lys Gly Tyr Trp Trp
    130                 135                 140
His Phe Lys Asp His Glu Glu Gln Asp Lys Val Arg Pro Lys Ala Lys
145                 150                 155                 160
Arg Lys Glu Glu Pro Ser Ser Ile Phe Gln Arg Gln Arg Val Asp Ala
                165                 170                 175
Leu Leu Leu Asp Leu Arg Gln Lys Phe Pro Pro Lys Phe Val Gln Leu
            180                 185                 190
Lys Pro Gly Glu Lys Pro Val Pro Val Asp Gln Thr Lys Lys Glu Ala
        195                 200                 205
Glu Pro Ile Pro Glu Thr Val Lys Pro Glu Glu Lys Glu Thr Thr Lys
    210                 215                 220
Asn Val Gln Gln Thr Val Ser Ala Lys Gly Pro Pro Glu Lys Arg Met
225                 230                 235                 240
Arg Leu Gln
```

<210> 43
<211> 244
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

```
Ala Val Asp Ile Arg Asp Asn Leu Leu Gly Ile Ser Trp Val Asp Ser
 1               5                  10                  15
Ser Trp Ile Pro Ile Leu Asn Ser Gly Ser Val Leu Asp Tyr Phe Ser
            20                  25                  30
Glu Arg Ser Asn Pro Phe Tyr Asp Arg Thr Cys Asn Asn Glu Val Val
        35                  40                  45
Lys Met Gln Arg Leu Thr Leu Glu His Leu Asn Gln Met Val Gly Ile
    50                  55                  60
Glu Tyr Ile Leu Leu His Ala Gln Glu Pro Ile Leu Phe Ile Ile Arg
65                  70                  75                  80
Lys Gln Gln Arg Gln Ser Pro Ala Gln Val Ile Pro Leu Ala Asp Tyr
                85                  90                  95
Tyr Ile Ile Ala Gly Val Ile Tyr Gln Ala Pro Asp Leu Gly Ser Val
            100                 105                 110
Ile Asn Ser Arg Val Leu Thr Ala Val His Gly Ile Gln Ser Ala Phe
        115                 120                 125
Asp Glu Ala Met Ser Tyr Cys Arg Tyr His Pro Ser Lys Gly Tyr Trp
    130                 135                 140
Trp His Phe Lys Asp His Glu Glu Gln Asp Lys Val Arg Pro Lys Ala
145                 150                 155                 160
Lys Arg Lys Glu Glu Pro Ser Ser Ile Phe Gln Arg Gln Arg Val Asp
                165                 170                 175
Ala Leu Leu Leu Asp Leu Arg Gln Lys Phe Pro Pro Lys Phe Val Gln
            180                 185                 190
```

```
Leu Lys Pro Gly Glu Lys Pro Val Pro Val Asp Gln Thr Lys Lys Glu
        195                 200                 205
Ala Glu Pro Ile Pro Glu Thr Val Lys Pro Glu Glu Lys Glu Thr Thr
    210                 215                 220
Lys Asn Val Gln Gln Thr Val Ser Ala Lys Gly Pro Pro Glu Lys Arg
225                 230                 235                 240
Met Arg Leu Gln
```

<210> 44
<211> 109
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

```
Glu Leu His Phe Ser Glu Phe Thr Ser Ala Val Ala Asp Met Lys Asn
 1               5                  10                  15
Ser Val Ala Asp Arg Asp Asn Ser Pro Ser Ser Cys Ala Gly Leu Phe
            20                  25                  30
Ile Ala Ser His Ile Gly Phe Asp Trp Pro Gly Val Trp Val His Leu
        35                  40                  45
Asp Ile Ala Ala Pro Val His Ala Gly Glu Arg Ala Thr Gly Phe Gly
    50                  55                  60
Val Ala Leu Leu Leu Ala Leu Phe Gly Arg Ala Ser Glu Asp Pro Leu
65                  70                  75                  80
Leu Asn Leu Val Ser Pro Leu Asp Cys Glu Val Asp Ala Gln Glu Gly
                85                  90                  95
Asp Asn Met Gly Arg Asp Ser Lys Arg Arg Arg Leu Val
            100                 105
```

<210> 45
<211> 324
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

```
Arg Arg Pro Val Met Ala Gln Glu Thr Ala Pro Pro Cys Gly Pro Val
 1               5                  10                  15
Ser Arg Gly Asp Ser Pro Ile Ile Glu Lys Met Glu Lys Arg Thr Cys
            20                  25                  30
Ala Leu Cys Pro Glu Gly His Glu Trp Ser Gln Ile Tyr Phe Ser Pro
        35                  40                  45
Ser Gly Asn Ile Val Ala His Glu Asn Cys Leu Leu Tyr Ser Ser Gly
    50                  55                  60
Leu Val Glu Cys Glu Thr Leu Asp Leu Arg Asn Thr Ile Arg Asn Phe
65                  70                  75                  80
Asp Val Lys Ser Val Lys Lys Glu Ile Trp Arg Gly Arg Arg Leu Lys
                85                  90                  95
Cys Ser Phe Cys Asn Lys Gly Gly Ala Thr Val Gly Cys Asp Leu Trp
            100                 105                 110
Phe Cys Lys Lys Ser Tyr His Tyr Val Cys Ala Lys Lys Asp Gln Ala
        115                 120                 125
Ile Leu Gln Val Asp Gly Asn His Gly Thr Tyr Lys Leu Phe Cys Pro
    130                 135                 140
Glu His Ser Pro Glu Gln Glu Glu Ala Thr Glu Ser Ala Asp Asp Pro
145                 150                 155                 160
```

```
Ser Met Lys Lys Lys Arg Gly Lys Asn Lys Arg Leu Ser Ser Gly Pro
                165                 170                 175
Pro Ala Gln Pro Lys Thr Met Lys Cys Ser Asn Ala Lys Arg His Met
            180                 185                 190
Thr Glu Glu Pro His Gly His Thr Asp Ala Ala Val Lys Ser Pro Phe
        195                 200                 205
Leu Lys Lys Cys Gln Glu Ala Gly Leu Leu Thr Glu Leu Phe Glu His
    210                 215                 220
Ile Leu Glu Asn Met Asp Ser Val His Gly Arg Leu Val Asp Glu Thr
225                 230                 235                 240
Ala Ser Glu Ser Asp Tyr Glu Gly Ile Glu Thr Leu Leu Phe Asp Cys
                245                 250                 255
Gly Leu Phe Lys Asp Thr Leu Arg Lys Phe Gln Glu Val Ile Lys Ser
            260                 265                 270
Lys Ala Cys Glu Trp Glu Glu Arg Gln Arg Gln Met Lys Gln Gln Leu
        275                 280                 285
Glu Ala Leu Ala Asp Leu Gln Gln Ser Leu Cys Ser Phe Gln Glu Asn
    290                 295                 300
Gly Asp Leu Asp Cys Ser Ser Ser Thr Ser Gly Ser Leu Leu Pro Pro
305                 310                 315                 320
Glu Asp His Gln
```

<210> 46
<211> 244
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

```
Ala Val Asp Ile Arg Asp Asn Leu Leu Gly Ile Ser Trp Val Asp Ser
 1               5                  10                  15
Ser Trp Ile Pro Ile Leu Asn Ser Gly Ser Val Leu Asp Tyr Phe Ser
            20                  25                  30
Glu Arg Ser Asn Pro Phe Tyr Asp Arg Thr Cys Asn Asn Glu Val Val
        35                  40                  45
Lys Met Gln Arg Leu Thr Leu Glu His Leu Asn Gln Met Val Gly Ile
    50                  55                  60
Glu Tyr Ile Leu Leu His Ala Gln Glu Pro Ile Leu Phe Ile Ile Arg
65                  70                  75                  80
Lys Gln Gln Arg Gln Ser Pro Ala Gln Val Ile Pro Leu Ala Asp Tyr
                85                  90                  95
Tyr Ile Ile Ala Gly Val Ile Tyr Gln Ala Pro Asp Leu Gly Ser Val
            100                 105                 110
Ile Asn Ser Arg Val Leu Thr Ala Val His Gly Ile Gln Ser Ala Phe
        115                 120                 125
Asp Glu Ala Met Ser Tyr Cys Arg Tyr His Pro Ser Lys Gly Tyr Trp
    130                 135                 140
Trp His Phe Lys Asp His Glu Glu Gln Asp Lys Val Arg Pro Lys Ala
145                 150                 155                 160
Lys Arg Lys Glu Glu Pro Ser Ser Ile Phe Gln Arg Gln Arg Val Asp
                165                 170                 175
Ala Leu Leu Leu Asp Leu Arg Gln Lys Phe Pro Pro Lys Phe Val Gln
            180                 185                 190
Leu Lys Pro Gly Glu Lys Pro Val Pro Val Asp Gln Thr Lys Lys Glu
        195                 200                 205
Ala Glu Pro Ile Pro Glu Thr Val Lys Pro Glu Glu Lys Glu Thr Thr
```

210 215 220
Lys Asn Val Gln Gln Thr Val Ser Ala Lys Gly Pro Pro Glu Lys Arg
225 230 235 240
Met Arg Leu Gln

<210> 47
<211> 14
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 47
ttttttttt ttag 14

<210> 48
<211> 10
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 48
cttcaacctc 10

<210> 49
<211> 496
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 49
gcaccatgta ccgagcactt cggctcctcg cgcgctcgcg tcccctcgtg cgggctccag 60
ccgcagcctt agcttcggct cccggcttgg gtggcgcggc cgtgccctcg ttttggcctc 120
cgaacgcggc tcgaatggca agccaaaatt ccttccggat agaatatgat acctttggtg 180
aactaaaggt gccaaatgat aagtattatg gcgcccagac cgtgagatct acgatgaact 240
ttaagattgg aggtgtgaca gaacgcatgc caaccccagt tattaaagct tttggcatct 300
tgaagcgagc ggccgctgaa gtaaaccagg attatggtct tgatccaaag attgctaatg 360
caataatgaa ggcagcagat gaggtagctg aaggtaaatt aaatgatcat tttcctctcg 420
tggtatggca gactggatca ggaactcaga caaatatgaa tgtaaatgaa gtcattagcc 480
aatagagcaa ttgaaa 496

<210> 50
<211> 499
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 50
agaaaaagtc tatgtttgca gaaatacaga tccaagacaa agacaggatg ggcactgctg 60
gaaaagttat taaatgcaaa gcagctgtgc tttgggagca gaagcaaccc ttctccattg 120
aggaaataga agttgcccca ccaaagacta aagaagttcg cattaagatt ttggccacag 180
gaatctgtcg cacagatgac catgtgataa aaggaacaat ggtgtccaag tttccagtga 240
ttgtgggaca tgaggcaact gggattgtag agagcattgg agaaggagtg actacagtga 300
aaccaggtga caaagtcatc cctctctttc tgccacaatg tagagaatgc aatgcttgtc 360
gcaacccaga tggcaacctt tgcattagga gcgatattac tggtcgtgga gtactggctg 420
atggcaccac cagatttaca tgcaagggcg aaccagtcca ccacttcatg aacaccagta 480
catttaccga gtacacagt 499

<210> 51
<211> 887

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 51
gagtctgagc agaaaggaaa agcagccttg gcagccacgt tagaggaata caaagccaca 60
gtggccagtg accagataga gatgaatcgc ctgaaggctc agctggagaa tgaaaagcag 120
aaagtggcag agctgtattc tatccataac tctggagaca aatctgatat tcaggacctc 180
ctggagagtg tcaggctgga caaagaaaaa gcagagactt tggctagtag cttgcaggaa 240
gatctggctc atacccgaaa tgatgccaat cgattacagg atgccattgc taaggtagag 300
gatgaatacc gagccttcca agaagaagct aagaaacaaa ttgaagattt gaatatgacg 360
ttagaaaaat taagatcaga cctggatgaa aaagaaacag aaaggagtga catgaaagaa 420
accatctttg aacttgaaga tgaagtagaa caacatcgtg ctgtgaaact tcatgacaac 480
ctcattattt ctgatctaga gaatacagtt aaaaaactcc aggaccaaaa gcacgacatg 540
gaaagagaaa taaagacact ccacagaaga cttcgggaag aatctgcgga atggcggcag 600
tttcaggctg atctccagac tgcagtagtc attgcaaatg acattaaatc tgaagcccaa 660
gaggagattg gtgatctaaa gcgccggtta catgaggctc aagaaaaaaa tgagaaactc 720
acaaaagaat tggaggaaat aaagtcacgc aagcaagagg aggagcgagg cgggtataca 780
attacatgaa tgccgttgag agagatttgg cagccttaag gcagggaatg ggactgagta 840
gaaggtcctc gacttcctca gagccaactc ctacagtaaa aaccctc 887

<210> 52
<211> 491
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 52
ggcacgagct tttccaaaaa tcatgctgct cctttctcta aagttcttac attttataga 60
aaggaacctt tcactcttga ggcctactac agctctcctc aggatttgcc ctatccagat 120
cctgctatag ctcagttttc agttcagaaa gtcactcctc agtctgatgg ctccagttca 180
aaagtgaaag tcaaagttcg agtaaatgtc catggcattt tcagtgtgtc cagtgcatct 240
ttagtggagg ttcacaagtc tgaggaaaat gaggagccaa tggaaacaga tcagaatgca 300
aaggaggaag agaagatgca agtggaccag gaggaaccac atgttgaaga gcaacagcag 360
cagacaccag gcagaaaata aggcagagtc tgaagaaatg gagacctctc aagctggatc 420
caaggataaa aagatggacc aaccacccca agccaagaag gcaaaagtga agaccagtac 480
tgtggacctg g 491

<210> 53
<211> 787
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 53
aagcagttga gtaggcagaa aaaagaacct cttcattaag gattaaaatg tataggccag 60
cacgtgtaac ttcgacttca agatttctga atccatatgt agtatgtttc attgtcgtcg 120
caggggtagt gatcctggca gtcaccatag ctctacttgt ttacttttta gcttttgatc 180
aaaaatctta cttttatagg agcagttttc aactcctaaa tgttgaatat aatagtcagt 240
taaattcacc agctacacag gaatacagga ctttgagtgg aagaattgaa tctctgatta 300
ctaaaacatt caaagaatca aatttaagaa atcagttcat cagagctcat gttgccaaac 360
tgaggcaaga tggtagtggt gtgagagcgg atgttgtcat gaaatttcaa ttcactagaa 420
ataacaatgg agcatcaatg aaaagcagaa ttgagtctgt tttacgacaa atgctgaata 480
actctggaaa cctggaaata aacccttcaa ctgagataac atcacttact gaccaggctg 540
cagcaaattg gcttattaat gaatgtgggg ccggtccaga cctaataaca ttgtctgagc 600
agagaatcct tggaggcact gaggctgagg agggaagctg gccgtggcaa gtcagtctgc 660
ggctcaataa tgcccaccac tgtggaggca gcctgatcaa taacatgtgg atcctgacag 720
cagctcactg cttcagaagc aactctaatc ctcgtgactg gattgccacg tctggtattt 780
ccacaac 787

<210> 54
<211> 386
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 54
ggcattttca gtgtgtccag tgcatcttta gtggaggttc acaagtctga ggaaaatgag 60
gagccaatgg aaacagatca gaatgcaaag gaggaagaga agatgcaagt ggaccaggag 120
gaaccacatg ttgaagagca acagcagcag acaccagcag aaaataaggc agagtctgaa 180
gaaatggaga cctctcaagc tggatccaag gataaaaaga tggaccaacc accccaagcc 240
aagaaggcaa aagtgaagac cagtactgtg gacctgccaa tcgagaatca gctattatgg 300
cagatagaca gagagatgct caacttgtac attgaaaatg agggtaagat gatcatgcag 360
gataaactgg agaaggagcg gaatga 386

<210> 55
<211> 1462
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 55
aagcagttga gtaggcagaa aaaagaacct cttcattaag gattaaaatg tataggccag 60
cacgtgtaac ttcgacttca agatttctga atccatatgt agtatgtttc attgtcgtcg 120
caggggtagt gatcctggca gtcaccatag ctctacttgt ttacttttta gcttttgatc 180
aaaaatctta cttttatagg agcagttttc aactcctaaa tgttgaatat aatagtcagt 240
taaattcacc agctacacag gaatacagga ctttgagtgg aagaattgaa tctctgatta 300
ctaaaacatt caaagaatca aatttaagaa atcagttcat cagagctcat gttgccaaac 360
tgaggcaaga tggtagtggt gtgagagcgg atgttgtcat gaaatttcaa ttcactagaa 420
ataacaatgg agcatcaatg aaaagcagaa ttgagtctgt tttacgacaa atgctgaata 480
actctggaaa cctggaaata aacccttcaa ctgagataac atcacttact gaccaggctg 540
cagcaaattg gcttattaat gaatgtgggg ccggtccaga cctaataaca ttgtctgagc 600
agagaatcct tggaggcact gaggctgagg agggaagctg gccgtggcaa gtcagtctgc 660
ggctcaataa tgcccaccac tgtggaggca gcctgatcaa taacatgtgg atcctgacag 720
cagctcactg cttcagaagc aactctaatc ctcgtgactg gattgccacg tctggtattt 780
ccacaacatt tcctaaacta agaatgagag taagaaatat tttaattcat aacaattata 840
aatctgcaac tcatgaaaat gacattgcac ttgtgagact tgagaacagt gtcaccttta 900
ccaaagatat ccatagtgtg tgtctcccag ctgctaccca gaatattcca cctggctcta 960
ctgcttatgt aacaggatgg ggcgctcaag aatatgctgg ccacacagtt ccagagctaa 1020
ggcaaggaca ggtcagaata ataagtaatg atgtatgtaa tgcaccacat agttataatg 1080
gagccatctt gtctggaatg ctgtgtgctg gagtacctca aggtggagtg gacgcatgtc 1140
agggtgactc tggtggccca ctagtacaag aagactcacg gcggctttgg tttattgtgg 1200
ggatagtaag ctggggagat cagtgtggcc tgccggataa gccaggagtg tatactcgag 1260
tgacagcata cattgactgg attaggcaac aaactgggat ctagtgcaac aagtgcatcc 1320
ctgttgcaaa gtctgtatgc aggtgtgcct gtcttaaatt ccaaagcttt acatttcaac 1380
tgaaaaagaa actagaaatg tcctaattta acatcttgtt acataaatat ggtttaacaa 1440
aaaaaaaaaa aaaaaactcg ag 1462

<210> 56
<211> 159
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56
Thr Met Tyr Arg Ala Leu Arg Leu Leu Ala Arg Ser Arg Pro Leu Val
1 5 10 15
Arg Ala Pro Ala Ala Ala Leu Ala Ser Ala Pro Gly Leu Gly Gly Ala

```
            20                  25                  30
Ala Val Pro Ser Phe Trp Pro Pro Asn Ala Ala Arg Met Ala Ser Gln
        35                  40                  45
Asn Ser Phe Arg Ile Glu Tyr Asp Thr Phe Gly Glu Leu Lys Val Pro
    50                  55                  60
Asn Asp Lys Tyr Tyr Gly Ala Gln Thr Val Arg Ser Thr Met Asn Phe
65                  70                  75                  80
Lys Ile Gly Gly Val Thr Glu Arg Met Pro Thr Pro Val Ile Lys Ala
                85                  90                  95
Phe Gly Ile Leu Lys Arg Ala Ala Ala Glu Val Asn Gln Asp Tyr Gly
            100                 105                 110
Leu Asp Pro Lys Ile Ala Asn Ala Ile Met Lys Ala Ala Asp Glu Val
        115                 120                 125
Ala Glu Gly Lys Leu Asn Asp His Phe Pro Leu Val Val Trp Gln Thr
    130                 135                 140
Gly Ser Gly Thr Gln Thr Asn Met Asn Val Asn Glu Val Ile Ser
145                 150                 155
```

<210> 57
<211> 165
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

```
Lys Lys Ser Met Phe Ala Glu Ile Gln Ile Gln Asp Lys Asp Arg Met
 1               5                  10                  15
Gly Thr Ala Gly Lys Val Ile Lys Cys Lys Ala Ala Val Leu Trp Glu
            20                  25                  30
Gln Lys Gln Pro Phe Ser Ile Glu Glu Ile Glu Val Ala Pro Pro Lys
        35                  40                  45
Thr Lys Glu Val Arg Ile Lys Ile Leu Ala Thr Gly Ile Cys Arg Thr
    50                  55                  60
Asp Asp His Val Ile Lys Gly Thr Met Val Ser Lys Phe Pro Val Ile
65                  70                  75                  80
Val Gly His Glu Ala Thr Gly Ile Val Glu Ser Ile Gly Glu Gly Val
                85                  90                  95
Thr Thr Val Lys Pro Gly Asp Lys Val Ile Pro Leu Phe Leu Pro Gln
            100                 105                 110
Cys Arg Glu Cys Asn Ala Cys Arg Asn Pro Asp Gly Asn Leu Cys Ile
        115                 120                 125
Arg Ser Asp Ile Thr Gly Arg Gly Val Leu Ala Asp Gly Thr Thr Arg
    130                 135                 140
Phe Thr Cys Lys Gly Glu Pro Val His His Phe Met Asn Thr Ser Thr
145                 150                 155                 160
Phe Thr Glu Tyr Thr
                165
```

<210> 58
<211> 259
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

```
Glu Ser Glu Gln Lys Gly Lys Ala Ala Leu Ala Ala Thr Leu Glu Glu
 1               5                  10                  15
Tyr Lys Ala Thr Val Ala Ser Asp Gln Ile Glu Met Asn Arg Leu Lys
```

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

<210> 59
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

```
Gly Thr Ser Phe Ser Lys Asn His Ala Ala Pro Phe Ser Lys Val Leu
 1               5                  10                  15
Thr Phe Tyr Arg Lys Glu Pro Phe Thr Leu Glu Ala Tyr Tyr Ser Ser
            20                  25                  30
Pro Gln Asp Leu Pro Tyr Pro Asp Pro Ala Ile Ala Gln Phe Ser Val
        35                  40                  45
Gln Lys Val Thr Pro Gln Ser Asp Gly Ser Ser Ser Lys Val Lys Val
    50                  55                  60
Lys Val Arg Val Asn Val His Gly Ile Phe Ser Val Ser Ser Ala Ser
65                  70                  75                  80
Leu Val Glu Val His Lys Ser Glu Glu Asn Glu Glu Pro Met Glu Thr
                85                  90                  95
Asp Gln Asn Ala Lys Glu Glu Glu Lys Met Gln Val Asp Gln Glu Glu
            100                 105                 110
Pro His Val Glu Glu Gln Gln Gln Gln Thr Pro Gly Arg
        115                 120                 125
```

<210> 60

<211> 246
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 60

```
Met Tyr Arg Pro Ala Arg Val Thr Ser Thr Ser Arg Phe Leu Asn Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Val Val Cys Phe Ile Val Val Ala Gly Val Val Ile Leu Ala Val
            20                  25                  30
Thr Ile Ala Leu Leu Val Tyr Phe Leu Ala Phe Asp Gln Lys Ser Tyr
        35                  40                  45
Phe Tyr Arg Ser Ser Phe Gln Leu Leu Asn Val Glu Tyr Asn Ser Gln
    50                  55                  60
Leu Asn Ser Pro Ala Thr Gln Glu Tyr Arg Thr Leu Ser Gly Arg Ile
65                  70                  75                  80
Glu Ser Leu Ile Thr Lys Thr Phe Lys Glu Ser Asn Leu Arg Asn Gln
                85                  90                  95
Phe Ile Arg Ala His Val Ala Lys Leu Arg Gln Asp Gly Ser Gly Val
            100                 105                 110
Arg Ala Asp Val Val Met Lys Phe Gln Phe Thr Arg Asn Asn Asn Gly
        115                 120                 125
Ala Ser Met Lys Ser Arg Ile Glu Ser Val Leu Arg Gln Met Leu Asn
    130                 135                 140
Asn Ser Gly Asn Leu Glu Ile Asn Pro Ser Thr Glu Ile Thr Ser Leu
145                 150                 155                 160
Thr Asp Gln Ala Ala Ala Asn Trp Leu Ile Asn Glu Cys Gly Ala Gly
                165                 170                 175
Pro Asp Leu Ile Thr Leu Ser Glu Gln Arg Ile Leu Gly Gly Thr Glu
            180                 185                 190
Ala Glu Glu Gly Ser Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Arg Leu Asn Asn
        195                 200                 205
Ala His His Cys Gly Gly Ser Leu Ile Asn Asn Met Trp Ile Leu Thr
    210                 215                 220
Ala Ala His Cys Phe Arg Ser Asn Ser Asn Pro Arg Asp Trp Ile Ala
225                 230                 235                 240
Thr Ser Gly Ile Ser Thr
                245
```

<210> 61
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

```
Gly Ile Phe Ser Val Ser Ser Ala Ser Leu Val Glu Val His Lys Ser
 1               5                  10                  15
Glu Glu Asn Glu Glu Pro Met Glu Thr Asp Gln Asn Ala Lys Glu Glu
            20                  25                  30
Glu Lys Met Gln Val Asp Gln Glu Glu Pro His Val Glu Glu Gln Gln
        35                  40                  45
Gln Gln Thr Pro Ala Glu Asn Lys Ala Glu Ser Glu Glu Met Glu Thr
    50                  55                  60
Ser Gln Ala Gly Ser Lys Asp Lys Lys Met Asp Gln Pro Pro Gln Ala
65                  70                  75                  80
Lys Lys Ala Lys Val Lys Thr Ser Thr Val Asp Leu Pro Ile Glu Asn
                85                  90                  95
```

```
Gln Leu Leu Trp Gln Ile Asp Arg Glu Met Leu Asn Leu Tyr Ile Glu
            100                 105                 110
Asn Glu Gly Lys Met Ile Met Gln Asp Lys Leu Glu Lys Glu Arg Asn
        115                 120                 125

      <210> 62
      <211> 418
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 62
Met Tyr Arg Pro Ala Arg Val Thr Ser Thr Ser Arg Phe Leu Asn Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Val Val Cys Phe Ile Val Val Ala Gly Val Val Ile Leu Ala Val
            20                  25                  30
Thr Ile Ala Leu Leu Val Tyr Phe Leu Ala Phe Asp Gln Lys Ser Tyr
        35                  40                  45
Phe Tyr Arg Ser Ser Phe Gln Leu Leu Asn Val Glu Tyr Asn Ser Gln
    50                  55                  60
Leu Asn Ser Pro Ala Thr Gln Glu Tyr Arg Thr Leu Ser Gly Arg Ile
65                  70                  75                  80
Glu Ser Leu Ile Thr Lys Thr Phe Lys Glu Ser Asn Leu Arg Asn Gln
                85                  90                  95
Phe Ile Arg Ala His Val Ala Lys Leu Arg Gln Asp Gly Ser Gly Val
            100                 105                 110
Arg Ala Asp Val Val Met Lys Phe Gln Phe Thr Arg Asn Asn Asn Gly
        115                 120                 125
Ala Ser Met Lys Ser Arg Ile Glu Ser Val Leu Arg Gln Met Leu Asn
    130                 135                 140
Asn Ser Gly Asn Leu Glu Ile Asn Pro Ser Thr Glu Ile Thr Ser Leu
145                 150                 155                 160
Thr Asp Gln Ala Ala Ala Asn Trp Leu Ile Asn Glu Cys Gly Ala Gly
                165                 170                 175
Pro Asp Leu Ile Thr Leu Ser Glu Gln Arg Ile Leu Gly Gly Thr Glu
            180                 185                 190
Ala Glu Glu Gly Ser Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Arg Leu Asn Asn
        195                 200                 205
Ala His His Cys Gly Gly Ser Leu Ile Asn Asn Met Trp Ile Leu Thr
    210                 215                 220
Ala Ala His Cys Phe Arg Ser Asn Ser Asn Pro Arg Asp Trp Ile Ala
225                 230                 235                 240
Thr Ser Gly Ile Ser Thr Thr Phe Pro Lys Leu Arg Met Arg Val Arg
                245                 250                 255
Asn Ile Leu Ile His Asn Asn Tyr Lys Ser Ala Thr His Glu Asn Asp
            260                 265                 270
Ile Ala Leu Val Arg Leu Glu Asn Ser Val Thr Phe Thr Lys Asp Ile
        275                 280                 285
His Ser Val Cys Leu Pro Ala Ala Thr Gln Asn Ile Pro Pro Gly Ser
    290                 295                 300
Thr Ala Tyr Val Thr Gly Trp Gly Ala Gln Glu Tyr Ala Gly His Thr
305                 310                 315                 320
Val Pro Glu Leu Arg Gln Gly Gln Val Arg Ile Ile Ser Asn Asp Val
                325                 330                 335
Cys Asn Ala Pro His Ser Tyr Asn Gly Ala Ile Leu Ser Gly Met Leu
            340                 345                 350
Cys Ala Gly Val Pro Gln Gly Gly Val Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser
```

```
        355                 360                 365
Gly Gly Pro Leu Val Gln Glu Asp Ser Arg Arg Leu Trp Phe Ile Val
    370                 375                 380
Gly Ile Val Ser Trp Gly Asp Gln Cys Gly Leu Pro Asp Lys Pro Gly
385                 390                 395                 400
Val Tyr Thr Arg Val Thr Ala Tyr Ile Asp Trp Ile Arg Gln Gln Thr
                405                 410                 415
Gly Ile
```

<210> 63
<211> 776
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 63

```
cacagatggt gatagaggaa tccatcttgc agtcagataa agccctcact gatagagaga      60
aggcagtagc agtggatcgg gccaagaagg aggcagctga gaaggaacag gaacttttaa     120
aacagaaatt acaggagcag ccagcaacag atggaggctc aagataagag tcgcaaggaa     180
aactagccaa ctgaaggaga agctgcagat ggagagagaa cacctactga gagagcagat     240
tatgatgttg gagcacacgc agaaggtcca aaatgattgg cttcatgaag gatttaagaa     300
gaagtatgag gagatgaatg cagagataag tcaatttaaa cgtatgattg atactacaaa     360
aaatgatgat actccctgga ttgcacgaac cttggacaac cttgccgatg agctaactgc     420
aatattgtct gctcctgcta aattaattgg tcatggtgtc aaaggtgtga gctcactctt     480
taaaaagcat aagctcccct tttaaggata ttatagattg tacatatatg ctttggacta     540
tttttgatct gtatgttttt cattttcatt cagcaagttt ttttttttt tcagagtctt     600
actctgttgc ccaggctgga gtacagtggt gcaatctcag ctcactgcaa cctctgcctc     660
ctgggttcaa gagattcacc tgcctcagcc ccctagtagc tgggattata ggtgtacacc     720
accacaccca gctaattttt gtatttttag tagagatggg gtttcactat gttggc         776
```

<210> 64
<211> 160
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 64

```
gcagcgctct cggttgcagt acccactgga aggacttagg cgctcgcgtg gacaccgcaa      60
gcccctcagt agcctcggcc caagaggcct gctttccact cgctagcccc gccgggggtc     120
cgtgtcctgt ctcggtggcc ggacccgggc ccgagcccga                           160
```

<210> 65
<211> 72
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65

```
Leu Ser Ala Met Gly Phe Thr Ala Ala Gly Ile Ala Ser Ser Ser Ile
 1               5                  10                  15
Ala Ala Lys Met Met Ser Ala Ala Ala Ile Ala Asn Gly Gly Gly Val
            20                  25                  30
Ala Ser Gly Ser Leu Val Ala Thr Leu Gln Ser Leu Gly Ala Thr Gly
        35                  40                  45
Leu Ser Gly Leu Thr Lys Phe Ile Leu Gly Ser Ile Gly Ser Ala Ile
    50                  55                  60
Ala Ala Val Ile Ala Arg Phe Tyr
65                  70
```

<210> 66
<211> 2581
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 66

ctttcaaccc gcgctcgccg gctccagccc cgcgcgcccc cacccttgc cctcccggcg 60
gctccgcagg gtgaggtggc tttgaccccg ggttgcccgg ccagcacgac cgaggaggtg 120
gctggacagc tggaggatga acggagaagc cgactgcccc acagacctgg aaatggccgc 180
ccccaaaggc caagaccgtt ggtcccagga agacatgctg actttgctgg aatgcatgaa 240
gaacaacctt ccatccaatg acagctccaa gttcaaaacc accgaatcac acatggactg 300
ggaaaaagta gcatttaaag acttttctgg agacatgtgc aagctcaaat gggtggagat 360
ttctaatgag gtgaggaagt tccgtacatt gacagaattg atcctcgatg ctcaggaaca 420
tgttaaaaat ccttacaaag gcaaaaaact caagaaacac ccagacttcc caaagaagcc 480
cctgacccct tatttccgct tcttcatgga gaagcgggcc aagtatgcga aactccaccc 540
tgagatgagc aacctggacc taaccaagat tctgtccaag aaatacaagg agcttccgga 600
gaagaagaag atgaaatata ttcaggactt ccagagagag aaacaggagt tcgagcgaaa 660
cctggcccga ttcagggagg atcaccccga cctaatccag aatgccaaga aatcggacat 720
cccagagaag cccaaaaccc cccagcagct gtggtacacc cacgagaaga aggtgtatct 780
caaagtgcgg ccagatgcca ctacgaagga ggtgaaggac tccctgggga agcagtggtc 840
tcagctctcg gacaaaaaga ggctgaaatg gattcataag gccctggagc agcggaagga 900
gtacgaggag atcatgagag actatatcca gaagcaccca gagctgaaca tcagtgagga 960
gggtatcacc aagtccaccc tcaccaaggc cgaacgccag ctcaaggaca agtttgacgg 1020
gcgacccacc aagccacctc cgaacagcta ctcgctgtac tgcgcagagc tcatggccaa 1080
catgaaggac gtgcccagca cagagcgcat ggtgctgtgc agccagcagt ggaagctgct 1140
gtcccagaag gagaaggacg cctatcacaa gaagtgtgat cagaaaaaga aagattacga 1200
ggtggagctg ctccgtttcc tcgagagcct gcctgaggag gagcagcagc gggtcttggg 1260
ggaagagaag atgctgaaca tcaacaagaa gcaggccacc agccccgcct ccaagaagcc 1320
agcccaggaa gggggcaagg gcggctccga gaagcccaag cggcccgtgt cggccatgtt 1380
catcttctcg gaggagaaac ggcggcagct gcaggaggag cggcctgagc tctccgagag 1440
cgagctgacc cgcctgctgg cccgaatgtg gaacgacctg tctgagaaga agaaggccaa 1500
gtacaaggcc cgagaggcgg cgctcaaggc tcagtcggag aggaagcccg gcggggagcg 1560
cgaggaacgg ggcaagctgc ccgagtcccc caaaagagct gaggagatct ggcaacagag 1620
cgttatcggc gactacctgg cccgcttcaa gaatgaccgg gtgaaggcct tgaaagccat 1680
ggaaatgacc tggaataaca tggaaaagaa ggagaaactg atgtggatta agaaggcagc 1740
cgaagaccaa aagcgatatg agagagagct gagtgagatg cgggcacctc cagctgctac 1800
aaattcttcc aagaagatga aattccaggg agaacccaag aagcctccca tgaacggtta 1860
ccagaagttc tcccaggagc tgctgtccaa tggggagctg aaccacctgc cgctgaagga 1920
gcgcatggtg gagatcggca gtcgctggca gcgcatctcc cagagccaga aggagcacta 1980
caaaaagctg gccgaggagc agcaaaagca gtacaaggtg cacctggacc tctgggttaa 2040
gagcctgtct ccccaggacc gtgcagcata taaagagtac atctccaata aacgtaagag 2100
catgaccaag ctgcgaggcc caaaccccaa atccagccgg actactctgc agtccaagtc 2160
ggagtccgag gaggatgatg aagaggatga ggatgacgag gacgaggatg aagaagagga 2220
agatgatgag aatggggact cctctgaaga tggcggcgac tcctctgagt ccagcagcga 2280
ggacgagagc gaggatgggg atgagaatga agaggatgac gaggacgaag acgacgacga 2340
ggatgacgat gaggatgaag ataatgagtc cgagggcagc agctccagct cctcctcctt 2400
aggggactcc tcagactttg actccaactg aggcttagcc ccaccccagg ggagccaggg 2460
agagcccagg agctcccctc cccaactgac caccttttgtt tcttccccat gttctgtccc 2520
ttgccccct ggcctccccc actttctttc tttctttaaa aaaaaaaaaa aaaaactcga 2580
g 2581

<210> 67
<211> 764
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67

```
Met Asn Gly Glu Ala Asp Cys Pro Thr Asp Leu Glu Met Ala Ala Pro
 1               5                  10                  15
Lys Gly Gln Asp Arg Trp Ser Gln Glu Asp Met Leu Thr Leu Leu Glu
            20                  25                  30
Cys Met Lys Asn Asn Leu Pro Ser Asn Asp Ser Ser Lys Phe Lys Thr
        35                  40                  45
Thr Glu Ser His Met Asp Trp Glu Lys Val Ala Phe Lys Asp Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Asp Met Cys Lys Leu Lys Trp Val Glu Ile Ser Asn Glu Val Arg
65                  70                  75                  80
Lys Phe Arg Thr Leu Thr Glu Leu Ile Leu Asp Ala Gln Glu His Val
                85                  90                  95
Lys Asn Pro Tyr Lys Gly Lys Lys Leu Lys Lys His Pro Asp Phe Pro
            100                 105                 110
Lys Lys Pro Leu Thr Pro Tyr Phe Arg Phe Phe Met Glu Lys Arg Ala
        115                 120                 125
Lys Tyr Ala Lys Leu His Pro Glu Met Ser Asn Leu Asp Leu Thr Lys
    130                 135                 140
Ile Leu Ser Lys Lys Tyr Lys Glu Leu Pro Glu Lys Lys Lys Met Lys
145                 150                 155                 160
Tyr Ile Gln Asp Phe Gln Arg Glu Lys Gln Glu Phe Glu Arg Asn Leu
                165                 170                 175
Ala Arg Phe Arg Glu Asp His Pro Asp Leu Ile Gln Asn Ala Lys Lys
            180                 185                 190
Ser Asp Ile Pro Glu Lys Pro Lys Thr Pro Gln Gln Leu Trp Tyr Thr
        195                 200                 205
His Glu Lys Lys Val Tyr Leu Lys Val Arg Pro Asp Ala Thr Thr Lys
    210                 215                 220
Glu Val Lys Asp Ser Leu Gly Lys Gln Trp Ser Gln Leu Ser Asp Lys
225                 230                 235                 240
Lys Arg Leu Lys Trp Ile His Lys Ala Leu Glu Gln Arg Lys Glu Tyr
                245                 250                 255
Glu Glu Ile Met Arg Asp Tyr Ile Gln Lys His Pro Glu Leu Asn Ile
            260                 265                 270
Ser Glu Glu Gly Ile Thr Lys Ser Thr Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gln
        275                 280                 285
Leu Lys Asp Lys Phe Asp Gly Arg Pro Thr Lys Pro Pro Pro Asn Ser
    290                 295                 300
Tyr Ser Leu Tyr Cys Ala Glu Leu Met Ala Asn Met Lys Asp Val Pro
305                 310                 315                 320
Ser Thr Glu Arg Met Val Leu Cys Ser Gln Gln Trp Lys Leu Leu Ser
                325                 330                 335
Gln Lys Glu Lys Asp Ala Tyr His Lys Lys Cys Asp Gln Lys Lys Lys
            340                 345                 350
Asp Tyr Glu Val Glu Leu Leu Arg Phe Leu Glu Ser Leu Pro Glu Glu
        355                 360                 365
Glu Gln Gln Arg Val Leu Gly Glu Glu Lys Met Leu Asn Ile Asn Lys
    370                 375                 380
Lys Gln Ala Thr Ser Pro Ala Ser Lys Lys Pro Ala Gln Glu Gly Gly
385                 390                 395                 400
Lys Gly Gly Ser Glu Lys Pro Lys Arg Pro Val Ser Ala Met Phe Ile
                405                 410                 415
Phe Ser Glu Glu Lys Arg Arg Gln Leu Gln Glu Glu Arg Pro Glu Leu
            420                 425                 430
```

```
Ser Glu Ser Glu Leu Thr Arg Leu Leu Ala Arg Met Trp Asn Asp Leu
        435                 440                 445
Ser Glu Lys Lys Lys Ala Lys Tyr Lys Ala Arg Glu Ala Ala Leu Lys
    450                 455                 460
Ala Gln Ser Glu Arg Lys Pro Gly Gly Glu Arg Glu Glu Arg Gly Lys
465                 470                 475                 480
Leu Pro Glu Ser Pro Lys Arg Ala Glu Glu Ile Trp Gln Gln Ser Val
                485                 490                 495
Ile Gly Asp Tyr Leu Ala Arg Phe Lys Asn Asp Arg Val Lys Ala Leu
            500                 505                 510
Lys Ala Met Glu Met Thr Trp Asn Asn Met Glu Lys Lys Glu Lys Leu
        515                 520                 525
Met Trp Ile Lys Lys Ala Ala Glu Asp Gln Lys Arg Tyr Glu Arg Glu
    530                 535                 540
Leu Ser Glu Met Arg Ala Pro Pro Ala Ala Thr Asn Ser Ser Lys Lys
545                 550                 555                 560
Met Lys Phe Gln Gly Glu Pro Lys Lys Pro Pro Met Asn Gly Tyr Gln
                565                 570                 575
Lys Phe Ser Gln Glu Leu Leu Ser Asn Gly Glu Leu Asn His Leu Pro
            580                 585                 590
Leu Lys Glu Arg Met Val Glu Ile Gly Ser Arg Trp Gln Arg Ile Ser
        595                 600                 605
Gln Ser Gln Lys Glu His Tyr Lys Lys Leu Ala Glu Glu Gln Gln Lys
    610                 615                 620
Gln Tyr Lys Val His Leu Asp Leu Trp Val Lys Ser Leu Ser Pro Gln
625                 630                 635                 640
Asp Arg Ala Ala Tyr Lys Glu Tyr Ile Ser Asn Lys Arg Lys Ser Met
                645                 650                 655
Thr Lys Leu Arg Gly Pro Asn Pro Lys Ser Ser Arg Thr Thr Leu Gln
            660                 665                 670
Ser Lys Ser Glu Ser Glu Glu Asp Asp Glu Glu Asp Glu Asp Asp Glu
        675                 680                 685
Asp Glu Asp Glu Glu Glu Glu Asp Asp Glu Asn Gly Asp Ser Ser Glu
    690                 695                 700
Asp Gly Gly Asp Ser Ser Glu Ser Ser Ser Glu Asp Glu Ser Glu Asp
705                 710                 715                 720
Gly Asp Glu Asn Glu Glu Asp Asp Glu Asp Glu Asp Asp Asp Glu Asp
                725                 730                 735
Asp Asp Glu Asp Glu Asp Asn Glu Ser Glu Gly Ser Ser Ser Ser Ser
            740                 745                 750
Ser Ser Leu Gly Asp Ser Ser Asp Phe Asp Ser Asn
        755                 760
```

<210> 68
<211> 434
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 68

```
ctaagatgct ggatgctgaa gacatcgtcg gaactgcccg gccagatgag aaagccatta      60
tgacttatgt gtctagcttc tatcatgcct tctctggagc ccagaaggca gaaacagcag     120
ccaatcgcat ctgcaaagtg ttggcggtca atcaagagaa cgagcagctt atggaagact     180
atgagaagct ggccagtgat ctgttggagt ggatccgccg caccatccca tggctggaga     240
atcgggtgcc tgagaacacc atgcatgcca tgcagcagaa gctggaggac ttccgagact     300
atagacgcct gcacaagccg cccaaggtgc aggagaagtg ccagctggag atcaacttta     360
acacgctgca gaccaaactg cggctcagca accggcctgc cttcatgccc tccgagggca     420
```

ggatggtctc ggat 434

<210> 69
<211> 244
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 69
aggcagcatg ctcgttgaga gtcatcacca ctccctaatc tcaagtacgc agggacacaa 60
acactgcgga aggccgcagg gtcctctgcc taggaaaacc agagaccttt gttcacttgt 120
ttatgtgctg accttccctc cactattgtc ctgtgaccct gccaaatccc cctttgtgag 180
aaacacccaa gaatgatcaa taaaaaataa attaatttag gaaaaaaaaa aaaaaaaact 240
cgag 244

<210> 70
<211> 437
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 70
ctgggacggg agcgtccagc gggactcgaa ccccagatgt gaaggcgttt ctggaaagtc 60
cttggtccct ggatccagcg tcggccagcc cagagcccgt gccgcacatc cttgcgtcct 120
ccaggcagtg ggaccccgcg agctgcacgt ccctgggcac ggacaagtgt gaggcactgt 180
tggggctgtg ccaggtgcgg ggtgggctgc ccccttctc agaaccttcc agcctggtgc 240
cgtggccccc aggccggagt cttcctaagg ctgtgaggcc acccctgtcc tggcctccgt 300
tctcgcagca gcagaccttg cccgtgatga gcggggaggc ccttggctgg ctgggccagg 360
ctggttccct ggccatgggg gctgcacctc tgggggagcc agccaaggag gaccccatgc 420
tggcgcagga agccggg 437

<210> 71
<211> 271
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 71
gcgcagagtt ctgtcgtcca ccatcgagtg aggaagagag cattggttcc cctgagatag 60
aagagatggc tctcttcagt gcccagtctc catacattaa cccgatcatc ccctttactg 120
gaccaatcca aggagggctg caggagggac ttcaggtgac cctccagggg actaccgaga 180
gttttgcaca aaagtttgtg gtgaactttt cagaacagct tcaatggaga tgacttggcc 240
ttccacttca accccggtta tgaggaagga g 271

<210> 72
<211> 290
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 72
ccgagcccta cccggaggtc tccagaatcc ccaccgtcag gggatgcaac ggctccctgt 60
ctggtgccct ctcctgctgc gaggactcgg cccagggctc gggcccgccc aaggccccta 120
cggtggccga gggtcccagc tcctgccttc ggcggaacgt gatcagcgag agggagcgca 180
ggaagcggat gtcgttgagc tgtgagcgtc tgcgggccct gctgccccag ttcgatggcc 240
ggcgggagga catggcctcg gtcctggaga tgtctgttgc aattcctgcg 290

<210> 73
<211> 144
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

```
Lys Met Leu Asp Ala Glu Asp Ile Val Gly Thr Ala Arg Pro Asp Glu
 1               5                  10                  15
Lys Ala Ile Met Thr Tyr Val Ser Ser Phe Tyr His Ala Phe Ser Gly
            20                  25                  30
Ala Gln Lys Ala Glu Thr Ala Ala Asn Arg Ile Cys Lys Val Leu Ala
        35                  40                  45
Val Asn Gln Glu Asn Glu Gln Leu Met Glu Asp Tyr Glu Lys Leu Ala
    50                  55                  60
Ser Asp Leu Leu Glu Trp Ile Arg Arg Thr Ile Pro Trp Leu Glu Asn
65                  70                  75                  80
Arg Val Pro Glu Asn Thr Met His Ala Met Gln Gln Lys Leu Glu Asp
                85                  90                  95
Phe Arg Asp Tyr Arg Arg Leu His Lys Pro Pro Lys Val Gln Glu Lys
            100                 105                 110
Cys Gln Leu Glu Ile Asn Phe Asn Thr Leu Gln Thr Lys Leu Arg Leu
        115                 120                 125
Ser Asn Arg Pro Ala Phe Met Pro Ser Glu Gly Arg Met Val Ser Asp
    130                 135                 140
```

<210> 74
<211> 64
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

```
Gly Ser Met Leu Val Glu Ser His His His Ser Leu Ile Ser Ser Thr
 1               5                  10                  15
Gln Gly His Lys His Cys Gly Arg Pro Gln Gly Pro Leu Pro Arg Lys
            20                  25                  30
Thr Arg Asp Leu Cys Ser Leu Val Tyr Val Leu Thr Phe Pro Pro Leu
        35                  40                  45
Leu Ser Cys Asp Pro Ala Lys Ser Pro Phe Val Arg Asn Thr Gln Glu
    50                  55                  60
```

<210> 75
<211> 145
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

```
Gly Thr Gly Ala Ser Ser Gly Thr Arg Thr Pro Asp Val Lys Ala Phe
 1               5                  10                  15
Leu Glu Ser Pro Trp Ser Leu Asp Pro Ala Ser Ala Ser Pro Glu Pro
            20                  25                  30
Val Pro His Ile Leu Ala Ser Ser Arg Gln Trp Asp Pro Ala Ser Cys
        35                  40                  45
Thr Ser Leu Gly Thr Asp Lys Cys Glu Ala Leu Leu Gly Leu Cys Gln
    50                  55                  60
Val Arg Gly Gly Leu Pro Pro Phe Ser Glu Pro Ser Ser Leu Val Pro
65                  70                  75                  80
Trp Pro Pro Gly Arg Ser Leu Pro Lys Ala Val Arg Pro Pro Leu Ser
                85                  90                  95
Trp Pro Pro Phe Ser Gln Gln Gln Thr Leu Pro Val Met Ser Gly Glu
```

```
            100                 105                 110
Ala Leu Gly Trp Leu Gly Gln Ala Gly Ser Leu Ala Met Gly Ala Ala
        115                 120                 125
Pro Leu Gly Glu Pro Ala Lys Glu Asp Pro Met Leu Ala Gln Glu Ala
    130                 135                 140
Gly
145
```

<210> 76
<211> 69
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

```
Ala Glu Phe Cys Arg Pro Pro Ser Ser Glu Glu Glu Ser Ile Gly Ser
 1               5                  10                  15
Pro Glu Ile Glu Glu Met Ala Leu Phe Ser Ala Gln Ser Pro Tyr Ile
            20                  25                  30
Asn Pro Ile Ile Pro Phe Thr Gly Pro Ile Gln Gly Gly Leu Gln Glu
        35                  40                  45
Gly Leu Gln Val Thr Leu Gln Gly Thr Thr Glu Ser Phe Ala Gln Lys
    50                  55                  60
Phe Val Val Asn Phe
65
```

<210> 77
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77

```
Glu Pro Tyr Pro Glu Val Ser Arg Ile Pro Thr Val Arg Gly Cys Asn
 1               5                  10                  15
Gly Ser Leu Ser Gly Ala Leu Ser Cys Cys Glu Asp Ser Ala Gln Gly
            20                  25                  30
Ser Gly Pro Pro Lys Ala Pro Thr Val Ala Glu Gly Pro Ser Ser Cys
        35                  40                  45
Leu Arg Arg Asn Val Ile Ser Glu Arg Glu Arg Arg Lys Arg Met Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Cys Glu Arg Leu Arg Ala Leu Leu Pro Gln Phe Asp Gly Arg
65                  70                  75                  80
Arg Glu Asp Met Ala Ser Val Leu Glu Met Ser Val Ala Ile Pro Ala
                85                  90                  95
```

<210> 78
<211> 2076
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 78

```
agaaaaagtc tatgtttgca gaaatacaga tccaagacaa agacaggatg ggcactgctg      60
gaaaagttat taaatgcaaa gcagctgtgc tttgggagca gaagcaaccc ttctccattg     120
aggaaataga agttgcccca ccaaagacta aagaagttcg cattaagatt ttggccacag     180
gaatctgtcg cacagatgac catgtgataa aaggaacaat ggtgtccaag tttccagtga     240
ttgtgggaca tgaggcaact gggattgtag agagcattgg agaaggagtg actacagtga     300
aaccaggtga caaagtcatc cctctctttc tgccacaatg tagagaatgc aatgcttgtc     360
```

gcaacccaga tggcaacctt tgcattagga gcgatattac tggtcgtgga gtactggctg 420
atggcaccac cagatttaca tgcaagggca aaccagtcca ccacttcatg aacaccagta 480
catttaccga gtacacagtg gtggatgaat cttctgttgc taagattgat gatgcagctc 540
ctcctgagaa agtctgttta attggctgtg ggttttccac tggatatggc gctgctgtta 600
aaactggcaa ggtcaaacct ggttccactt gcgtcgtctt tggcctgaga ggagttggcc 660
tgtcagtcat catgggctgt aagtcagctg gtgcatctag gatcattggg attgacctca 720
acaaagacaa atttgagaag gccatggctg taggtgccac tgagtgtatc agtcccaagg 780
actctaccaa acccatcagt gaggtgctgt cagaaatgac aggcaacaac gtgggataca 840
cctttgaagt tattgggcat cttgaaacca tgattgatgc cctggcatcc tgccacatga 900
actatgggac cagcgtggtt gtaggagttc ctccatcagc caagatgctc acctatgacc 960
cgatgttgct cttcactgga cgcacatgga agggatgtgt ctttggaggt ttgaaaagca 1020
gagatgatgt cccaaaacta gtgactgagt tcctggcaaa gaaatttgac ctggaccagt 1080
tgataactca tgtcttacca tttaaaaaaa tcagtgaagg atttgagctg ctcaattcag 1140
gacaaagcat tcgaacggtc ctgacgtttt gagatccaaa gtggcaggag gtctgtgttg 1200
tcatggtgaa ctggagtttc tcttgtgaga gttccctcat ctgaaatcat gtatctgtct 1260
cacaaataca agcataagta gaagatttgt tgaagacata gaacccttat aaagaattat 1320
taacctttat aaacatttaa agtcttgtga gcacctggga attagtataa taacaatgtt 1380
aatatttttg atttacattt tgtaaggcta taattgtatc ttttaagaaa acatacactt 1440
ggatttctat gttgaaatgg agatttttaa gagttttaac cagctgctgc agatatatat 1500
ctcaaaacag atatagcgta taaagatata gtaaatgcat ctcctagagt aatattcact 1560
taacacattg aaactattat tttttagatt tgaatataaa tgtatttttt aaacacttgt 1620
tatgagttaa cttggattac attttgaaat cagttcattc catgatgcat attactggat 1680
tagattaaga aagacagaaa agattaaggg acgggcacat ttttcaacga ttaagaatca 1740
tcattacata acttggtgaa actgaaaaag tatatcatat gggtacacaa ggctatttgc 1800
cagcatatat taatatttta gaaaatattc cttttgtaat actgaatata aacatagagc 1860
tagaatcata ttatcatact tatcataatg ttcaatttga tacagtagaa ttgcaagtcc 1920
ttaagtccct attcactgtg cttagtagtg actccattta ataaaaagtg tttttagttt 1980
ttaacaacta cactgatgta tttatatata tttataacat gttaaaaatt tttaaggaaa 2040
ttaaaaatta tataaaaaaa aaaaaaaaaa ctcgag 2076

<210> 79
<211> 2790
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 79
aagcagttga gtaggcagaa aaaagaacct cttcattaag gattaaaatg tataggccag 60
cacgtgtaac ttcgacttca agatttctga atccatatgt agtatgtttc attgtcgtcg 120
caggggtagt gatcctggca gtcaccatag ctctacttgt ttacttttta gcttttgatc 180
aaaaatctta cttttatagg agcagttttc aactcctaaa tgttgaatat aatagtcagt 240
taaattcacc agctacacag gaatacagga ctttgagtgg aagaattgaa tctctgatta 300
ctaaaacatt caaagaatca aatttaagaa atcagttcat cagagctcat gttgccaaac 360
tgaggcaaga tggtagtggt gtgagagcgg atgttgtcat gaaatttcaa ttcactagaa 420
ataacaatgg agcatcaatg aaaagcagaa ttgagtctgt tttacgacaa atgctgaata 480
actctggaaa cctggaaata aacccttcaa ctgagataac atcacttact gaccaggctg 540
cagcaaattg gcttattaat gaatgtgggg ccggtccaga cctaataaca ttgtctgagc 600
agagaatcct tggaggcact gaggctgagg agggaagctg gccgtggcaa gtcagtctgc 660
ggctcaataa tgcccaccac tgtggaggca gcctgatcaa taacatgtgg atcctgacag 720
cagctcactg cttcagaagc aactctaatc ctcgtgactg gattgccacg tctggtattt 780
ccacaacatt tcctaaacta agaatgagag taagaaatat tttaattcat aacaattata 840
aatctgcaac tcatgaaaat gacattgcac ttgtgagact tgagaacagt gtcaccttta 900
ccaaagatat ccatagtgtg tgtctcccag ctgctaccca gaatattcca cctggctcta 960
ctgcttatgt aacaggatgg ggcgctcaag aatatgctgg ccacacagtt ccagagctaa 1020
ggcaaggaca ggtcagaata ataagtaatg atgtatgtaa tgcaccacat agttataatg 1080
gagccatctt gtctggaatg ctgtgtgctg gagtacctca aggtggagtg gacgcatgtc 1140
agggtgactc tggtggccca ctagtacaag aagactcacg gcggctttgg tttattgtgg 1200

ggatagtaag ctggggagat cagtgtggcc tgccggataa gccaggagtg tatactcgag 1260
tgacagccta ccttgactgg attaggcaac aaactgggat ctagtgcaac aagtgcatcc 1320
ctgttgcaaa gtctgtatgc aggtgtgcct gtcttaaatt ccaaagcttt acatttcaac 1380
tgaaaaagaa actagaaatg tcctaattta acatcttgtt acataaatat ggtttaacaa 1440
acactgttta acctttcttt attattaaag gttttctatt ttctccagag aactatatga 1500
atgttgcata gtactgtggc tgtgtaacag aagaaacaca ctaaactaat tacaaagtta 1560
acaatttcat tacagttgtg ctaaatgccc gtagtgagaa gaacaggaac cttgagcatg 1620
tatagtagag gaacctgcac aggtctgatg ggtcagaggg gtcttctctg ggtttcactg 1680
aggatgagaa gtaagcaaac tgtggaaaca tgcaaaggaa aaagtgatag aataatattc 1740
aagacaaaaa gaacagtatg aggcaagaga aatagtatgt atttaaaatt tttggttact 1800
caatatctta tacttagtat gagtcctaaa attaaaaatg tgaaactgtt gtactatacg 1860
tataacctaa ccttaattat tctgtaagaa catgcttcca taggaaatag tggataattt 1920
tcagctattt aaggcaaaag ctaaaatagt tcactcctca actgagaccc aaagaattat 1980
agatattttt catgatgacc catgaaaaat atcactcatc tacataaagg agagactata 2040
tctattttat agagaagcta agaaatatac ctacacaaac ttgtcaggtg ctttacaact 2100
acatagtact ttttaacaac aaaataataa ttttaagaat gaaaaattta atcatcggga 2160
agaacgtccc actacagact tcctatcact ggcagttata tttttgagcg taaaagggtc 2220
gtcaaacgct aaatctaagt aatgaattga aagtttaaag agggggaaga gttggtttgc 2280
aaaggaaaag tttaaatagc ttaatatcaa tagaatgatc ctgaagacag aaaaaacttt 2340
gtcactcttc ctctctcatt ttctttctct ctctctcccc ttctcataca catgcctccc 2400
cgaccaaaga atataatgta aattaaatcc actaaaatgt aatggcatga aaatctctgt 2460
agtctgaatc actaatattc ctgagttttt atgagctcct agtacagcta aagtttgcct 2520
atgcatgatc atctatgcgt cagagcttcc tccttctaca agctaactcc ctgcatctgg 2580
gcatcaggac tgctccatac atttgctgaa aacttcttgt atttcctgat gtaaaattgt 2640
gcaaacacct acaataaagc catctacttt tagggaaagg gagttgaaaa tgcaaccaac 2700
tcttggcgaa ctgtacaaac aaatctttgc tatactttat ttcaaataaa ttctttttga 2760
aatgaaaaaa aaaaaaaaaa aaaactcgag 2790

<210> 80
<211> 1460
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 80
ctcaaagcag ttgagtaggc agaaaaaaga acctcttcat taaggattaa aatgtatagg 60
ccagcacgtg taacttcgac ttcaagattt ctgaatccat atgtagtatg tttcattgtc 120
gtcgcagggg tagtgatcct ggcagtcacc atagctctac ttgtttactt tttagctttt 180
gatcaaaaat cttactttta taggagcagt tttcaactcc taaatgttga atataatagt 240
cagttaaatt caccagctac acaggaatac aggactttga gtggaagaat tgaatctctg 300
attactaaaa cattcaaaga atcaaattta agaaatcagt tcatcagagc tcatgttgcc 360
aaactgaggc aagatggtag tggtgtgaga gcggatgttg tcatgaaatt tcaattcact 420
agaaataaca atggagcatc aatgaaaagc agaattgagt ctgttttacg acaaatgctg 480
aataactctg gaaacctgga aataaaccct tcaactgaga taacatcact tactgaccag 540
gctgcagcaa attggcttat taatgaatgt ggggccggtc cagacctaat aacattgtct 600
gagcagagaa tccttggagg cactgaggct gaggagggaa gctggccgtg gcaagtcagt 660
ctgcggctca ataatgccca ccactgtgga ggcagcctga tcaataacat gtggatcctg 720
acagcagctc actgcttcag aagcaactct aatcctcgtg actggattgc cacgtctggt 780
atttccacaa catttcctaa actaagaatg agagtaagaa atattttaat tcataacaat 840
tataaatctg caactcatga aaatgacatt gcacttgtga gacttgagaa cagtgtcacc 900
tttaccaaag atatccatag tgtgtgtctc ccagctgcta cccagaatat tccacctggc 960
tctactgctt atgtaacagg atggggcgct caagaatatg ctggccacac agttccagag 1020
ctaaggcaag gacaggtcag aataataagt aatgatgtat gtaatgcacc acatagttat 1080
aatggagcca tcttgtctgg aatgctgtgt gctggagtac ctcaaggtgg agtggacgca 1140
tgtcagggtg actctggtgg cccactagta caagaagact cacggcggct ttggtttatt 1200
gtggggatag taagctgggg agatcagtgt ggcctgccgg ataagccagg agtgtatact 1260
cgagtgacag cctaccttga ctggattagg caacaaactg ggatctagtg caacaagtgc 1320

atccctgttg caaagtctgt atgcaggtgt gcctgtctta aattccaaag ctttacattt 1380
caactgaaaa agaaactaga aatgtcctaa tttaacatct tgttacataa atatggttta 1440
acaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1460

<210> 81
<211> 386
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

```
Met Phe Ala Glu Ile Gln Ile Gln Asp Lys Asp Arg Met Gly Thr Ala
 1               5                  10                  15
Gly Lys Val Ile Lys Cys Lys Ala Ala Val Leu Trp Glu Gln Lys Gln
            20                  25                  30
Pro Phe Ser Ile Glu Glu Ile Glu Val Ala Pro Pro Lys Thr Lys Glu
        35                  40                  45
Val Arg Ile Lys Ile Leu Ala Thr Gly Ile Cys Arg Thr Asp Asp His
    50                  55                  60
Val Ile Lys Gly Thr Met Val Ser Lys Phe Pro Val Ile Val Gly His
65                  70                  75                  80
Glu Ala Thr Gly Ile Val Glu Ser Ile Gly Glu Gly Val Thr Thr Val
                85                  90                  95
Lys Pro Gly Asp Lys Val Ile Pro Leu Phe Leu Pro Gln Cys Arg Glu
            100                 105                 110
Cys Asn Ala Cys Arg Asn Pro Asp Gly Asn Leu Cys Ile Arg Ser Asp
        115                 120                 125
Ile Thr Gly Arg Gly Val Leu Ala Asp Gly Thr Thr Arg Phe Thr Cys
    130                 135                 140
Lys Gly Lys Pro Val His His Phe Met Asn Thr Ser Thr Phe Thr Glu
145                 150                 155                 160
Tyr Thr Val Val Asp Glu Ser Ser Val Ala Lys Ile Asp Asp Ala Ala
                165                 170                 175
Pro Pro Glu Lys Val Cys Leu Ile Gly Cys Gly Phe Ser Thr Gly Tyr
            180                 185                 190
Gly Ala Ala Val Lys Thr Gly Lys Val Lys Pro Gly Ser Thr Cys Val
        195                 200                 205
Val Phe Gly Leu Arg Gly Val Gly Leu Ser Val Ile Met Gly Cys Lys
    210                 215                 220
Ser Ala Gly Ala Ser Arg Ile Ile Gly Ile Asp Leu Asn Lys Asp Lys
225                 230                 235                 240
Phe Glu Lys Ala Met Ala Val Gly Ala Thr Glu Cys Ile Ser Pro Lys
                245                 250                 255
Asp Ser Thr Lys Pro Ile Ser Glu Val Leu Ser Glu Met Thr Gly Asn
            260                 265                 270
Asn Val Gly Tyr Thr Phe Glu Val Ile Gly His Leu Glu Thr Met Ile
        275                 280                 285
Asp Ala Leu Ala Ser Cys His Met Asn Tyr Gly Thr Ser Val Val Val
    290                 295                 300
Gly Val Pro Pro Ser Ala Lys Met Leu Thr Tyr Asp Pro Met Leu Leu
305                 310                 315                 320
Phe Thr Gly Arg Thr Trp Lys Gly Cys Val Phe Gly Gly Leu Lys Ser
                325                 330                 335
Arg Asp Asp Val Pro Lys Leu Val Thr Glu Phe Leu Ala Lys Lys Phe
            340                 345                 350
Asp Leu Asp Gln Leu Ile Thr His Val Leu Pro Phe Lys Lys Ile Ser
        355                 360                 365
```

Glu Gly Phe Glu Leu Leu Asn Ser Gly Gln Ser Ile Arg Thr Val Leu
370 375 380
Thr Phe
385

<210> 82
<211> 418
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82
Met Tyr Arg Pro Ala Arg Val Thr Ser Thr Ser Arg Phe Leu Asn Pro
1 5 10 15
Tyr Val Val Cys Phe Ile Val Val Ala Gly Val Val Ile Leu Ala Val
20 25 30
Thr Ile Ala Leu Leu Val Tyr Phe Leu Ala Phe Asp Gln Lys Ser Tyr
35 40 45
Phe Tyr Arg Ser Ser Phe Gln Leu Leu Asn Val Glu Tyr Asn Ser Gln
50 55 60
Leu Asn Ser Pro Ala Thr Gln Glu Tyr Arg Thr Leu Ser Gly Arg Ile
65 70 75 80
Glu Ser Leu Ile Thr Lys Thr Phe Lys Glu Ser Asn Leu Arg Asn Gln
85 90 95
Phe Ile Arg Ala His Val Ala Lys Leu Arg Gln Asp Gly Ser Gly Val
100 105 110
Arg Ala Asp Val Val Met Lys Phe Gln Phe Thr Arg Asn Asn Asn Gly
115 120 125
Ala Ser Met Lys Ser Arg Ile Glu Ser Val Leu Arg Gln Met Leu Asn
130 135 140
Asn Ser Gly Asn Leu Glu Ile Asn Pro Ser Thr Glu Ile Thr Ser Leu
145 150 155 160
Thr Asp Gln Ala Ala Ala Asn Trp Leu Ile Asn Glu Cys Gly Ala Gly
165 170 175
Pro Asp Leu Ile Thr Leu Ser Glu Gln Arg Ile Leu Gly Gly Thr Glu
180 185 190
Ala Glu Glu Gly Ser Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Arg Leu Asn Asn
195 200 205
Ala His His Cys Gly Gly Ser Leu Ile Asn Asn Met Trp Ile Leu Thr
210 215 220
Ala Ala His Cys Phe Arg Ser Asn Ser Asn Pro Arg Asp Trp Ile Ala
225 230 235 240
Thr Ser Gly Ile Ser Thr Thr Phe Pro Lys Leu Arg Met Arg Val Arg
245 250 255
Asn Ile Leu Ile His Asn Asn Tyr Lys Ser Ala Thr His Glu Asn Asp
260 265 270
Ile Ala Leu Val Arg Leu Glu Asn Ser Val Thr Phe Thr Lys Asp Ile
275 280 285
His Ser Val Cys Leu Pro Ala Ala Thr Gln Asn Ile Pro Pro Gly Ser
290 295 300
Thr Ala Tyr Val Thr Gly Trp Gly Ala Gln Glu Tyr Ala Gly His Thr
305 310 315 320
Val Pro Glu Leu Arg Gln Gly Gln Val Arg Ile Ile Ser Asn Asp Val
325 330 335
Cys Asn Ala Pro His Ser Tyr Asn Gly Ala Ile Leu Ser Gly Met Leu
340 345 350
Cys Ala Gly Val Pro Gln Gly Gly Val Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser

```
        355                 360                 365
Gly Gly Pro Leu Val Gln Glu Asp Ser Arg Arg Leu Trp Phe Ile Val
    370                 375                 380
Gly Ile Val Ser Trp Gly Asp Gln Cys Gly Leu Pro Asp Lys Pro Gly
385                 390                 395                 400
Val Tyr Thr Arg Val Thr Ala Tyr Leu Asp Trp Ile Arg Gln Gln Thr
                405                 410                 415
Gly Ile
```

<210> 83
<211> 418
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 83

```
Met Tyr Arg Pro Ala Arg Val Thr Ser Thr Ser Arg Phe Leu Asn Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Val Val Cys Phe Ile Val Val Ala Gly Val Val Ile Leu Ala Val
            20                  25                  30
Thr Ile Ala Leu Leu Val Tyr Phe Leu Ala Phe Asp Gln Lys Ser Tyr
        35                  40                  45
Phe Tyr Arg Ser Ser Phe Gln Leu Leu Asn Val Glu Tyr Asn Ser Gln
    50                  55                  60
Leu Asn Ser Pro Ala Thr Gln Glu Tyr Arg Thr Leu Ser Gly Arg Ile
65                  70                  75                  80
Glu Ser Leu Ile Thr Lys Thr Phe Lys Glu Ser Asn Leu Arg Asn Gln
                85                  90                  95
Phe Ile Arg Ala His Val Ala Lys Leu Arg Gln Asp Gly Ser Gly Val
            100                 105                 110
Arg Ala Asp Val Val Met Lys Phe Gln Phe Thr Arg Asn Asn Asn Gly
        115                 120                 125
Ala Ser Met Lys Ser Arg Ile Glu Ser Val Leu Arg Gln Met Leu Asn
    130                 135                 140
Asn Ser Gly Asn Leu Glu Ile Asn Pro Ser Thr Glu Ile Thr Ser Leu
145                 150                 155                 160
Thr Asp Gln Ala Ala Ala Asn Trp Leu Ile Asn Glu Cys Gly Ala Gly
                165                 170                 175
Pro Asp Leu Ile Thr Leu Ser Glu Gln Arg Ile Leu Gly Gly Thr Glu
            180                 185                 190
Ala Glu Glu Gly Ser Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Arg Leu Asn Asn
        195                 200                 205
Ala His His Cys Gly Gly Ser Leu Ile Asn Asn Met Trp Ile Leu Thr
    210                 215                 220
Ala Ala His Cys Phe Arg Ser Asn Ser Asn Pro Arg Asp Trp Ile Ala
225                 230                 235                 240
Thr Ser Gly Ile Ser Thr Thr Phe Pro Lys Leu Arg Met Arg Val Arg
                245                 250                 255
Asn Ile Leu Ile His Asn Asn Tyr Lys Ser Ala Thr His Glu Asn Asp
            260                 265                 270
Ile Ala Leu Val Arg Leu Glu Asn Ser Val Thr Phe Thr Lys Asp Ile
        275                 280                 285
His Ser Val Cys Leu Pro Ala Ala Thr Gln Asn Ile Pro Pro Gly Ser
    290                 295                 300
Thr Ala Tyr Val Thr Gly Trp Gly Ala Gln Glu Tyr Ala Gly His Thr
305                 310                 315                 320
```

```
Val Pro Glu Leu Arg Gln Gly Gln Val Arg Ile Ile Ser Asn Asp Val
                325                 330                 335
Cys Asn Ala Pro His Ser Tyr Asn Gly Ala Ile Leu Ser Gly Met Leu
            340                 345                 350
Cys Ala Gly Val Pro Gln Gly Gly Val Asp Ala Cys Gln Gly Asp Ser
        355                 360                 365
Gly Gly Pro Leu Val Gln Glu Asp Ser Arg Arg Leu Trp Phe Ile Val
    370                 375                 380
Gly Ile Val Ser Trp Gly Asp Gln Cys Gly Leu Pro Asp Lys Pro Gly
385                 390                 395                 400
Val Tyr Thr Arg Val Thr Ala Tyr Leu Asp Trp Ile Arg Gln Gln Thr
                405                 410                 415
Gly Ile
```

<210> 84
<211> 489
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 84

```
aaaagggtaa gcttgatgat taccaggaac gaatgaacaa aggggaaagg cttaatcaag      60
atcagctgga tgccgtttct aagtaccagg aagtcacaaa taatttggag tttgcaaaag     120
aattacagag gagtttcatg gcactaagtc aagatattca gaaaacaata aagaagacag     180
cacgtcggga gcagcttatg agagaagaag ctgaacagaa acgtttaaaa actgtacttg     240
agctacagta tgttttggac aaattgggag atgatgaagt gcggactgac ctgaaacaag     300
gtttgaatgg agtgccaata ttgtccgaag aggagttgtc attgttggat gaattctata     360
agctagtaga ccctgaacgg gacatgagct tgaggttgaa tgaacagtat gaacatgcct     420
ccattcacct gtgggacctg ctggaaggga aggaaaaacc tgtatgtgga accacctata     480
aagttctaa                                                             489
```

<210> 85
<211> 304
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 85

```
gggacctgga ggaggccacg ctgcagcatg aagccacagc agccaccctg aggaagaagc      60
acgcggacag cgtggccgag ctcggggagc agatcgacaa cctgcagcgg gtgaagcaga     120
agctggagaa ggagaagagc gagatgaaga tggagatcga tgacctcgct tgtaacatgg     180
aggtcatctc caaatctaag ggaaaccttg agaagatgtg ccgcacactg gaggaccaag     240
tgagtgagct gaagacccag gaggaggaac agcagcggct gatcaatgaa ctgactgcgc     300
agag                                                                  304
```

<210> 86
<211> 296
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 86

```
gaaaatcctt cctttgaatg ggaatctcca agcagttgaa ttgggcgaaa aaagaacctc      60
ttccttaagg attaaaatgt ttagggcaac acgtgttact tccacttcca gatttctgaa     120
tccatatgtt gtatgtttcc ttgtcctccc aggggttgtg atcctggcag tccccatagc     180
tctacttgtt tacttttag cttttgatca aaaatcttac ttttattgga gcaatttcc       240
actcccaaat gttgaatata atagtccgtt taattccccc gcttcaccgg gaattc         296
```

<210> 87
<211> 904
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 87
gtgtccagga aacgattcat gaacataaca agcttgctgc aaattcagat catctcatgc 60
agattcaaaa atgtgagttg gtcttgatcc acacctaccc agttggtgaa gacagccttg 120
tatctgatcg ttctaaaaaa gagttgtccc cggttttaac cagtgaagtt catagtgttc 180
gtgcaggacg gcatcttgct accaaattga atattttagt acagcaacat tttgacttgg 240
cttcaactac tattacaaat attccaatga aggaagaaca gcatgctaac acatctgcca 300
attatgatgt ggagctactt catcacaaag atgcacatgt agatttcctg aaaagtggtg 360
attcgcatct aggtggcggc agtcgagaag gctcgtttaa agaaacaata acattaaagt 420
ggtgtacacc aaggacaaat aacattgaat tacactattg tactggagct tatcggattt 480
cacctgtaga tgtaaatagt agaccttcct cctgccttac taattttctt ctaaatggtc 540
gttctgtttt attggaacaa ccacgaaagt caggttctaa agtcattagt catatgctta 600
gtagccatgg aggagagatt tttttgcacg tccttagcag ttctcgatcc attctagaag 660
atccaccttc aattagtgaa ggatgtggag gaagagttac agactaccgg attacagatt 720
ttggtgaatt tatgagggga aaacagatta actccttttc tacaccccag atataaaatc 780
gatggaagtc ttgaggtccc tttggaaccg agccaaaaga tcagttaaaa aaacataccc 840
gttactggcc tatgatttca aaaacccacc atttttaaca tgcaagcggt agttccgtta 900
acca 904

<210> 88
<211> 387
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 88
cgtctctccc ccagtttgcc gttcacccgg agcgctcggg acttgccgat agtggtgacg 60
gcggcaacat gtctgtggct ttcgcggccc cgaggcagcg aggcaagggg gagatcactc 120
ccgctgcgat tcagaagatg ttggatgaca ataaccatct tattcagtgt ataatggact 180
ctcagaataa aggaaagacc tcagagtgtt ctcagtatca gcagatgttg cacacaaact 240
tggtatacct tgctacaata gcagattcta atcaaaatat gcagtctctt ttaccagcac 300
cacccacaca gaatatgcct atgggtcctg gagggatgaa tcagagcggg cctcccccac 360
ctccacgctc tcacaacatg ccttcaa 387

<210> 89
<211> 481
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 89
tgttcttgga cctgcggtgc tatagagcag gctcttctag gttggcagtt gccatggaat 60
ctggacccaa aatgttggcc cccgtttgcc tggtggaaaa taacaatgag cagctattgg 120
tgaaccagca agctatacag attcttgaaa agatttctca gccagtggtg gtggtggcca 180
ttgtaggact gtaccgtaca gggaaatcct acttgatgaa ccatctggca ggacagaatc 240
atggcttccc tctgggctcc acggtgcagt ctgaaaccaa gggcatctgg atgtggtgcg 300
tgccccaccc atccaagcca aaccacaccc tggtccttct ggacaccgaa ggtctgggcg 360
atgtggaaaa gggtgaccct aagaatgact cctggatctt tgccctggct gtgctcctgt 420
gcagcacctt tgtctacaac agcatgagca ccatcaacca ccaggccctg gagcagctgc 480
a 481

<210> 90
<211> 491
<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 90

tgaaaactgt tcttggacct gcggtgctat agagcaggtt ggcagttgcc atggaatctg 60
gacccaaaat gttggccccc gtttgcctgg tggaaaataa caatgagcag ctattggtga 120
accagcaagc tatacagatt cttgaaaaga tttctcagcc agtggtggtg gtggccattg 180
taggactgta ccgtacaggg aaatcctact tgatgaacca tctggcagga cagaatcatg 240
gcttccctct gggctccacg gtgcagtctg aaaccaaggg catctggatg tggtgcgtgc 300
cccacccatc caagccaaac cacaccctgg tccttctgga caccgaaggt ctgggcgatg 360
tggaaaaggg tgaccctaag aatgactcct ggatctttgc cctggctgtg ctcctgtgca 420
gcacctttgt ctacaacagc atgagcacca tcaaccacca agccctggag cagctgcatt 480
atgtgacgga c 491

<210> 91
<211> 488
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 91

ttcgacagtc agccgcatct tcttttgcgt cgccagccga gccacatcgc tcagacacca 60
tggggaaggt gaaggtcgga gtcaacggat ttggtcgtat tgggcgcctg gtcaccaggg 120
ctgcttttaa ctctggtaaa gtggatattg ttgccatcaa tgacccccttc attgacctca 180
actacatggt ttacatgttc caatatgatt ccacccatgg caaattccat ggcaccgtcg 240
aggctgagaa cgggaagctt gtcatcaatg gaaatcccat caccatcttc caggagcgag 300
atccctccaa aatcaagtgg ggcgatgctg gcgctgagta cgtcgtggag tccactggcg 360
tcttcaccac catggagaag gctggggctc atttgcaggg gggagccaaa agggtcatca 420
tctctgcccc tctgctgatg ccccatgttc gtcatgggtg tgaaccatga gaagtatgac 480
acagcctc 488

<210> 92
<211> 384
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 92

gacagtcagc cgcatcttct tttgcgtcgc cagccgagcc acatcgctca gacaccatgg 60
ggaaggtgaa ggtcggagtc aacggatttg gtcgtattgg gcgcctggtc accagggctg 120
cttttaactc tggtaaagtg gatattgttg ccatcaatga ccccttcatt gacctcaact 180
acatggttta catgttccaa tatgattcca cccatggcaa attccatggc accgtcgagg 240
ctgagaacgg gaagcttgtc atcaatggaa atcccatcac catcttccag gagcgagatc 300
cctccaaaat caagtggggc gatactggcg ctgagtacgt cgtggagtcc actggcgtct 360
tcaccaccat ggagaaggct gggg 384

<210> 93
<211> 162
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 93

Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg
1 5 10 15
Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr
20 25 30
Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu
35 40 45
Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln

```
    50                  55                  60
Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu
65                  70                  75                  80
Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp
                85                  90                  95
Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu
            100                 105                 110Ser Leu Leu Asp Glu
Phe Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met
        115                 120                 125
Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp
    130                 135                 140
Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys
145                 150                 155                 160
Val Leu
```

<210> 94
<211> 100
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94

```
Asp Leu Glu Glu Ala Thr Leu Gln His Glu Ala Thr Ala Ala Thr Leu
 1               5                  10                  15
Arg Lys Lys His Ala Asp Ser Val Ala Glu Leu Gly Glu Gln Ile Asp
            20                  25                  30
Asn Leu Gln Arg Val Lys Gln Lys Leu Glu Lys Glu Lys Ser Glu Met
        35                  40                  45
Lys Met Glu Ile Asp Asp Leu Ala Cys Asn Met Glu Val Ile Ser Lys
    50                  55                  60
Ser Lys Gly Asn Leu Glu Lys Met Cys Arg Thr Leu Glu Asp Gln Val
65                  70                  75                  80
Ser Glu Leu Lys Thr Gln Glu Glu Glu Gln Gln Arg Leu Ile Asn Glu
                85                  90                  95
Leu Thr Ala Gln
            100
```

<210> 95
<211> 99
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 95

```
Lys Ile Leu Pro Leu Asn Gly Asn Leu Gln Ala Val Glu Leu Gly Glu
 1               5                  10                  15
Lys Arg Thr Ser Ser Leu Arg Ile Lys Met Phe Arg Ala Thr Arg Val
            20                  25                  30
Thr Ser Thr Ser Arg Phe Leu Asn Pro Tyr Val Val Cys Phe Leu Val
        35                  40                  45
Leu Pro Gly Val Val Ile Leu Ala Val Pro Ile Ala Leu Leu Val Tyr
    50                  55                  60
Phe Leu Ala Phe Asp Gln Lys Ser Tyr Phe Tyr Trp Ser Asn Phe Pro
65                  70                  75                  80
Leu Pro Asn Val Glu Tyr Asn Ser Pro Phe Asn Ser Pro Ala Ser Pro
                85                  90                  95
Gly Ile Pro
```

<210> 96
<211> 257
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96

```
Val Gln Glu Thr Ile His Glu His Asn Lys Leu Ala Ala Asn Ser Asp
 1               5                  10                  15
His Leu Met Gln Ile Gln Lys Cys Glu Leu Val Leu Ile His Thr Tyr
            20                  25                  30
Pro Val Gly Glu Asp Ser Leu Val Ser Asp Arg Ser Lys Lys Glu Leu
        35                  40                  45
Ser Pro Val Leu Thr Ser Glu Val His Ser Val Arg Ala Gly Arg His
    50                  55                  60
Leu Ala Thr Lys Leu Asn Ile Leu Val Gln Gln His Phe Asp Leu Ala
65                  70                  75                  80
Ser Thr Thr Ile Thr Asn Ile Pro Met Lys Glu Glu Gln His Ala Asn
                85                  90                  95
Thr Ser Ala Asn Tyr Asp Val Glu Leu Leu His His Lys Asp Ala His
            100                 105                 110
Val Asp Phe Leu Lys Ser Gly Asp Ser His Leu Gly Gly Gly Ser Arg
        115                 120                 125
Glu Gly Ser Phe Lys Glu Thr Ile Thr Leu Lys Trp Cys Thr Pro Arg
    130                 135                 140
Thr Asn Asn Ile Glu Leu His Tyr Cys Thr Gly Ala Tyr Arg Ile Ser
145                 150                 155                 160
Pro Val Asp Val Asn Ser Arg Pro Ser Ser Cys Leu Thr Asn Phe Leu
                165                 170                 175
Leu Asn Gly Arg Ser Val Leu Leu Glu Gln Pro Arg Lys Ser Gly Ser
            180                 185                 190
Lys Val Ile Ser His Met Leu Ser Ser His Gly Gly Glu Ile Phe Leu
        195                 200                 205
His Val Leu Ser Ser Ser Arg Ser Ile Leu Glu Asp Pro Pro Ser Ile
    210                 215                 220
Ser Glu Gly Cys Gly Gly Arg Val Thr Asp Tyr Arg Ile Thr Asp Phe
225                 230                 235                 240
Gly Glu Phe Met Arg Gly Lys Gln Ile Asn Ser Phe Ser Thr Pro Gln
                245                 250                 255
Ile
```

<210> 97
<211> 128
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 97

```
Ser Leu Pro Gln Phe Ala Val His Pro Glu Arg Ser Gly Leu Ala Asp
 1               5                  10                  15
Ser Gly Asp Gly Gly Asn Met Ser Val Ala Phe Ala Ala Pro Arg Gln
            20                  25                  30
Arg Gly Lys Gly Glu Ile Thr Pro Ala Ala Ile Gln Lys Met Leu Asp
        35                  40                  45
Asp Asn Asn His Leu Ile Gln Cys Ile Met Asp Ser Gln Asn Lys Gly
```

```
    50                  55                  60
Lys Thr Ser Glu Cys Ser Gln Tyr Gln Gln Met Leu His Thr Asn Leu
65                  70                  75                  80
Val Tyr Leu Ala Thr Ile Ala Asp Ser Asn Gln Asn Met Gln Ser Leu
                85                  90                  95
Leu Pro Ala Pro Pro Thr Gln Asn Met Pro Met Gly Pro Gly Gly Met
            100                 105                 110
Asn Gln Ser Gly Pro Pro Pro Pro Pro Arg Ser His Asn Met Pro Ser
        115                 120                 125
```

<210> 98
<211> 159
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

```
Phe Leu Asp Leu Arg Cys Tyr Arg Ala Gly Ser Ser Arg Leu Ala Val
 1               5                  10                  15
Ala Met Glu Ser Gly Pro Lys Met Leu Ala Pro Val Cys Leu Val Glu
            20                  25                  30
Asn Asn Asn Glu Gln Leu Leu Val Asn Gln Gln Ala Ile Gln Ile Leu
        35                  40                  45
Glu Lys Ile Ser Gln Pro Val Val Val Val Ala Ile Val Gly Leu Tyr
    50                  55                  60
Arg Thr Gly Lys Ser Tyr Leu Met Asn His Leu Ala Gly Gln Asn His
65                  70                  75                  80
Gly Phe Pro Leu Gly Ser Thr Val Gln Ser Glu Thr Lys Gly Ile Trp
                85                  90                  95
Met Trp Cys Val Pro His Pro Ser Lys Pro Asn His Thr Leu Val Leu
            100                 105                 110
Leu Asp Thr Glu Gly Leu Gly Asp Val Glu Lys Gly Asp Pro Lys Asn
        115                 120                 125
Asp Ser Trp Ile Phe Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Ser Thr Phe Val
    130                 135                 140
Tyr Asn Ser Met Ser Thr Ile Asn His Gln Ala Leu Glu Gln Leu
145                 150                 155
```

<210> 99
<211> 147
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99

```
Met Glu Ser Gly Pro Lys Met Leu Ala Pro Val Cys Leu Val Glu Asn
 1               5                  10                  15
Asn Asn Glu Gln Leu Leu Val Asn Gln Gln Ala Ile Gln Ile Leu Glu
            20                  25                  30
Lys Ile Ser Gln Pro Val Val Val Val Ala Ile Val Gly Leu Tyr Arg
        35                  40                  45
Thr Gly Lys Ser Tyr Leu Met Asn His Leu Ala Gly Gln Asn His Gly
    50                  55                  60
Phe Pro Leu Gly Ser Thr Val Gln Ser Glu Thr Lys Gly Ile Trp Met
65                  70                  75                  80
Trp Cys Val Pro His Pro Ser Lys Pro Asn His Thr Leu Val Leu Leu
                85                  90                  95
Asp Thr Glu Gly Leu Gly Asp Val Glu Lys Gly Asp Pro Lys Asn Asp
```

```
            100                 105                 110
Ser Trp Ile Phe Ala Leu Ala Val Leu Leu Cys Ser Thr Phe Val Tyr
        115                 120                 125
Asn Ser Met Ser Thr Ile Asn His Gln Ala Leu Glu Gln Leu His Tyr
    130                 135                 140
Val Thr Asp
145
```

<210> 100
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100

```
Met Gly Lys Val Lys Val Gly Val Asn Gly Phe Gly Arg Ile Gly Arg
 1               5                  10                  15
Leu Val Thr Arg Ala Ala Phe Asn Ser Gly Lys Val Asp Ile Val Ala
            20                  25                  30
Ile Asn Asp Pro Phe Ile Asp Leu Asn Tyr Met Val Tyr Met Phe Gln
        35                  40                  45
Tyr Asp Ser Thr His Gly Lys Phe His Gly Thr Val Glu Ala Glu Asn
    50                  55                  60
Gly Lys Leu Val Ile Asn Gly Asn Pro Ile Thr Ile Phe Gln Glu Arg
65                  70                  75                  80
Asp Pro Ser Lys Ile Lys Trp Gly Asp Ala Gly Ala Glu Tyr Val Val
                85                  90                  95
Glu Ser Thr Gly Val Phe Thr Thr Met Glu Lys Ala Gly Ala His Leu
            100                 105                 110
Gln Gly Gly Ala Lys Arg Val Ile Ile Ser Ala Pro
        115                 120
```

<210> 101
<211> 127
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

```
Gln Ser Ala Ala Ser Ser Phe Ala Ser Pro Ala Glu Pro His Arg Ser
 1               5                  10                  15
Asp Thr Met Gly Lys Val Lys Val Gly Val Asn Gly Phe Gly Arg Ile
            20                  25                  30
Gly Arg Leu Val Thr Arg Ala Ala Phe Asn Ser Gly Lys Val Asp Ile
        35                  40                  45
Val Ala Ile Asn Asp Pro Phe Ile Asp Leu Asn Tyr Met Val Tyr Met
    50                  55                  60
Phe Gln Tyr Asp Ser Thr His Gly Lys Phe His Gly Thr Val Glu Ala
65                  70                  75                  80
Glu Asn Gly Lys Leu Val Ile Asn Gly Asn Pro Ile Thr Ile Phe Gln
                85                  90                  95
Glu Arg Asp Pro Ser Lys Ile Lys Trp Gly Asp Thr Gly Ala Glu Tyr
            100                 105                 110
Val Val Glu Ser Thr Gly Val Phe Thr Thr Met Glu Lys Ala Gly
        115                 120                 125
```

<210> 102
<211> 1225

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 102
atggcggcgc ggtcgtcgtc gggggtggcg gcggcagagg gggcggcggc cctggcggca 60
gcggagacgg cagccgtgac ggtggcagcg gcggcgcggg acctgggcct gggggaatga 120
ggcggccgcg gcgggccagc ggcggagccg tgtagcggag aagctccccc tccctgcttc 180
ccttggccga gccgggggcg cgcgcgcacg cggccgtcca gagcgggctc cccacccctc 240
gactcctgcg acccgcaccg caccccccacc cgggcccgga ggatgatgaa gctcaagtcg 300
aaccagaccc gcacctacga cggcgacggc tacaagaagc gggccgcatg cctgtgtttc 360
cgcagcgaga gcgaggagga ggtgctactc gtgagcagta gtcgccatcc agacagatgg 420
attgtccctg gaggaggcat ggagcccgag gaggagccaa gtgtggcagc agttcgtgaa 480
gtctgtgagg aggctggagt aaaagggaca ttgggaagat tagttggaat ttttgagaac 540
caggagagga agcacaggac gtatgtctat gtgctcattg tcactgaagt gctggaagac 600
tgggaagatt cagttaacat tggaaggaag agggaatggt ttaaaataga agacgccata 660
aaagtgctgc agtatcacaa acccgtgcag gcatcatatt ttgaaacatt gaggcaaggc 720
tactcagcca acaatggcac cccagtcgtg gccaccacat actcggtttc tgctcagagc 780
tcgatgtcag gcatcagatg actgaagact tcctgtaaga gaaatggaaa ttggaaacta 840
gactgaagtg caaatcttcc ctctcaccct ggctctttcc acttctcaca ggcctcctct 900
ttcaaataag gcatggtggg cagcaaagaa agggtgtatt gataatgttg ctgtttggtg 960
ttaagtgatg gggcttttc ttctgttttt attgagggtg ggggttgggt gtgtaatttg 1020
taagtacttt tgtgcatgat ctgtccctcc ctcttcccac ccctgcagtc ctctgaagag 1080
aggccaacag ccttcccctg ccttggattc tgaagtgttc ctgtttgtct tatcctggcc 1140
ctggccagac gttttctttg atttttaatt ttttttttt attaaaagat accagtatga 1200
gaaaaaaaaa aaaaaaaaac tcgag 1225

<210> 103
<211> 741
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 103
agaaacctca atcggattca gcaaaggaat ggtgttatta tcactacata ccaaatgtta 60
atcaataact ggcagcaact ttcaagcttt aggggccaag agtttgtgtg ggactatgtc 120
atcctcgatg aagcacataa aataaaaacc tcatctacta agtcagcaat atgtgctcgt 180
gctattcctg caagtaatcg cctcctcctc acaggaaccc caatccagaa taatttacaa 240
gaactatggt ccctatttga ttttgcttgt caagggtccc tgctgggaac attaaaaact 300
tttaagatgg agtatgaaaa tcctattact agagcaagag agaaggatgc taccccagga 360
gaaaaagcct tgggatttaa aatatctgaa aacttaatgg caatcataaa accctatttt 420
ctcaggagga ctaaagaaga cgtacagaag aaaaagtcaa gcaacccaga ggccagactt 480
aatgaaaaga atccagatgt tgatgccatt tgtgaaatgc cttccctttc caggagaaat 540
gatttaatta tttggatacg acttgtgcct ttacaagaag aaatatacag gaaatttgtg 600
tctttagatc atatcaagga gttgctaatg gagacgcgct caccttggc tgagctaggt 660
gtcttaaaga agctgtgtga tcatcctagg ctgctgtctg cacgggcttg ttgtttgcta 720
aatcttggga cattctctgc t 741

<210> 104
<211> 321
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 104
ttgctctgcg tcatcaaaga caccaaactg ctgtgctata aaagttccaa ggaccagcag 60
cctcagatgg aactgccact ccaaggctgt aacattacgt acatcccgaa agacagcaaa 120
aagaagaagc acgagctgaa gattactcag cagggcacgg acccgcttgt tctcgccgtc 180
cagagcaagg aacaggccga gcagtggctg aaggtgatca aagaagccta cagtggttgt 240

agtggccccg tggattcaga gtgtcctcct ccaccaagct ccccggtgca caaggcagaa 300
ctggagaaga aactgtcttc a 321

<210> 105
<211> 389
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 105
cagcactggc cacactataa aattcaggtt cagaaaaaca gggtaagtca cagacagcaa 60
cgcttccagc atttattttc tttgcaccca tgggcaattt gagaaaattt acctttagaa 120
cgaactctgt taaaggtaca gacagtacaa tacttttttat tcagaaggtt tctgcataaa 180
ggtgatagtc ttttgactta atatattatt gtctcctgcc ttgtgtttct ggaatgaatg 240
aaggtcatta tttagaagat aatctgggtt gtatttgtgt cgtcagattg aattttcatt 300
gcacatgcta cttaatgtct ttaccaaata ataacaaagg gaaagaaaac caaatataga 360
tgtataataa ggaaaagctg gcctataga 389

<210> 106
<211> 446
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 106
gccacatttg ccctggtcat agtttaaaca ccaggtcctg tgtcacatct ttttggtgcc 60
acaagtatca ctccattgtt cagagagtaa tgtattagtt ctgcccaatt cattcttcac 120
ttttatttct tccatttcat tagcatttat atcagctcaa gaagttaagg ttagaaaatt 180
ttccacttca aattttcagt acagaaatgt gctgtgatgt ttgacaagac tatttcatag 240
taagtgagtt aatgtttatt ggcctctgct ctcctctgtg tcagacctag gaagcctgag 300
gattacttag ttgttctgtc tctgggtcca caggcagaat ttggcccatc caaagactgg 360
ccaagtgcca aaaaaaggcc tgattaggcc ctgaaattca gtgaaattct gcctgaagaa 420
acctcttatt gaatttgaaa accata 446

<210> 107
<211> 467
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 107
ccgccgctgc cgtcgccttc ctgggattgg agtctcgagc tttcttcgtt cgttcgccgg 60
cgggttcgcg cccttctcgc gcctcggggc tgcgaggctg gggaaggggt tggaggggcc 120
tgttgatcgc cgcgtttaag ttgcgctcgg ggcggccatg tcggccggcg aggtcgagcg 180
cctagtgtcg gagctgagcg gcgggaccgg aggggatgag gaggaagagt ggctctatgg 240
cgatgaagat gaagttgaaa ggccagaaga agaaaatgcc agtgctaatc ctccatctgg 300
aattgaagat gaaactgctg aaaatggtgt accaaaaccg aaagtgactg agaccgaaga 360
tgatagtgat agtgacagcg atgatgatga agatgatgtg catgtcacta taggagacat 420
taaaacggga gcaccacagt atgggagtta tggtacagca cctgtaa 467

<210> 108
<211> 491
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 108
gaaagataca acttccccaa cccaaacccg tttgtggagg acgacatgga taagaatgaa 60
atcgcctctg ttgcgtaccg ttaccgcagg tggaagcttg gagatgatat tgaccttatt 120
gtccgttgtg agcacgatgg cgtcatgact ggagccaacg gggaagtgtc cttcatcaac 180

atcaagacac tcaatgagtg ggattccagg cactgtaatg gcgttgactg gcgtcagaag 240
ctggactctc agcgaggggc tgtcattgcc acggagctga agaacaacag ctacaagttg 300
gcccggtgga cctgctgtgc tttgctggct ggatctgagt acctcaagct tggttatgtg 360
tctcggtacc acgtgaaaga ctcctcacgc cacgtcatcc taggcaccca gcagttcaag 420
cctaatgagt ttgccagcca gatcaacctg agcgtggaga atgcctgagg cattttacgc 480
tgcgtcattg a 491

<210> 109
<211> 489
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 109
ctcagatagt actgaaccct ttatcaacta tgtttttca gtctgacaac caaggcggct 60
actaagtgac taaggggcag gtagtataca gtgtggataa gcaggacaaa ggggtgattc 120
acatcccagg caggacagag caggagatca tgagatttca tcactcagga tggcttgtga 180
tttattttat tttattcttt ttttttttg agatggagtc tcactcttgc ccaggctgga 240
gtgcagtggt gcgatcttgg ctcactgcaa cctctgcctc ctgggttcaa gcagttctcc 300
tgcctcagcc tcccaagtag ctgggattac aggcgtccgc caccatgccc agccaatttt 360
tgtactttta gtagagatgg ggtttcacca tgttggccag gctggtctcg aactcctgac 420
ctcaggtgat ccactcgcct cggcctccca aagtgctggg attataggca tgcgccacca 480
tgcccgggc 489

<210> 110
<211> 391
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 110
gcggagtccg ctggctgacc cgagcgctgg tctccgccgg gaaccctggg gcatggagag 60
gtctgagtac ctcggccgcg gcgcacgctg catcgcggag ccaggctgcc gctgtcccag 120
tggagttcca ggagcaccac ctgagtgagg tgcagaatat ggcatctgag gagaagctgg 180
agcaggtgct gagttccatg aaggagaaca aagtggccat cattggaaag attcataccc 240
cgatggagta taaggggggag ctagcctcct atgatatgcg gctgaggcgt aagttggact 300
tatttgccaa cgtaatccat gtgaagtcac ttcctgggta tatgactcgg cacaacaatc 360
tagacctggt gatcattcga gagcagacag a 391

<210> 111
<211> 172
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111
Met Met Lys Leu Lys Ser Asn Gln Thr Arg Thr Tyr Asp Gly Asp Gly
1 5 10 15
Tyr Lys Lys Arg Ala Ala Cys Leu Cys Phe Arg Ser Glu Ser Glu Glu
20 25 30
Glu Val Leu Leu Val Ser Ser Ser Arg His Pro Asp Arg Trp Ile Val
35 40 45
Pro Gly Gly Gly Met Glu Pro Glu Glu Glu Pro Ser Val Ala Ala Val
50 55 60
Arg Glu Val Cys Glu Glu Ala Gly Val Lys Gly Thr Leu Gly Arg Leu
65 70 75 80
Val Gly Ile Phe Glu Asn Gln Glu Arg Lys His Arg Thr Tyr Val Tyr
85 90 95
Val Leu Ile Val Thr Glu Val Leu Glu Asp Trp Glu Asp Ser Val Asn

```
            100                 105                 110
Ile Gly Arg Lys Arg Glu Trp Phe Lys Ile Glu Asp Ala Ile Lys Val
        115                 120                 125
Leu Gln Tyr His Lys Pro Val Gln Ala Ser Tyr Phe Glu Thr Leu Arg
    130                 135                 140
Gln Gly Tyr Ser Ala Asn Asn Gly Thr Pro Val Val Ala Thr Thr Tyr
145                 150                 155                 160
Ser Val Ser Ala Gln Ser Ser Met Ser Gly Ile Arg
                165                 170

      <210> 112
      <211> 247
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 112
Arg Asn Leu Asn Arg Ile Gln Gln Arg Asn Gly Val Ile Ile Thr Thr
 1               5                  10                  15
Tyr Gln Met Leu Ile Asn Asn Trp Gln Gln Leu Ser Ser Phe Arg Gly
            20                  25                  30
Gln Glu Phe Val Trp Asp Tyr Val Ile Leu Asp Glu Ala His Lys Ile
        35                  40                  45
Lys Thr Ser Ser Thr Lys Ser Ala Ile Cys Ala Arg Ala Ile Pro Ala
    50                  55                  60
Ser Asn Arg Leu Leu Leu Thr Gly Thr Pro Ile Gln Asn Asn Leu Gln
65                  70                  75                  80
Glu Leu Trp Ser Leu Phe Asp Phe Ala Cys Gln Gly Ser Leu Leu Gly
                85                  90                  95
Thr Leu Lys Thr Phe Lys Met Glu Tyr Glu Asn Pro Ile Thr Arg Ala
            100                 105                 110
Arg Glu Lys Asp Ala Thr Pro Gly Glu Lys Ala Leu Gly Phe Lys Ile
        115                 120                 125
Ser Glu Asn Leu Met Ala Ile Ile Lys Pro Tyr Phe Leu Arg Arg Thr
    130                 135                 140
Lys Glu Asp Val Gln Lys Lys Lys Ser Ser Asn Pro Glu Ala Arg Leu
145                 150                 155                 160
Asn Glu Lys Asn Pro Asp Val Asp Ala Ile Cys Glu Met Pro Ser Leu
                165                 170                 175
Ser Arg Arg Asn Asp Leu Ile Ile Trp Ile Arg Leu Val Pro Leu Gln
            180                 185                 190
Glu Glu Ile Tyr Arg Lys Phe Val Ser Leu Asp His Ile Lys Glu Leu
        195                 200                 205
Leu Met Glu Thr Arg Ser Pro Leu Ala Glu Leu Gly Val Leu Lys Lys
    210                 215                 220
Leu Cys Asp His Pro Arg Leu Leu Ser Ala Arg Ala Cys Cys Leu Leu
225                 230                 235                 240
Asn Leu Gly Thr Phe Ser Ala
                245

      <210> 113
      <211> 107
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 113
Leu Leu Cys Val Ile Lys Asp Thr Lys Leu Leu Cys Tyr Lys Ser Ser
```

```
 1               5                  10                  15
Lys Asp Gln Gln Pro Gln Met Glu Leu Pro Leu Gln Gly Cys Asn Ile
            20                  25                  30
Thr Tyr Ile Pro Lys Asp Ser Lys Lys Lys Lys His Glu Leu Lys Ile
        35                  40                  45
Thr Gln Gln Gly Thr Asp Pro Leu Val Leu Ala Val Gln Ser Lys Glu
    50                  55                  60
Gln Ala Glu Gln Trp Leu Lys Val Ile Lys Glu Ala Tyr Ser Gly Cys
65                  70                  75                  80
Ser Gly Pro Val Asp Ser Glu Cys Pro Pro Pro Pro Ser Ser Pro Val
                85                  90                  95
His Lys Ala Glu Leu Glu Lys Lys Leu Ser Ser
            100                 105
```

<210> 114
<211> 155
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

```
Glu Arg Tyr Asn Phe Pro Asn Pro Asn Pro Phe Val Glu Asp Asp Met
 1               5                  10                  15
Asp Lys Asn Glu Ile Ala Ser Val Ala Tyr Arg Tyr Arg Arg Trp Lys
            20                  25                  30
Leu Gly Asp Asp Ile Asp Leu Ile Val Arg Cys Glu His Asp Gly Val
        35                  40                  45
Met Thr Gly Ala Asn Gly Glu Val Ser Phe Ile Asn Ile Lys Thr Leu
    50                  55                  60
Asn Glu Trp Asp Ser Arg His Cys Asn Gly Val Asp Trp Arg Gln Lys
65                  70                  75                  80
Leu Asp Ser Gln Arg Gly Ala Val Ile Ala Thr Glu Leu Lys Asn Asn
                85                  90                  95
Ser Tyr Lys Leu Ala Arg Trp Thr Cys Cys Ala Leu Leu Ala Gly Ser
            100                 105                 110
Glu Tyr Leu Lys Leu Gly Tyr Val Ser Arg Tyr His Val Lys Asp Ser
        115                 120                 125
Ser Arg His Val Ile Leu Gly Thr Gln Gln Phe Lys Pro Asn Glu Phe
    130                 135                 140
Ala Ser Gln Ile Asn Leu Ser Val Glu Asn Ala
145                 150                 155
```

<210> 115
<211> 129
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

```
Gly Val Arg Trp Leu Thr Arg Ala Leu Val Ser Ala Gly Asn Pro Gly
 1               5                  10                  15
Ala Trp Arg Gly Leu Ser Thr Ser Ala Ala Ala His Ala Ala Ser Arg
            20                  25                  30
Ser Gln Ala Ala Ala Val Pro Val Glu Phe Gln Glu His His Leu Ser
        35                  40                  45
Glu Val Gln Asn Met Ala Ser Glu Glu Lys Leu Glu Gln Val Leu Ser
    50                  55                  60
Ser Met Lys Glu Asn Lys Val Ala Ile Ile Gly Lys Ile His Thr Pro
```

65 70 75 80
Met Glu Tyr Lys Gly Glu Leu Ala Ser Tyr Asp Met Arg Leu Arg Arg
85 90 95
Lys Leu Asp Leu Phe Ala Asn Val Ile His Val Lys Ser Leu Pro Gly
100 105 110
Tyr Met Thr Arg His Asn Asn Leu Asp Leu Val Ile Ile Arg Glu Gln
115 120 125
Thr

<210> 116
<211> 550
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 116
gaattcggca ccagcctcag agccccccag cccggctacc acccccctgcg gaaaggtacc 60
catctgcatt cctgcccgtc gggacctggt ggacagtcca gcctccttgg cctctagcct 120
tggctcaccg ctgcctagag ccaaggagct catcctgaat gaccttcccg ccagcactcc 180
tgcctccaaa tcctgtgact cctccccgcc ccaggacgct tccacccccа ggcccagctc 240
ggccagtcac ctctgccagc ttgctgccaa gccagcacct tccacggaca gcgtcgccct 300
gaggagcccc ctgactctgt ccagtccctt caccacgtcc ttcagcctgg gctcccacag 360
cactctcaac ggagacctct ccgtgcccag ctcctacgtc agcctccacc tgtcccccca 420
ggtcagcagc tctgtggtgt acggacgctc ccccgtgatg gcatttgagt ctcatcccca 480
tctccgaggg tcatccgtct cttcctccct acccagcatc cctgggggaa agccggccta 540
ctccttccac 550

<210> 117
<211> 154
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 117
ttctgaggga aagccgagtg gagtgggcga cccggcggcg gtgacaatga gttttcttgg 60
aggctttttt ggtcccattt gtgagattga tgttgccctt aatgatgggg aaaccaggaa 120
aatggcagaa atgaaaactg aggatggcaa agta 154

<210> 118
<211> 449
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 118
gaattcggca ccagggcccg cagcccgagt gtcgccgcca tggcttcgcc gcagctctgc 60
cgcgcgctgg tgtcggcgca atgggtggcg gaggcgctgc gggccccgcg cgctgggcag 120
cctctgcagc tgctggacgc ctcctggtac ctgccgaagc tggggcgcga cgcgcgacgc 180
gagttcgagg agcgccacat cccgggcgcc gctttcttcg acatcgacca gtgcagcgac 240
cgcacctcgc cctacgacca catgctgccc ggggccgagc atttcgcgga gtacgcaggc 300
cgcctgggcg tgggcgcggc cacccacgtc gtgatctacg acgccagcga ccagggcctc 360
tactccgccc cgcgcgtctg gtggatgttc cgcgccttcg gccaccacgc cgtgtcactg 420
cttgatggcg gcctccgcca ctggctgcg 449

<210> 119
<211> 642
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 119
gaattcggca cgagcagtaa cccgaccgcc gctggtcttc gctggacacc atgaatcaca 60
ctgtccaaac cttcttctct cctgtcaaca gtggccagcc ccccaactat gagatgctca 120
aggaggagca cgaggtggct gtgctggggg cgccccacaa ccctgctccc ccgacgtcca 180
ccgtgatcca catccgcagc gagacctccg tgcccgacca tgtcgtctgg tccctgttca 240
acaccctctt catgaacccc tgctgcctgg gcttcatagc attcgcctac tccgtgaagt 300
ctagggacag gaagatggtt ggcgacgtga ccggggccca ggcctatgcc tccaccgcca 360
agtgcctgaa catctgggcc ctgattctgg gcatcctcat gaccattctg ctcatcgtca 420
tcccagtgct gatcttccag gcctatggat agatcaggag gcatcactga ggccaggagc 480
tctgcccatg acctgtatcc cacgtactcc aacttccatt cctcgccctg cccccggagc 540
cgagtcctgt atcagccctt tatcctcaca cgcttttcta caatggcatt caataaagtg 600
cacgtgtttc tggtgaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaactcg ag 642

<210> 120
<211> 603
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 120
gaattcggca cgagccacaa cagccactac gactgcatcc actggatcca cggccacccc 60
gtcctccacc ccgggaacag ctccccctcc caaagtgctg accagcccgg ccaccacacc 120
catgtccacc atgtccacaa tccacacctc ctctactcca gagaccaccc acacctccac 180
agtgctgacc accacagcca ccatgacaag ggccaccaat tccacggcca caccctcctc 240
cactctgggg acgacccgga tcctcactga gctgaccaca acagccacta caactgcagc 300
cactggatcc acggccaccc tgtcctccac cccagggacc acctggatcc tcacagagcc 360
gagcactata gccaccgtga tggtgcccac cggttccacg gccaccgcct cctccactct 420
gggaacagct cacaccccca aagtggtgac caccatggcc actatgccca cagccactgc 480
ctccacggtt cccagctcgt ccaccgtggg gaccacccgc acccctgcag tgctccccag 540
cagcctgcca accttcagcg tgtccactgt gtcctcctca gtcctcacca ccctgagacc 600
cac 603

<210> 121
<211> 178
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121
Ser Glu Pro Pro Ser Pro Ala Thr Thr Pro Cys Gly Lys Val Pro Ile
1 5 10 15
Cys Ile Pro Ala Arg Arg Asp Leu Val Asp Ser Pro Ala Ser Leu Ala
20 25 30
Ser Ser Leu Gly Ser Pro Leu Pro Arg Ala Lys Glu Leu Ile Leu Asn
35 40 45
Asp Leu Pro Ala Ser Thr Pro Ala Ser Lys Ser Cys Asp Ser Ser Pro
50 55 60
Pro Gln Asp Ala Ser Thr Pro Arg Pro Ser Ser Ala Ser His Leu Cys
65 70 75 80
Gln Leu Ala Ala Lys Pro Ala Pro Ser Thr Asp Ser Val Ala Leu Arg
85 90 95
Ser Pro Leu Thr Leu Ser Ser Pro Phe Thr Thr Ser Phe Ser Leu Gly
100 105 110
Ser His Ser Thr Leu Asn Gly Asp Leu Ser Val Pro Ser Ser Tyr Val
115 120 125
Ser Leu His Leu Ser Pro Gln Val Ser Ser Ser Val Val Tyr Gly Arg
130 135 140

```
Ser Pro Val Met Ala Phe Glu Ser His Pro His Leu Arg Gly Ser Ser
145                 150                 155                 160
Val Ser Ser Ser Leu Pro Ser Ile Pro Gly Gly Lys Pro Ala Tyr Ser
                165                 170                 175
Phe His


      <210> 122
      <211> 36
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 122
Met Ser Phe Leu Gly Gly Phe Phe Gly Pro Ile Cys Glu Ile Asp Val
 1               5                  10                  15
Ala Leu Asn Asp Gly Glu Thr Arg Lys Met Ala Glu Met Lys Thr Glu
            20                  25                  30
Asp Gly Lys Val
        35

      <210> 123
      <211> 136
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 123
Met Ala Ser Pro Gln Leu Cys Arg Ala Leu Val Ser Ala Gln Trp Val
 1               5                  10                  15
Ala Glu Ala Leu Arg Ala Pro Arg Ala Gly Gln Pro Leu Gln Leu Leu
            20                  25                  30
Asp Ala Ser Trp Tyr Leu Pro Lys Leu Gly Arg Asp Ala Arg Arg Glu
        35                  40                  45
Phe Glu Glu Arg His Ile Pro Gly Ala Ala Phe Phe Asp Ile Asp Gln
    50                  55                  60
Cys Ser Asp Arg Thr Ser Pro Tyr Asp His Met Leu Pro Gly Ala Glu
65                  70                  75                  80
His Phe Ala Glu Tyr Ala Gly Arg Leu Gly Val Gly Ala Ala Thr His
                85                  90                  95
Val Val Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Ser Ala Pro Arg
            100                 105                 110
Val Trp Trp Met Phe Arg Ala Phe Gly His His Ala Val Ser Leu Leu
        115                 120                 125
Asp Gly Gly Leu Arg His Trp Leu
    130                 135

      <210> 124
      <211> 133
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 124
Met Asn His Thr Val Gln Thr Phe Phe Ser Pro Val Asn Ser Gly Gln
 1               5                  10                  15
Pro Pro Asn Tyr Glu Met Leu Lys Glu Glu His Glu Val Ala Val Leu
            20                  25                  30
Gly Ala Pro His Asn Pro Ala Pro Pro Thr Ser Thr Val Ile His Ile
```

```
        35                  40                  45
Arg Ser Glu Thr Ser Val Pro Asp His Val Val Trp Ser Leu Phe Asn
    50                  55                  60
Thr Leu Phe Met Asn Pro Cys Cys Leu Gly Phe Ile Ala Phe Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Ser Val Lys Ser Arg Asp Arg Lys Met Val Gly Asp Val Thr Gly Ala
                85                  90                  95
Gln Ala Tyr Ala Ser Thr Ala Lys Cys Leu Asn Ile Trp Ala Leu Ile
            100                 105                 110
Leu Gly Ile Leu Met Thr Ile Leu Leu Ile Val Ile Pro Val Leu Ile
        115                 120                 125
Phe Gln Ala Tyr Gly
    130
```

<210> 125
<211> 195
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 125

```
Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Ser Thr Gly Ser Thr Ala Thr Pro Ser
 1               5                  10                  15
Ser Thr Pro Gly Thr Ala Pro Pro Pro Lys Val Leu Thr Ser Pro Ala
            20                  25                  30
Thr Thr Pro Met Ser Thr Met Ser Thr Ile His Thr Ser Ser Thr Pro
        35                  40                  45
Glu Thr Thr His Thr Ser Thr Val Leu Thr Thr Thr Ala Thr Met Thr
    50                  55                  60
Arg Ala Thr Asn Ser Thr Ala Thr Pro Ser Ser Thr Leu Gly Thr Thr
65                  70                  75                  80
Arg Ile Leu Thr Glu Leu Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Ala Thr
                85                  90                  95
Gly Ser Thr Ala Thr Leu Ser Ser Thr Pro Gly Thr Thr Trp Ile Leu
            100                 105                 110
Thr Glu Pro Ser Thr Ile Ala Thr Val Met Val Pro Thr Gly Ser Thr
        115                 120                 125
Ala Thr Ala Ser Ser Thr Leu Gly Thr Ala His Thr Pro Lys Val Val
    130                 135                 140
Thr Thr Met Ala Thr Met Pro Thr Ala Thr Ala Ser Thr Val Pro Ser
145                 150                 155                 160
Ser Ser Thr Val Gly Thr Thr Arg Thr Pro Ala Val Leu Pro Ser Ser
                165                 170                 175
Leu Pro Thr Phe Ser Val Ser Thr Val Ser Ser Ser Val Leu Thr Thr
            180                 185                 190
Leu Arg Pro
        195
```

<210> 126
<211> 509
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 126

```
gaattcggca cgagccaagt acccccctgag gaatctgcag cctgcatctg agtacaccgt      60
atccctcgtg gccataaagg gcaaccaaga gagccccaaa gccactggag tctttaccac     120
actgcagcct gggagctcta ttccacctta caacaccgag gtgactgaga ccaccattgt     180
```

gatcacatgg acgcctgctc caagaattgg ttttaagctg ggtgtacgac caagccaggg 240
aggagaggca ccacgagaag tgacttcaga ctcaggaagc atcgttgtgt ccggcttgac 300
tccaggagta gaatacgtct acaccatcca agtcctgaga gatggacagg aaagagatgc 360
gccaattgta aacaaagtgg tgacaccatt gtctccacca acaaacttgc atctggaggc 420
aaaccctgac actggagtgc tcacagtctc ctggagagga gcaccacccc agacattact 480
gggtatagaa ttaccacaac ccctacaaa 509

<210> 127
<211> 500
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 127
gaattcggca cgagccactg atgtccgggg agtcagccag gagcttgggg aagggaagcg 60
cgccccggg gccggtcccg gagggctcga tccgcatcta cagcatgagg ttctgcccgt 120
ttgctgagag gacgcgtcta gtcctgaagg ccaagggaat caggcatgaa gtcatcaata 180
tcaacctgaa aaataagcct gagtggttct ttaagaaaaa tccctttggt ctggtgccag 240
ttctggaaaa cagtcagggt cagctgatct acgagtctgc catcacctgt gagtacctgg 300
atgaagcata cccagggaag aagctgttgc cggatgaccc ctatgagaaa gcttgccaga 360
agatgatctt agagttgttt tctaaggtgc catccttggt aggaagcttt attagaagcc 420
aaaataaaga agactatgct ggcctaaaag aagaatttcg taaagaattt accaagctag 480
aggaggttct gactaataag 500

<210> 128
<211> 500
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 128
agctttcctc tgctgccgct cggtcacgct tgtgcccgaa ggaggaaaca gtgacagacc 60
tggagactgc agttctctat ccttcacaca gctctttcac catgcctgga tcacttcctt 120
tgaatgcaga agcttgctgg ccaaaagatg tgggaattgt tgcccttgag atctattttc 180
cttctcaata tgttgatcaa gcagagttgg aaaaatatga tggtgtagat gctggaaagt 240
ataccattgg cttgggccag gccaagatgg gcttctgcac agatagagaa gatattaact 300
ctctttgcat gactgtggtt cagaatctta tggagagaaa taacctttcc tatgattgca 360
ttgggcggct ggaagttgga acagagacaa tcatcgacaa atcaaagtct gtgaagacta 420
atttgatgca gctgtttgaa gagtctggga atacagatat agaaggaatc gacacaacta 480
atgcatgcta tggaggcaca 500

<210> 129
<211> 497
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 129
gaattcggca cgagcagagg tctccagagc cttctctctc ctgtgcaaaa tggcaactct 60
taaggaaaaa ctcattgcac cagttgcgga agaagaggca acagttccaa acaataagat 120
cactgtagtg ggtgttggac aagttggtat ggcgtgtgct atcagcattc tgggaaagtc 180
tctggctgat gaacttgctc ttgtggatgt tttggaagat aagcttaaag gagaaatgat 240
ggatctgcag catgggagct tatttcttca gacacctaaa attgtggcag ataaagatta 300
ttctgtgacc gccaattcta agattgtagt ggtaactgca ggagtccgtc agcaagaagg 360
ggagagtcgg ctcaatctgg tgcagagaaa tgttaatgtc ttcaaattca ttattcctca 420
gatcgtcaag tacagtcctg attgcatcat aattgtggtt tccaacccag tggacattct 480
tacgtatgtt acctgga 497

<210> 130

<211> 383
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 130
gaattcggca cgagggccgc ggctgccgac tgggtcccct gccgctgtcg ccaccatggc 60
tccgcaccgc cccgcgcccg cgctgctttg cgcgctgtcc ctggcgctgt gcgcgctgtc 120
gctgcccgtc cgcgcggcca ctgcgtcgcg gggggcgtcc caggcggggg cgccccaggg 180
gcgggtgccc gaggcgcggc ccaacagcat ggtggtggaa caccccgagt tcctcaaggc 240
agggaaggag cctggcctgc agatctggcg tgtggagaaa gttcgatctg gtggcccgtg 300
cccaccaacc tttatggaga cttcttcacg ggcgacgcct acgtcatcct gaagacagtg 360
cagcttaaga acggaaaatc ttg 383

<210> 131
<211> 509
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 131
gaattcggca cgagagtcag ccgcatcttc ttttgcgtcg ccagccgagc cacatcgctc 60
agacaccatg gggaaggtga aggtcggagt caacggattt ggtcgtattg ggcgcctggt 120
caccagggct gcttttaact ctggtaaagt ggatattgtt gccatcaatg acccccttcat 180
tgacctcaac tacatggttt acatgttcca atatgattcc acccatggca aattccatgg 240
caccgtcaag gctgagaacg ggaagcttgt catcaatgga aatcccatca ccatcttcca 300
ggagcgagat ccctccaaaa tcaagtgggg cgatgctggc gctgagtacg tcgtggagtc 360
cactggccgt cttcaccacc atggagaagg ctggggctca tttgcagggg ggagccaaaa 420
gggtcatcat ctctgccccc tctgctgacg cccccatgtt cgtcatgggt gtgaaccatg 480
agaagtatga caacagcctc aagatcatc 509

<210> 132
<211> 357
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 132
gaattcggca cgagtaagaa gaagccccta gaccacagct ccacaccatg gactggacct 60
ggaggatcct cttcttggtg gcagcagcaa caggtgccca ctcccaggtg caactggtgc 120
aatctgggtc tgagttgaag aagcctgggg cctcagtgaa ggtttcctgc aaggcttctg 180
gacacatctt cagtatctat ggtttgaatt gggtgcgaca ggcccctggt caaggccttg 240
agtggatggg atggatcaaa gtcgacactg cgaacccaac gtatgcccag ggcttcacag 300
gacgatttgt cttctccctg gacacctctg tcagcacggc atatctgcag atcagca 357

<210> 133
<211> 468
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 133
gaattcggca cgaggcgccc cgaaccgtcc tcctgctgct ctcggcggcc ctggccctga 60
ccgagacctg ggccggctcc cactccatga ggtatttcga caccgccatg tcccggcccg 120
gccgcgggga gccccgcttc atctcagtgg gctacgtgga cgacacgcag ttcgtgaggt 180
tcgacagcga cgccgcgagt ccgagagagg agccgcgggc gccgtggata gagcaggagg 240
ggccggagta ttgggaccgg aacacacaga tcttcaagac caacacacag actgaccgag 300
agagcctgcg gaacctgcgc ggctactaca accagagcga ggccgggtct cacaccctcc 360
agagcatgta cggctgcgac gtggggccgg acgggcgcct cctccgcggg cataaccagt 420
acgcctacga cggcaaggat tacatcgccc tgaacgagga cctgcgct 468

<210> 134
<211> 214
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 134
gaattcggca cgagctgcgt cctgctgagc tctgttctct ccagcacctc ccaacccact 60
agtgcctggt tctcttgctc caccaggaac aagccaccat gtctcgccag tcaagtgtgt 120
ccttccggag cgggggcagt cgtagcttca gcaccgcctc tgccatcacc ccgtctgtct 180
cccgcaccag cttcacctcc gtgtcccggt ccgg 214

<210> 135
<211> 355
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 135
gaattcggca cgaggtgaac aggacccgtc gccatgggcc gtgtgatccg tggacagagg 60
aagggcgccg ggtctgtgtt ccgcgcgcac gtgaagcacc gtaaaggcgc tgcgcgcctg 120
cgcgccgtgg atttcgctga gcggcacggc tacatcaagg gcatcgtcaa ggacatcatc 180
cacgacccgg gccgcggcgc gcccctcgcc aaggtggtct tccgggatcc gtatcggttt 240
aagaagcgga cggagctgtt cattgccgcc gagggcattc acacgggcca gtttgtgtat 300
tgcggcaaga aggcccagct caacattggc aatgtgctcc ctgtgggcac catgc 355

<210> 136
<211> 242
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 136
gaattcggca cgagccagct cctaaccgcg agtgatccgc cagcctccgc ctcccgaggt 60
gcccggattg cagacggagt ctccttcact cagtgctcaa tggtgcccag gctggagtgc 120
agtggtgtga tctcggctcg ctacaacatc cacctcccag cagcctgcct tggcctccca 180
aagtgccgag attgcagctc tctgcccggc cgccaccct gtctgggaag tgaggatgct 240
gt 242

<210> 137
<211> 424
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 137
gaattcggca cgagcccaga tcccgaggtc cgacagcgcc cggcccagat ccccacgcct 60
gccaggagca agccgagagc cagccggccg gcgcactccg actccgagca gtctctgtcc 120
ttcgacccga gccccgcgcc ctttccggga cccctgcccc gcgggcagcg ctgccaacct 180
gccggccatg gagaccccgt cccagcggcg cgccacccgc agcggggcgc aggccagctc 240
cactccgctg tcgcccaccc gcatcacccg gctgcaggag aaggaggacc tgcaggagct 300
caatgatcgc ttggcggtct acatcgaccg tgtgcgctcg ctggaaacgg agaacgcagg 360
gctgcgcctt cgcatcaccg agtctgaaga ggtggtcagc cgcgaggtgt ccggcatcaa 420
ggcc 424

<210> 138
<211> 448
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 138
gaattcggca cgagcctgtg ttccaggagc cgaatcagaa atgtcatcct caggcacgcc 60
agacttacct gtcctactca ccgatttgaa gattcaatat actaagatct tcataaacaa 120
tgaatggcat gattcagtga gtggcaagaa atttcctgtc tttaatcctg caactgagga 180
ggagctctgc caggtagaag aaggagataa ggaggatgtt gacaaggcag tgaaggccgc 240
aagacaggct tttcagattg gatccccgtg gcgtactatg gatgcttccg agaggggcg 300
actattatac aagttggctg atttaatcga aagagatcgt ctgctgctgg ccgacaatgg 360
agtcaatgaa tggtggaaaa ctctattcca atgcatatct gaatgattta gcaggctgca 420
tcaaaacatt gcgctactgt gcaggttg 448

<210> 139
<211> 510
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 139
gaattcggca cgaggttccg tgcagctcac ggagaagcga atggacaaag tcggcaagta 60
ccccaaggag ctgcgcaagt gctgcgagga cggcatgcgg gagaacccca tgaggttctc 120
gtgccagcgc cggacccgtt tcatctccct ggcgaggcgt gcaagaaggt cttcctggac 180
tgctgcaact acatcacaga gctgcggcgg cagcacgcgc gggccagcca cctggcctgc 240
caggagtaac ctggatgagg acatcattgc agaagagaac atcgtttccc gaagtgagtt 300
cccagagagc tggctgtgga acgttgagga cttgaaagag ccaccgaaaa atggaatctc 360
tacgaagctc atgaatatat ttttgaaaga ctccatcacc acgtgggaga ttctggctgt 420
gagcatgtcg gacaagaaag ggatctgtgt ggcagacccc ttcgaggtca cagtaatgca 480
ggacttcttc atcgacctgc ggctacccta 510

<210> 140
<211> 360
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 140
gaattcggca cgagcggtaa ctaccccggc tgcgcacagc tcggcgctcc ttcccgctcc 60
ctcacacacc ggcctcagcc cgcaccggca gtagaagatg gtgaaagaaa caacttacta 120
cgatgttttg ggggtcaaac ccaatgctac tcaggaagaa ttgaaaaagg cttataggaa 180
actggctttg aagtaccatc ctgataagaa cccaaatgaa ggagagaagt ttaaacagat 240
ttctcaagct tacgaagttc tctctgatgc aaagaaaagg gaattatatg acaaaggagg 300
agaacaggca attaaagagg gtggagcagg tggcggtttt ggctccccca tggacatctt 360

<210> 141
<211> 483
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 141
gaattcggca cgagagcaga ggctgatctt tgctggaaaa cagctggaag atgggctgca 60
ccctgtctga ctacaacatc cagaaagagt ccaccctgca cctggtgctc cgtctcagag 120
gtgggatgca aatcttcgtg aagacactca ctggcaagac catcaccctt gaggtggagc 180
ccagtgacac catcgagaac gtcaaagcaa agatccagga caaggaaggc attcctcctg 240
accagcagag gttgatcttt gccggaaagc agctggaaga tgggcgcacc ctgtctgact 300
acaacatcca gaaagagtct accctgcacc tggtgctccg tctcagaggt gggatgcaga 360
tcttcgtgaa gaccctgact ggtaagacca tcaccctcga ggtggagccc agtgacacca 420
tcgagaatgt caaggcaaag atccaagata aggaaggcat tcctcctgat cagcagaggt 480
tga 483

<210> 142
<211> 500
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 142
gaattcggca cgaggcggcg acgaccgccg ggagcgtgtg cagcggcggc ggcggaagtg 60
gccggcgagc ccggtccccg ccggcaccat gcttcccttg tcactgctga agacggctca 120
gaatcacccc atgttggtgg agctgaaaaa tggggagacg tacaatggac acctggtgag 180
ctgcgacaac tggatgaaca ttaacctgcg agaagtcatc tgcacgtcca gggacgggga 240
caagttctgg cggatgcccg agtgctacat ccgcggcagc accatcaagt acctgcgcat 300
ccccgacgag atcatcgaca tggtcaagga ggaggtggtg gccaagggcc gcggccgcgg 360
aggcctgcag cagcagaagc agcagaaagg ccgcggcatg ggcggcgctg gccgaggtgt 420
gtttggtggc cggggccgag gtgggatccc gggcacaggc agaagccagc cagagaagaa 480
gcctggcaga caggcgggca 500

<210> 143
<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 143
gaattcggca cgagctcgga tgtcagcagg cgtcccaacc cagcaggaac tggctcaatt 60
ctcagaagaa agcgatcggc cccgaggcag gaaggccggc tccggtgcag ggcgcgccgc 120
ctgcgggctg cttcgggcca gggtcgaccc gagggccagc gcaagcagcg gcaacaggag 180
cgccaggagg acatgaggct ctgcctgcag tcagcaactt ggaatattca gacttcagac 240
cagcatcaca gattataacc ctccgtaaat catctgcatc ccagctccca tcaaaagcca 300
gcctgaagga cccatggaca cgtgactcca gtgttctcaa caacatctta gatcaagttg 360
gtttgcacaa catttgcatc tacttgggac aaagcaagaa 400

<210> 144
<211> 243
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 144
gaattcggca cgagccagct cctaaccgcg agtgatccgc cagcctccgc ctcccgaggt 60
gcccggattg cagacggagt ctccttcact cagtgctcaa tggtgcccag gctggagtgc 120
agtggtgtga tctcggctcg ctacaacatc cacctcccag cagcctgcct tggcctccca 180
aagtgccgag attgcagcct ctgcccggcc gtcaccccgt ctgggaagtg aggagcgttt 240
ctg 243

<210> 145
<211> 450
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 145
gaattcggca cgaggacagc aggaccgtgg aggccgcggc aggggtggca gtggtggcgg 60
cggcggcggc ggcggtggtg gttacaaccg cagcagtggt ggctatgaac ccagaggtcg 120
tggaggtggc cgtggaggca gaggtggcat gggcggaagt gaccgtggtg gcttcaataa 180
atttggtggc cctcgggacc aaggatcacg tcatgactcc gaacaggata attcagacaa 240
caacaccatc tttgtgcaag gcctgggtga gaatgttaca attgagtctg tggctgatta 300
cttcaagcag attggtatta ttaagacaaa caagaaaacg ggacagccca tgattaattt 360
gtacacagac agggaaactg gcaagctgaa gggagaggca acggtctctt ttgatgaccc 420
accttcagct aaagcagcct attgactggt 450

<210> 146
<211> 451
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 146
gaattcggca cgagccatcg agtccctgcc tttcgacttg cagagaaatg tctcgctgat 60
gcgggagatc gacgcgaaat accaagagat cctgaaggag ctagacgagt gctacgagcg 120
cttcagtcgc gagacagacg gggcgcagaa gcggcggatg ctgcactgtg tgcagcgcgc 180
gctgatccgc accaggagct gggcgacgag aagatccaga tcgtgagcca gatggtggag 240
ctggtggaga accgcacgcg gcaggtggac agccacgtgg agctgttcga ggcgcagcag 300
gagctgggcg acacagcggg caacagcggc aaggctggcg cggacaggcc caaaggcgag 360
gcggcagcgc aggctgacaa gcccaacagc aagcgctcac ggcggcagcg caacaacgag 420
aaccgtgaga acgcgtccag caaccacgac c 451

<210> 147
<211> 400
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 147
gaattcggca cgagctcgga tgtcagcagg cgtcccaacc cagcaggaac tggctcaatt 60
ctcagaagaa agcgatcggc cccgaggcag gaaggccggc tccggtgcag ggcgcgccgc 120
ctgcgggctg cttcgggcca gggtcgaccc gagggccagc gcaagcagcg gcaacaggag 180
cgccaggagg acatgaggct ctgcctgcag tcagcaactt ggaatattca gacttcagac 240
cagcatcaca gattataacc ctccgtaaat catctgcatc ccagctccca tcaaaagcca 300
gcctgaagga cccatggaca cgtgactcca gtgttctcaa caacatctta gatcaagttg 360
gtttgcacaa catttgcatc tacttgggac aaagcaagaa 400

<210> 148
<211> 503
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 148
aaaagaattc ggcacgagcg gcgccgctca tccccctctc ccagcagatt cccactggaa 60
attcgttgta tgaatcttat tacaagcagg tcgatccggc atacacaggg agggtggggg 120
cgagtgaagc tgcgcttttt ctaaagaagt ctggcctctc ggacattatc cttgggaaga 180
tatgggactt ggccgatcca gaaggtaaag ggttcttgga caaacagggt ttctatgttg 240
cactgagact ggtggcctgt gcacagagtg gccatgaagt taccttgagc aatctgaatt 300
tgagcatgcc accgcctaaa tttcacgaca ccagcagccc tctgatggtc acaccgccct 360
ctgcagaggc ccactgggct gtgagggtgg aagaaaaggc caaatttgat gggatttttg 420
aaagcctctt gcccatcaat ggtttgctct ctggagacaa agtcaagcca gtcctcatga 480
actcaaagct gcctcttgat gtc 503

<210> 149
<211> 1061
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 149
gaattcggca cgaggccttt tccagcaacc ccaaggtcca ggtggaggcc atcgaagggg 60
gagccctgca gaagctgctg gtcatcctgg ccacggagca gccgctcact gcaaagaaga 120
aggtcctgtt tgcactgtgc tccctgctgc gccacttccc ctatgcccag cggcagttcc 180
tgaagctcgg ggggctgcag gtcctgagga ccctggtgca ggagaagggc acggaggtgc 240

tcgccgtgcg cgtggtcaca ctgctctacg acctggtcac ggagaagatg ttcgccgagg 300
aggaggctga gctgacccag gagatgtccc cagagaagct gcagcagtat cgccaggtac 360
acctcctgcc aggcctgtgg gaacagggct ggtgcgagat cacggcccac ctcctggcgc 420
tgcccgagca tgatgcccgt gagaaggtgc tgcagacact gggcgtcctc ctgaccacct 480
gccgggaccg ctaccgtcag gacccccagc tcggcaggac actggccagc ctgcaggctg 540
agtaccaggt gctggccagc ctggagctgc aggatggtga ggacgagggc tacttccagg 600
agctgctggg ctctgtcaac agcttgctga aggagctgag atgaggcccc acaccagtac 660
tggactggga tgccgctagt gaggctgagg ggtgccagcg tgggtgggct tctcaggcag 720
gaggacatct tggcagtgct ggcttggcca ttaaatggaa acctgaaggc catcctcttt 780
ctgctgtgtg tctgtgtaga ctgggcacag ccctgtggcc gggggggtcag gtgagtggtt 840
gggtgatggg ctctgctgac gtgcagggct cagcccaggg catccaggaa caggctccag 900
ggcaggaacc tgggcccagg agttgcaagt ctctgcttct taccaagcag cagctctgta 960
ccttgggaag tcgcttaatt gctctgagct tgtttcctca tctgtcagga gtgccattaa 1020
aggagaaaaa tcacgtaaaa aaaaaaaaaa aaaaactcga g 1061

<210> 150
<211> 781
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 150
gaattcggca cgagaaatgg cggcaggggt cgaagcggca gccgaagtgg cggcgacaga 60
acccaaaatg gaggaagaga gcggcgcgcc ctgcgtgccg agcggcaacg gagctccggg 120
cccgaagggt gaagaacgac ctactcagaa tgagaagagg aaggagaaaa acataaaaag 180
aggaggcaat cgctttgagc catattccaa cccaactaaa agatacagag ccttcattac 240
aaatatacct tttgatgtga aatggcagtc acttaaagac ctggttaaag aaaaagttgg 300
tgaggtaaca tacgtggagc tcttaatgga cgctgaagga aagtcaaggg gatgtgctgt 360
tgttgaattc aagatggagg agagcatgaa aaaagctgct gaagttctaa acaagcatag 420
tctgagtgga aggccactga aagtcaagga agatcctgat ggtgaacatg caaggagagc 480
aatgcaaaag gctggaagac ttggaagcac agtatttgta gcaaatctgg attataaagt 540
tggctggaag aaactgaagg aagtatttag tatggctggt gtggtggtcc gagcagacat 600
tctggaagat aaagatggga aaagtcgtgg aataggcatt gtgacttttg aacagtccat 660
tgaagctgtg caagcaatat ctatgtttaa tggccagttg ctgtttgata gaccgatgca 720
cgtcaagatg gatgagaggg ctttaccaaa gggagacttt tttcctcctg aacgccacag 780
c 781

<210> 151
<211> 3275
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 151
cttaagtgga tcctgcatca ggagggagca gacaccggag aaagaaaaac aagttgtgct 60
gtttgaggaa gcaagttgga cctgcactcc agcctgtgga gatgaaccta ggactgtgat 120
tctgctatcc agtatgttgg ctgaccacag gctcaaactg gaggattata aggatcgcct 180
gaaaagtgga gagcatctta atccagacca gttggaagct gtagagaaat atgaagaagt 240
gctacataat ttggaatttg ccaaggagct tcaaaaaacc ttttctgggt tgagcctaga 300
tctactaaaa gcgcaaaaga aggcccagag aagggagcac atgctaaaac ttgaggctga 360
gaagaaaaag cttcgaacta tacttcaagt tcagtatgta ttgcagaact tgacacagga 420
gcacgtacaa aaagacttca aaggggggtt gaatggtgca gtgtatttgc cttcaaaaga 480
acttgactac ctcattaagt tttcaaaact gacctgccct gaaagaaatg aaagtctgag 540
acaaacactt gaaggatcta ctgtctaaat tgctgaactc aggctatttt gaaagtatcc 600
cagttcccaa aaatgccaag gaaaaggaag taccactgga ggaagaaatg ctaatacaat 660
cagagaaaaa aacacaatta tcgaagactg aatctgtcaa agagtcagag tctctaatgg 720
aatttgccca gccagagata caaccacaag agtttcttaa cagacgctat atgacagaag 780
tagattattc aaacaaacaa ggcgaagagc aaccttggga agcagattat gctagaaaac 840

caaatctccc aaaacgttgg gatatgctta ctgaaccaga tggtcaagag aagaaacagg 900
agtcctttaa gtcctgggag gcttctggta agcaccagga ggtatccaag cctgcagttt 960
ccttagaaca gaggaaacaa gacacctcaa aactcaggtc tactctgccg gaagagcaga 1020
agaagcagga gatctccaaa tccaagccat ctcctagcca gtggaagcaa gatacaccta 1080
aatccaaagc agggtatgtt caagaggaac aaaagaaaca ggagacacca aagctgtggc 1140
cagttcagct gcagaaagaa caagatccaa agaagcaaac tccaaagtct tggacacctt 1200
ccatgcagag cgaacagaac accaccaagt catggaccac tcccatgtgt gaagaacagg 1260
attcaaaaca gccagagact ccaaaatcct gggaaaacaa tgttgagagt caaaaacact 1320
ctttaacatc acagtcacag atttctccaa agtcctgggg agtagctaca gcaagcctca 1380
taccaaatga ccagctgctg cccaggaagt tgaacacaga acccaaagat gtgcctaagc 1440
ctgtgcatca gcctgtaggt tcttcctcta cccttccgaa ggatccagta ttgaggaaag 1500
aaaaactgca ggatctgatg actcagattc aaggaacttg taactttatg caagagtctg 1560
ttcttgactt tgacaaacct tcaagtgcaa ttccaacgtc acaaccgcct tcagctactc 1620
caggtagccc cgtagcatct aaagaacaaa atctgtccag tcaaagtgat tttcttcaag 1680
agccgttaca ggtatttaac gttaatgcac ctctgcctcc acgaaaagaa caagaaataa 1740
aagaatcccc ttattcacct ggctacaatc aaagttttac cacagcaagt acacaaacac 1800
caccccagtg ccaactgcca tctatacatg tagaacaaac tgtccattct caagagactg 1860
cagcaaatta tcatcctgat ggaactattc aagtaagcaa tggtagcctt gccttttacc 1920
cagcacagac gaatgtgttt cccagaccta ctcagccatt tgtcaatagc cggggatctg 1980
ttagaggatg tactcgtggt gggagattaa taaccaattc ctatcggtcc cctggtggtt 2040
ataaaggttt tgatacttat agaggactcc cttcaatttc caatggaaat tatagccagc 2100
tgcagttcca agctagagag tattctggag caccttattc ccaaagggat aatttccagc 2160
agtgttataa gcgaggaggg acatctggtg gtccacgagc aaattcgaga gcagggtgga 2220
gtgattcttc tcaggtgagc agcccagaaa gagacaacga aacctttaac agtggtgact 2280
ctggacaagg agactcccgt agcatgaccc ctgtggatgt gccagtgaca aatccagcag 2340
ccaccatact gccagtacac gtctaccctc tgcctcagca gatgcgagtt gccttctcag 2400
cagccagaac ctctaatctg gcccctggaa ctttagacca acctattgtg tttgatcttc 2460
ttctgaacaa cttaggagaa acttttgatc ttcagcttgg tagatttaat tgcccagtga 2520
atggcactta cgttttcatt tttcacatgc taaagctggc agtgaatgtg ccactgtatg 2580
tcaacctcat gaagaatgaa gaggtcttgg tatcagccta tgccaatgat ggtgctccag 2640
accatgaaac tgctagcaat catgcaattc ttcagctctt ccagggagac cagatatggt 2700
tacgtctgca caggggagca atttatggaa gtagctggaa atattctacg ttttcaggct 2760
atcttcttta tcaagattga aagtcagtac agtattgaca ataaaaggat ggtgttctaa 2820
ttagtgggat tgaaggaaaa gtagtctttg ccctcatgac tgattggttt aggaaaatgt 2880
ttttgttcct agagggagga ggtccttact tttttgtttt ccttcctgag gtgaaaaatc 2940
aagctgaatg acaattagca ctaatctggc actttataaa ttgtgatgta gcctcgctag 3000
tcaagctgtg aatgtatatt gtttgcactt aatccttaac tgtattaacg ttcagcttac 3060
taaactgact gcctcaagtc caggcaagtt acaatgcctt gttgtgcctc aataaaaaag 3120
ttacatgcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3180
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaac tcgag 3275

<210> 152
<211> 2179
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 152
gaattcggca ccaggcacta ttaaatgtga ggcagcctcc atctactaca acatttgtgc 60
tgaatcaaat aaatcatctt ccacccttgg gatctacaat tgtaatgact aaaacaccac 120
ctgtaacaac caacaggcaa accatcactt taactaagtt tatccagact actgcaagca 180
cacgcccgtc agtctcagca ccaacagtac gaaatgccat gacctctgca ccttcaaaag 240
accaagttca gcttaaagat ctactgaaaa ataatagtct taatgaactg atgaaactaa 300
agccacctgc taatattgct cagccagtag caacagcagc tactgatgta agcaatggta 360
cagtaaagaa agagtcttct aataaagaag gagctagaat gtggataaac gacatgaaga 420
tgaggagttt ttccccaacc atgaaggttc ctgttgtaaa agaagatgat gaaccagagg 480

aagaagatga agaagaaatg ggtcatgcag aaacctatgc agaatacatg ccaataaaat 540
taaaaattgg cctacgtcat ccagatgctg tagtggaaac cagctcttta tccagtgtta 600
ctcctcctga tgtttggtac aaaacatcca tttctgagga aaccattgat aatggctggt 660
tatcagcatt gcagcttgag gcaattacat atgcagccca gcaacatgaa actttcctac 720
ctaatggaga tcgtgctggc ttcttaatag gtgatggtgc cggtgtagga aaaggaagga 780
cgatagcagg aatcatctat gaaaattatt tgttgagtag aaaacgagca ttgtggttta 840
gtgtttcaaa tgacttaaag tatgatgctg aaagagattt aagggatatt ggagcaaaaa 900
acattttggt tcattcgtta aataagttta aatacggaaa aatttcttcc aaacataatg 960
ggagtgtgaa aaagggtgtt atttttgcta cttactcttc acttattggt gaaagccagt 1020
ctggcggcaa gtataaaact aggttaaaac aacttctgca ttggtgcggt gatgacttcg 1080
atggagtgat agtgtttgat gagtgtcata aagccaaaaa cttatgtcct gttggttctt 1140
caaagccaac caagacaggc ttagcagttt tagagcttca gaacaaattg ccaaaagcca 1200
gagttgttta tgctagtgca actggtgctt ctgaaccacg caacatggcc tatatgaacc 1260
gtcttggcat atggggtgag ggtactccat ttagagaatt cagtgatttt attcaagcag 1320
tagaacggag aggagttggt gccatggaaa tagttgctat ggatatgaag cttagaggaa 1380
tgtacattgc tcgacaactg agctttactg gagtgacctt caaaattgag gaagttcttc 1440
tttctcagag ctacgttaaa atgtataaca aagctgtcaa gctgtgggtc attgccagag 1500
agcggtttca gcaagctgca gatctgattg atgctgagca acgaatgaag aagtccatgt 1560
ggggtcagtt ctggtctgct caccagaggt tcttcaaata cttatgcata gcatccaaag 1620
ttaaaagggt tgtgcaacta gctcgagagg aaatcaagaa tggaaaatgt gttgtaattg 1680
gtctgcagtc tacaggagaa gctagaacat tagaagcttt ggaagagggc gggggagaat 1740
tgaatgattt tgtttcaact gccaaaggtg tgttgcagtc actcattgaa aaacattttc 1800
ctgctccaga caggaaaaaa ctttatagtt tactaggaat cgatttgaca gctccaagta 1860
acaacagttc gccaagagat agtccttgta aagaaaataa aataaagaag cggaaaggtg 1920
aagaaataac tcgagaagcc aaaaaagcac gaaaagtagg tggccttact ggtagcagtt 1980
ctgacgacag tggaagtgaa tctgatgcct ctgataatga agaaagtgac tatgagagct 2040
ctaaaaacat gagttctgga gatgatgacg atttcaaccc atttttagat gagtctaatg 2100
aggatgatga aaatgatccc tggttaatta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160
aaaaaaaaaa aaactcgag 2179

<210> 153
<211> 2109
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 153
cagagagccc caggcatcga ggagaaggcg gcggagaatg gggccctggg gtcccccgag 60
agagaagaga aagtgctgga gaatggggag ctgacacccc caaggaggga ggagaaagcg 120
ctggagaatg gggagctgag gtccccagag gccggggaga aggtgctggt gaatgggggc 180
ctgacacccc caaagagcga ggacaaggtg tcagagaatg ggggcctgag attccccagg 240
aacacggaga ggccaccaga gactgggcct tggagagccc cagggccctg ggagaagacg 300
cccgagagtt ggggtccagc ccccacgatc ggggagccag ccccagagac ctctctggag 360
agagcccctg cacccagcgc agtggtctcc tcccggaacg gcggggagac agcccctggc 420
ccccttggcc cagcccccaa gaacgggacg ctggaacccg ggaccgagag gagagccccc 480
gagactgggg gggcgccgag agccccaggg gctgggaggc tggacctcgg gagtgggggc 540
cgagccccag tgggcacggg gacggccccc ggcggcggcc ccggaagcgg cgtggacgca 600
aaggccggat gggtagacaa cacgaggccg cagccaccgc cgccaccgct gccaccgcca 660
ccggaggcac agccgaggag gctggagcca gcgcccccga gagccaggcc ggaggtggcc 720
cccgagggag agcccggggc cccagacagc agggccggcg gagacacggc actcagcgga 780
gacggggacc cccccaagcc cgagaggaag ggccccgaga tgccacgact attcttggac 840
ttgggacccc ctcaggggaa cagcgagcag atcaaagcca ggctctcccg gctctcgctg 900
gcgctgccgc cgctcacgct cacgccattc ccggggccgg gcccgcggcg gccccccgtgg 960
gagggcgcgg acgccggggc ggctggcggg gaggccggcg gggcgggagc gccggggccg 1020
gcggaggagg acggggagga cgaggacgag gacgaggagg aggacgagga ggcggcggcg 1080
ccgggcgcgg cggcggggcc gcggggcccc gggagggcgc gagcagcccc ggtgcccgtc 1140
gtggtgagca gcgccgacgc ggacgcggcc cgcccgctgc gggggctgct caagtctccg 1200

cgcggggccg acgagccaga ggacagcgag ctggagagga agcgcaagat ggtctccttc 1260
cacggggacg tgaccgtcta cctcttcgac caggagacgc caaccaacga gctgagcgtc 1320
caggcccccc ccgaggggga cacggacccg tcaacgcctc cagcgccccc gacacctccc 1380
caccccgcca cccccggaga tgggtttccc agcaacgaca gcggctttgg aggcagtttc 1440
gagtgggcgg aggatttccc cctcctcccc cctccaggcc ccccgctgtg cttctcccgc 1500
ttctccgtct cgcctgcgct ggagaccccg gggccacccg cccgggcccc cgacgcccgg 1560
cccgcaggcc ccgtggagaa ttgattcccc gaagacccga ccccgctgca ccctcagaag 1620
aggggttgag aatggaatcc tctgtggatg acggcgccac tgccaccacc gcagacgccg 1680
cctctgggga ggcccccgag gctgggccct ccccctccca ctcccctacc atgtgccaaa 1740
cgggaggccc cgggcccccg ccccccccagc cccccagatg gctcccctga ccccccctgac 1800
cccctcggag ccaaatgagg caggaatccc cccgcccctc catagagagc cgcctttctc 1860
ggaactgaac tgaactcttt tgggcctgga gcccctcgac acagcggagg tccctcctca 1920
cccactcctg gcccaagaca ggggccgcag gcttcgggga cccggacccc ccatttcgcg 1980
tctccccttt ccctccccag cccggcccct ggaggggcct ctggttcaaa ccttcgcgtg 2040
gcattttcac attatttaaa aaagacaaaa acaacttttt ggaggaaaaa aaaaaaaaaa 2100
aaactcgag 2109

<210> 154
<211> 1411
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 154
gaattcggca ccaggggaga tgaggaagtt cgatgttcct agcatggagt ctacccttaa 60
ccagccagcc atgctagaga cgttatactc agatccacat taccgagccc atttccccaa 120
cccaagacct gatacaaata aggatgtata caaagtattg ccagaatcca agaaggcacc 180
gggcagtggt gcagtatttg agaggaacgg accacatgct agcagtagtg gggtgctccc 240
tttgggactc cagcctgcgc ctggactttc caagtcacta tcctctcagg tgtggcaacc 300
aagtcctgac ccttggcatc ctggagaaca atcctgtgaa ctcagtactt gtcgacagca 360
gttggaattg atccgtttac agatggagca aatgcagctt cagaacggag ccatgtgtca 420
ccatcctgct gctttcgctc cattactgcc caccctagag ccagcacagt ggctcagcat 480
cctgaacagt aacgagcatc tcctgaagga gaaggagctc ctcattgaca agcaaaggaa 540
gcatatctct cagctggagc agaaagtgcg agagagtgaa ctgcaagtcc acagtgccct 600
tttgggccgc cctgccccct ttggggatgt ctgcttattg aggctacagg agttgcagcg 660
agagaacact ttcttacggg cacagtttgc acagaagaca gaagccctga gcaaggagaa 720
gatggagctt gaaaagaaac tctctgcatc tgaagttgaa attcagctca ttagggagtc 780
tctaaaagtg acactacaga agcattcgga ggaggggaag aaacaggagg aaagggtcaa 840
aggtcgtgat aaacatatca ataatttgaa aaagaaatgt cagaaggaat cagagcagaa 900
ccgggagaag cagcagcgta ttgaaacctt ggagcgctat ctagctgacc tgcccaccct 960
agaagaccat cagaaacaga cggagcagct taaggacgct gaattaaaga acacagaact 1020
gcaagagaga gtggctgagc tggagacttt gctggaggac acccaggcaa cctgcagaga 1080
gaaggaggtt cagctggaaa gtctgagaca aagagaagca gacctctcct ctgctagaca 1140
taggtaatgc cctgtgtact tgggggaagg agggagttcg gttctggtgc tctgttaact 1200
cttgtgtgtt caacagtgtt catttcaagt tcctttcttc taagagcttt gtgttctttg 1260
aattgaaagt cacttatggc cgggtgtggt ggcgcacacc tttaatccca gcacttggga 1320
gtcagaggca ggctaatttc tgagtttcag gacagccagg gctatacaga gaaaccctgt 1380
ctcaaacaaa aaaaaaaaaa aaaaactcga g 1411

<210> 155
<211> 678
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 155
ctggagtgaa gggagctagt ggtaaaggga gctggtggag gggtggcggc aggggtaagg 60
ggcaggggac accctctaga cggagagcgg gctccgaggt cctggctggc cctcggtgcg 120

cccgcccctg tgttggtccc acaatccctg gcaatgagag gccagggttt attggacaga 180
gtcagttgtg gggttcagag ggtcagcaat caatcaatcc tccgaatcca gagatttaga 240
cccagtcgtc cgtattagga ctggaggggg gtcaataggt tcagtgtttg agatgccaag 300
ggaacctgtc ttttgatttg gggttcaaca tacagagttc aggtacctgc aggaatttgc 360
ccccctaggc acaggggtg gtctttacca ttttcgagac cagatcctgg ctgggagccc 420
cgaggcattc ttcgtgctca atgctgatgt ctgctccgac ttccccttga gtgctatgtt 480
ggaagcccac cgacgccagc gtcacccttt cttactcctt ggcactacgg ctaacaggac 540
gcaatccctc aactacggct gcatcgttga gaatccacag acacacgagg tattgcacta 600
tgtggagaaa cccagcacat ttatcagtga catcatcaac tgcggcacct acctcttttc 660
tcctgaagcc ttgaagcc 678

<210> 156
<211> 2668
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 156
gggaaggcgg ctgcgctgct gggcgggggc gggagctgga gccggagctg gagccggggc 60
cggggcccgg gtcagcgctt gagccgggag aagagtttga gatcgtggac cgaagccagc 120
tgcccggccc aggcgacctg cggagcgcaa cgaggccgcg ggcggccgag ggctggtcgg 180
cgcccatcct gaccctggca cgcagggcca ccgggaacct gtcggcgagc tgcgggagcg 240
cgctgcgcgc ggccgcgggg ctgggcggcg gggacagcgg ggacggcacg gcgcgcgcag 300
cttctaagtg ccagatgatg gaggagcgtg ccaacctgat gcacatgatg aaactcagca 360
tcaaggtgtt gctccagtcg gctctgagcc tgggccgcag cctggatgcg gaccatgccc 420
ccttgcagca gttctttgta gtgatggagc actgcctcaa acatgggctg aaagttaaga 480
agagttttat tggccaaaat aaatcattct ttggtccttt ggagctggtg gagaaacttt 540
gtccagaagc atcagatata gcgactagtg tcagaaatct tccagaatta aagacagctg 600
tgggaagagg ccgagcgtgg ctttatcttg cactcatgca aaagaaactg gcagattatc 660
tgaaagtgct tatagacaat aaacatctct taagcgagtt ctatgagcct gaggctttaa 720
tgatggagga agaagggatg gtgattgttg gtctgctggt gggactcaat gttctcgatg 780
ccaatctctg cttgaaagga gaagacttgg attctcaggt tggagtaata gatttttccc 840
tctaccttaa ggatgtgcag gatcttgatg gtggcaagga gcatgaaaga attactgatg 900
tccttgatca aaaaaattat gtggaagaac ttaaccggca cttgagctgc acagttgggg 960
atcttcaaac caagatagat ggcttggaaa agactaactc aaagcttcaa gaagagcttt 1020
cagctgcaac agaccgaatt tgctcacttc aagaagaaca gcagcagtta agagaacaaa 1080
atgaattaat tcgagaaaga agtgaaaaga gtgtagagat aacaaaacag gataccaaag 1140
ttgagctgga gacttacaag caaactcggc aaggtctgga tgaaatgtac agtgatgtgt 1200
ggaagcagct aaaagaggag aagaaagtcc ggttggaact ggaaaaagaa ctggagttac 1260
aaattggaat gaaaaccgaa atggaaattg caatgaagtt actggaaaag gacacccacg 1320
agaagcagga cacactagtt gccctccgcc agcagctgga agaagtcaaa gcgattaatt 1380
tacagatgtt tcacaaagct cagaatgcag agagcagttt gcagcagaag aatgaagcca 1440
tcacatcctt tgaaggaaaa accaaccaag ttatgtccag catgaaacaa atggaagaaa 1500
ggttgcagca ctcggagcgg gcgaggcagg gggctgagga gcggagccac aagctgcagc 1560
aggagctggg cgggaggatc ggcgccctgc agctgcagct ctcccagctg cacgagcaat 1620
gctcaagcct ggagaaagaa ttgaaatcag aaaaagagca aagacaggct cttcagcgcg 1680
aattacagca cgagaaagac acttcctctc tactcaggat ggagctgcaa caagtggaag 1740
gactgaaaaa ggagttgcgg gagcttcagg acgagaaggc agagctgcag aagatctgcg 1800
aggagcagga acaagccctc caggaaatgg gcctgcacct cagccagtcc aagctgaaga 1860
tggaagatat aaaagaagtg aaccaggcac tgaagggcca cgcctggctg aaagatgacg 1920
aagcgacaca ctgtaggcag tgtgagaagg agttctccat ttcccggaga aagcaccact 1980
gccggaactg tggccacatc ttctgcaaca cctgctccag caacgagctg gccctgccct 2040
cctaccccaa gccggtgcga gtgtgcgaca gctgccacac cctgctcctg cagcgctgct 2100
cctccacggc ctcctgaacg tccgtcctca ggagcacagc ctcacggaca gtgccaaacc 2160
ctgtgggtct ccaggggctt gggaaatgtg ttctttccca agagtatcaa aggaaagaat 2220
caaatttctt gcccggtcac tggcactcca gaagacagcg tgccggaacc ggcagctctc 2280
acctttctgt gacttgttcg gaattaactc ctctggatgg aaacttccat cttacttggt 2340

tacatcacgg ctctggttca gatacaactt catgattttg ctactatcat ttttcacttt 2400
tcaaagaatt taacctattt tacagcagtt cagttctgct agtgagtagt tttcctctcc 2460
taccttcctt ctaaaaacct gattcatgca cagcgtttga cacacatgga gtctgccagt 2520
gtgccttctc tgcttcagac aagagatctg ccatttcatg cccttgtgac tacctatcat 2580
tggccctgca ataaaatcat ttatttttca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aactcgag 2668

<210> 157
<211> 2313
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 157
gaattcggca ccaggccggg cgggcgcctc agccatggcc ctgcgcaagg aactgctcaa 60
gtccatctgg tacgccttta ccgcgctgga cgtggagaag agtggcaaag tctccaagtc 120
ccagctcaag gtgctgtccc acaacctgta cacggtcctg cacatccccc atgaccccgt 180
ggccctggag gaacacttcc gagatgatga tgacggccct gtgtccagcc agggatacat 240
gccctacctc aacaagtaca tcctggacaa ggtggaggag ggggcttttg ttaaagagca 300
ctttgatgag ctgtgctgga cgctgacggc caagaagaac tatcgggcag atagcaacgg 360
gaacagtatg ctctccaatc aggatgcctt ccgcctctgg tgcctcttca acttcctgtc 420
tgaggacaag taccctctga tcatggttcc tgatgaggtg gaatacctgc tgaaaaaggt 480
actcagcagc atgagcttgg aggtgagctt gggtgagctg gaggagcttc tggcccagga 540
ggcccaggtg gcccagacca ccgggggggct cagcgtctgg cagttcctgg agctcttcaa 600
ttcgggccgc tgcctgcggg gcgtgggccg ggacaccctc agcatggcca tccacgaggt 660
ctaccaggag ctcatccaag atgtcctgaa gcagggctac ctgtggaagc gagggcacct 720
gagaaggaac tgggccgaac gctggttcca gctgcagccc agctgcctct gctactttgg 780
gagtgaagag tgcaaagaga aaaggggcat tatcccgctg gatgcacact gctgcgtgga 840
ggtgctgcca gaccgcgacg gaaagcgctg catgttctgt gtgaagacag ccacccgcac 900
gtatgagatg agcgcctcag acacgcgcca gcgccaggag tggacagctg ccatccagat 960
ggcgatccgg ctgcaggccg aggggaagac gtccctacac aaggacctga agcagaaacg 1020
gcgcgagcag cgggagcagc gggagcggcg ccgggcggcc aaggaagagg agctgctgcg 1080
gctgcagcag ctgcaggagg agaaggagcg gaagctgcag gagctggagc tgctgcagga 1140
ggcgcagcgg caggccgagc ggctgctgca ggaggaggag gaacggcgcc gcagccagca 1200
ccgcgagctg cagcaggcgc tcgagggcca actgcgcgag gcggagcagg cccgggcctc 1260
catgcaggct gagatggagc tgaaggagga ggaggctgcc cggcagcggc agcgcatcaa 1320
ggagctggag gagatgcagc agcggttgca ggaggccctg caactagagg tgaaagctcg 1380
gcgagatgaa gaatctgtgc gaatcgctca gaccagactg ctggaagagg aggaagagaa 1440
gctgaagcag ttgatgcagc tgaaggagga gcaggagcgc tacatcgaac gggcgcagca 1500
ggagaaggaa gagctgcagc aggagatggc acagcagagc cgctccctgc agcaggccca 1560
gcagcagctg gaggaggtgc ggcagaaccg gcagagggct gacgaggatg tggaggctgc 1620
ccagagaaaa ctgcgccagg ccagcaccaa cgtgaaacac tggaatgtcc agatgaaccg 1680
gctgatgcat ccaattgagc ctggagataa gcgtccggtc acaagcagct ccttctcagg 1740
cttccagccc cctctgcttg cccaccgtga ctcctcccta aagcgcctga cccgctgggg 1800
atcccagggc aacaggaccc cctcgcccaa cagcaatgag cagcagaagt ccctcaatgg 1860
tggggatgag gctcctgccc cggcttccac ccctcaggaa gataaactgg atccagcacc 1920
agaaaattag cctctcttag ccccttgttc ttcccaatgt catatccacc aggacctggc 1980
cacagctggc ctgtgggtga tcccagctct tactaggaga gggagctgag gtcctggtgc 2040
caggggccca ggccctccaa ccataaacag tccaggatgg aacctggttc acccttcata 2100
ccagctccaa gccccagacc atgggagctg tctgggatgt tgatccttga gaacttggcc 2160
ctgtgcttta gacccaagga cccgattcct gggctaggaa agagagaaca agcaagccgg 2220
ggctacctgc ccccaggtgg ccaccaagtt gtggaagcac atttctaaat aaaaactgct 2280
cttagaatga aaaaaaaaaa aaaaaaactc gag 2313

<210> 158
<211> 2114
<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 158

gaattcggca cgaggaagaa ctcgcctctg ttgagtgtaa gtagccaaac aataaccaag 60
gagaataaca gaaatgtcca tttggagcac tcagagcaga atcctggttc atcagcaggt 120
gacacctcag cagcgcacca ggtggtttta ggagaaaact tgatagccac agccctttgt 180
ctttctggca gtgggtctca gtctgatttg aaggatgtgg ccagcacagc aggagaggag 240
ggggacacaa gccttcggga gagcctccat ccagtcactc ggtctcttaa ggcagggtgc 300
catactaagc agcttgcctc caggaattgc tctgaagaga aatccccaca aacctccatc 360
ctaaaggaag gtaacaggga cacaagcttg gatttccgac ctgtagtgtc tccagcaaat 420
ggggttgaag gagtccgagt ggatcaggat gatgatcaag atagctcttc cctgaagctt 480
tctcagaaca ttgctgtaca gactgacttt aagacagctg attcagaggt aaacacagat 540
caagatattg aaaagaattt ggataaaatg atgacagaga gaaccctgtt gaaagagcgt 600
taccaggagg tcctggacaa acagaggcaa gtggagaatc agctccaagt gcaattaaag 660
cagcttcagc aaaggagaga agaggaaatg aagaatcacc aggagatatt aaaggctatt 720
caggatgtga caataaagcg ggaagaaaca aagaagaaga tagagaaaga gaagaaggag 780
tttttgcaga aggagcagga tctgaaagct gaaattgaga agctttgtga gaagggcaga 840
agagaggtgt gggaaatgga actggataga ctcaagaatc aggatggcga aataaatagg 900
aacattatgg aagagactga acgggcctgg aaggcagaga tcttatcact agagagccgg 960
aaagagttac tggtactgaa actagaagaa gcagaaaaag aggcagaatt gcaccttact 1020
tacctcaagt caactccccc aacactggag acagttcgtt ccaaacagga gtgggagacg 1080
agactgaatg gagttcggat aatgaaaaag aatgttcgtg accaatttaa tagtcatatc 1140
cagttagtga ggaacggagc caagctgagc agccttcctc aaatccctac tcccacttta 1200
cctccacccc catcagagac agacttcatg cttcaggtgt ttcaacccag tccctctctg 1260
gctcctcgga tgcccttctc cattgggcag gtcacaatgc ccatggttat gcccagtgca 1320
gatccccgct ccttgtcttt cccaatcctg aaccctgccc tttcccagcc cagccagcct 1380
tcctcacccc ttcctggctc ccatggcaga aatagccctg gcttgggttc ccttgtcagc 1440
cctggtgccg aattcggcac gaggtaccac tggtctgtgt gctagaggag ggtgttgcca 1500
tagaaccagt ggccacagtt gtggtggtgg tggtcagcac tgtgggggtg tgggtggtcc 1560
ccgggacgga ggaggggtc accgtgaagc cactggttgt gggtgtggtg gttgtgctga 1620
tccacactgg aggcgtgcgt gccgtccctg ggctgaagga gggggtgact gtgaagcccg 1680
tggttgtggt agtcggcact ttggtagtgt gagctgttcc tggggtggaa gaggggtgg 1740
ccacagagcc ggtggccctg gttgtggtgg ccgtggtggt aagcactgtg gaggtgtggg 1800
cagtctctgg agtggaggag ggtgtggctg tggacatggt ggccgtgggt gtggtggtct 1860
gtgataggcg ggtccaggtg gtgcccaggg aggaggaggg gatggctgta aagctggtag 1920
ctgtgggtgt ggtggctgtg cttctcagtg ctggaagggc ggttgcagtc cctggactgg 1980
agaagggagt ggctttggag ctggtgactg tgggtgtcgt ggccgtggtg ctcacatgtg 2040
gggtgccagc agttgcctgg gtggaggagg cggtggccgt ggatccggtg ggcaccgtca 2100
cgggagtact tcta 2114

<210> 159
<211> 278
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 159

gaattcggca caggtaactt tgcctggggt atttaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag 60
tcaaatatct gagtactaat ttcctgaaaa gtatgttccg atagatgaac agatcattaa 120
tgcagaatga gaatcactcc taaaataggt aatggtaaaa attaaattga caattacctc 180
tctctatgca gaaggaaata tcacctatat gacatcatca tcatctattg atacttgctg 240
gcagtgctaa taatggtttt aatgccaatt tgtaagaa 278

<210> 160
<211> 848
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 160
gaattcggca cgagccccag aggagctcgg cctgcgctgc gccacgatgt ccggggagtc 60
agccaggagc ttggggaagg gaagcgcgcc cccggggccg gtcccggagg gctcgatccg 120
catctacagc atgaggttct gcccgtttgc tgagaggacg cgtctagtcc tgaaggccaa 180
gggaatcagg catgaagtca tcaatatcaa cctgaaaaat aagcctgagt ggttctttaa 240
gaaaaatccc tttggtctgg tgccagttct ggaaaacagt cagggtcagc tgatctacga 300
gtctgccatc acctgtgagt acctggatga agcataccca gggaagaagc tgttgccgga 360
tgacccctat gagaaagctt gccagaagat gatcttagag ttgttttcta aggtgccatc 420
cttggtagga agctttatta gaagccaaaa taaagaagac tatgctggcc taaaagaaga 480
atttcgtaaa gaatttacca agctagagga ggttctgact aataagaaga cgaccttctt 540
tggtggcaat tctatctcta tgattgatta cctcatctgg ccctggtttg aacggctgga 600
agcaatgaag ttaaatgagt gtgtagacca cactccaaaa ctgaaactgt ggatggcagc 660
catgaaggaa gatcccacag tctcagccct gcttactagt gagaaagact ggcaaggttt 720
cctagagctc tacttacaga acagccctga ggcctgtgac tatgggctct gaaggggca 780
ggagtcagca ataaagctat gtctgatatt ttccttcact aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 840
aactcgag 848

<210> 161
<211> 432
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 161
gaattcggca cgagggcaga ccaagatcct ggaggaggac ctggaacaga tcaagctgtc 60
cttgagagag cgaggccggg agctgaccac tcagaggcag ctgatgcagg aacgggcaga 120
ggaagggaag ggcccaagta aagcacagcg cgggagccta gagcacatga agctgatcct 180
gcgtgataag gagaaggagg tggaatgtca gcaggagcat atccatgaac tccaggagct 240
caaagaccag ctggagcagc agctccaggg cctgcacagg aaggtaggtg agaccagcct 300
cctcctgtcc cagcgagagc aggaaatagt ggtcctgcag cagcaactgc aggaagccag 360
ggaacaaggg gagctgaagg agcagtcact tcagagtcaa ctggatgagg cccagagagc 420
cctagcccag ag 432

<210> 162
<211> 433
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 162
gattcggcac gagccggagc tgggttgctc ctgctcccgt ctccaagtcc tggtacctcc 60
ttcaagctgg gagagggctc tagtccctgg ttctgaacac tctggggttc tcgggtgcag 120
gccgccatga gcaaacggaa ggcgccgcag gagactctca acgggggaat caccgacatg 180
ctcacagaac tcgcaaactt tgagaagaac gtgagccaag ctatccacaa gtacaatgct 240
tacagaaaag cagcatctgt tatagcaaaa tacccacaca aaataaagag tggagctgaa 300
gctaagaaat tgcctggagt aggaacaaaa attgctgaaa agattgatga gtttttagca 360
actggaaaat tacgtaaact ggaaaagatt cggcaggatg atacgagttc atccatcaat 420
ttcctgactc gag 433

<210> 163
<211> 432
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 163
gaattcggca ccagatgagg ccaacgaggt gacggacagc gcgtacatgg gctccgagag 60
cacctacagt gagtgtgaga ccttcacgga cgaggacacc agcaccctgg tgcaccctga 120

gctgcaacct gaaggggacg cagacagtgc cggcggctcg gccgtgccct ctgagtgcct 180
ggacgccatg gaggagcccg accatggtgc cctgctgctg ctcccaggca ggcctcaccc 240
ccatggccag tctgtcatca cggtgatcgg gggcgaggag cactttgagg actacggtga 300
aggcagtgag gcggagctgt ccccagagac cctatgcaac gggcagctgg gctgcagtga 360
ccccgctttc ctcacgccca gtccgacaaa gcggctctcc agcaagaagg tggcaaggta 420
cctgcaccag tc 432

<210> 164
<211> 395
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 164
gacacttgaa tcatgggtga cgttaaaaat tttctgtatg cctggtgtgg caaaaggaag 60
atgaccccat cctatgaaat tagagcagtg gggaacaaaa acaggcagaa attcatgtgt 120
gaggttcagg tggaaggtta taattacact ggcatgggaa attccaccaa taaaaaagat 180
gcacaaagca atgctgccag agactttgtt aactatttgg ttcgaataaa tgaaataaag 240
agtgaagaag ttccagcttt tggggtagca tctccgcccc cacttactga tactcctgac 300
actacagcaa atgctgaagg catcttgttg acatcgaata tgactttgat aataaatacc 360
ggttcctgaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaac tcgag 395

<210> 165
<211> 503
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 165
gaattcggca ccaggaacgc tcggtgagag gcggaggagc ggtaactacc ccggttgcgc 60
acagctcggc gctccttccc gctccctcac acaccggcct cagcccgcac cggcagtaga 120
agatggtgaa agaaacaact tactacgatg ttttgggggt caaacccaat gctactcagg 180
aagaattgaa aaaggcttat aggaaactgg ccttgaagta ccatcctgat aagaacccaa 240
atgaaggaga gaagtttaaa cagatttctc aagcttacga agttctctct gatgcaaaga 300
aaagggaatt atatgacaaa ggaggagaac aggcaattaa agagggtgga gcaggtggcg 360
gttttggctc ccccatggac atctttgata tgtttttttgg aggaggagga aggatgcaga 420
gagaaaggag aggtaaaaat gttgtacatc agctctcagt aaccctagaa gacttatata 480
atggtgcaac aagaaaactg gct 503

<210> 166
<211> 893
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 166
gaattcggca cgagaggaac ttctcttgac gagaagagag accaaggagg ccaagcaggg 60
gctgggccag aggtgccaac atggggaaac tgaggctcgg ctcggaaggg tgagagtgag 120
actacatctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaagaaaga aaagaaaaga aaaaagaaag 180
aacggaagta gttgtaggta gtggtatggt ggtatgagtc tgttttctgt tacttataac 240
aacaacaaca acaaaaaacg ctgaaactgg gtaatttata aagaaaagga aaaaaagcag 300
aaaaaaatca ggaagaagag aaaggaaaag aagacaaata aatgaaattt atgtattaca 360
gttctgaagg ctgagacatc ccaggtcaag ggtccacact tggcgagggc tttcttgctg 420
gtggagactc tttgtggagt cctgggacag tgcagaagga tcacgcctcc ctaccgctcc 480
aagcccagcc ctcagccatg gcatgccccc tggatcaggc cattggcctc ctcgtggcca 540
tcttccacaa gtactccggc agggagggtg acaagcacac cctgagcaag aaggagctga 600
aggagctgat ccagaaggag ctcaccattg gctcgaagct gcaggatgct gaaattgcaa 660
ggctgatgga agacttggac cggaacaagg accaggaggt gaacttccag gagtatgtca 720
ccttcctggg ggccttggct ttgatctaca atgaagccct caagggctga aaataaatag 780

ggaagatgga gacaccctct gggggtcctc tctgagtcaa atccagtggt gggtaattgt 840
acaataaatt ttttttggtc aaatttaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaactc gag 893

<210> 167
<211> 549
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 167
gaattcggca cgagcccaga tcccgaggtc cgacagcgcc cggcccagat ccccacgcct 60
gccaggagca agccgagagc cagccggccg gcgcactccg actccgagca gtctctgtcc 120
ttcgacccga gccccgcgcc ctttccggga cccctgcccc gcgggcagcg ctgccaacct 180
gccggccatg gagaccccgt cccagcggcg cgccacccgc agcggggcgc aggccagctc 240
cactccgctg tcgcccaccc gcatcacccg gctgcaggag aaggaggacc tgcaggagct 300
caatgatcgc ttggcggtct acatcgaccg tgtgcgctcg ctggaaacgg agaacgcagg 360
gctgcgcctt cgcatcaccg agtctgaaga ggtggtcagc cgcgaggtgt ccggcatcaa 420
ggccgcctac gaggccgagc tcggggatgc ccgcaagacc cttgactcag tagccaagga 480
gcgcgcccgc ctgcagctgg agctgagcaa agtgcgtgaa gagtttaagg agctgaaagc 540
gcgcaatac 549

<210> 168
<211> 547
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 168
gaattcggca cgagatggcg gcaggggtcg aagcggcggc ggaggtggcg gcgacggaga 60
tcaaaatgga ggaagagagc ggcgcgcccg gcgtgccgag cggcaacggg gctccgggcc 120
ctaagggtga aggagaacga cctgctcaga atgagaagag gaaggagaaa aacataaaaa 180
gaggaggcaa tcgctttgag ccatatgcca atccaactaa aagatacaga gccttcatta 240
caaacatacc ttttgatgtg aaatggcagt cacttaaaga cctggttaaa gaaaaagttg 300
gtgaggtaac atacgtggag ctcttaatgg acgctgaagg aaagtcaagg ggatgtgctg 360
ttgttgaatt caagatggaa gagagcatga aaaaagctgc ggaagtccta aacaagcata 420
gtctgagcgg aagaccactg aaagtcaaag aagatcctga tggtgaacat gccaggagag 480
caatgcaaaa ggctggaaga cttggaagca cagtatttgt agcaaatctg gattataaag 540
ttggctg 547

<210> 169
<211> 547
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 169
gaattcggca ccaggagtcc gactgtgctc gctgctcagc gccgcacccg gaagatgagg 60
ctcgccgtgg gagccctgct ggtctgcgcc gtcctggggc tgtgtctggc tgtccctgat 120
aaaactgtga gatggtgtgc agtgtcggag catgaggcca ctaagtgcca gagtttccgc 180
gaccatatga aaagcgtcat tccatccgat ggtcccagtg ttgcttgtgt gaagaaagcc 240
tcctaccttg attgcatcag ggccattgcg gcaaacgaag cggatgctgt gacactggat 300
gcaggtttgg tgtatgatgc ttacctggct cccaataacc tgaagcctgt ggtggcagag 360
ttctatgggt caaaagagga tccacagact ttctattatg ctgttgctgt ggtgaagaag 420
gatagtggct tccagatgaa ccagcttcga ggcaagaagt cctgccacac gggtctaggc 480
aggtccgctg ggtggaacat ccccataggc ttactttact gtgacttacc tgagccacgt 540
aaacctc 547

<210> 170
<211> 838

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 170
gaattcggca ccagaggagc tcggcctgcg ctgcgccacg atgtccgggg agtcagccag 60
gagcttgggg aagggaagcg cgcccccggg gccggtcccg gagggctcga tccgcatcta 120
cagcatgagg ttctgcccgt ttgctgagag gacgcgtcta gtcctgaagg ccaagggaat 180
caggcatgaa gtcatcaata tcaacctgaa aaataagcct gagtggttct ttaagaaaaa 240
tccctttggt ctggtgccag ttctggaaaa cagtcagggt cagctgatct acgagtctgc 300
catcacctgt gagtacctgg atgaagcata cccagggaag aagctgttgc cggatgaccc 360
ctatgagaaa gcttgccaga agatgatctt agagttgttt tctaaggtgc catccttggt 420
aggaagcttt attagaagcc aaaataaaga agactatgat ggcctaaaag aagaatttcg 480
taaagaattt accaagctag aggaggttct gactaataag aagacgacct tctttggtgg 540
caattctatc tctatgattg attacctcat ctggccctgg tttgaacggc tggaagcaat 600
gaagttaaat gagtgtgtag accacactcc aaaactgaaa ctgtggatgg cagccatgaa 660
ggaagatccc acagtctcag ccctgcttac tagtgagaaa gactggcaag gtttcctaga 720
gctctactta cagaacagcc ctgaggcctg tgactatggg ctctgaaggg ggcaggagtc 780
agcaataaag ctatgtctga tattttcctt cactaaaaaa aaaaaaaaaa aactcgag 838

<210> 171
<211> 547
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 171
gaattcggca ccagcgggat ttgggtcgca gttcttgttt gtggattgct gtgatcgtca 60
cttgacaatg cagatcttcg tgaagactct gactggtaag accatcaccc tcgaggttga 120
gcccagtgac accatcgaga atgtcaaggc aaagatccaa gataaggaag gcatccctcc 180
tgaccagcag aggctgatct ttgctggaaa acagctggaa gatgggcgca ccctgtctga 240
ctacaacatc cagaaagagt ccaccctgca cctggtgctc cgtctcagag gtgggatgca 300
aatcttcgtg aagacactca ctggcaagac catcaccctt gaggtcgagc ccagtgacac 360
catcgagaac gtcaaagcaa agatccagga caaggaaggc attcctcctg accagcagag 420
gttgatcttt gccggaaagc agctggaaga tgggcgcacc ctgtctgact acaacatcca 480
gaaagagtct accctgcacc tggtgctccg tctcagaggt gggatgcaga tcttcgtgaa 540
gaccctg 547

<210> 172
<211> 608
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 172
gaattcggca ccagagactt ctccctctga ggcctgcgca cccctcctca tcagcctgtc 60
caccctcatc tacaatggtg ccctgccatg tcagtgcaac cctcaaggtt cactgagttc 120
tgagtgcaac cctcatggtg gtcagtgcct gtgcaagcct ggagtggttg ggcgccgctg 180
tgacctctgt gcccctggct actatggctt tggccccaca ggctgtcaag gcgcttgcct 240
gggctgccgt gatcacacag ggggtgagca ctgtgaaagg tgcattgctg gtttccacgg 300
ggacccacgg ctgccatatg ggggccagtg ccggccctgt ccctgtcctg aaggccctgg 360
gagccaacgg cactttgcta cttcttgcca ccaggatgaa tattcccagc agattgtgtg 420
ccactgccgg gcaggctata cggggctgcg atgtgaagct tgtgcccctg ggcactttgg 480
ggacccatca aggccaggtg gccggtgcca actgtgtgag tgcagtggga acattgaccc 540
aatggatcct gatgcctgtg acccccacac ggggcaatgc ctgcgctgtt tacaccacac 600
agagggtc 608

<210> 173
<211> 543

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 173
gaattcggca ccagagatca tccgccagca gggtctggcc tcctacgact acgtgcgccg 60
ccgcctcacg gctgaggacc tgttcgaggc tcggatcatc tctctcgaga cctacaacct 120
gctccgggag ggcaccagga gcctccgtga ggctctcgag gcggagtccg cctggtgcta 180
cctctatggc acgggctccg tggctggtgt ctacctgccc ggttccaggc agacactgag 240
catctaccag gctctcaaga aagggctgct gagtgccgag gtggcccgcc tgctgctgga 300
ggcacaggca gccacaggct tcctgctgga cccggtgaag ggggaacggc tgactgtgga 360
tgaagctgtg cggaagggcc tcgtggggcc cgaactgcac gaccgcctgc tctcggctga 420
gcgggcggtc accggctacc gtgaccccta caccgagcag accatctcgc tcttccaggc 480
catgaagaag gaactgatcc ctactgagga ggccctgcgg ctgtggatgc ccagctggcc 540
acc 543

<210> 174
<211> 548
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 174
gaattcggca cgagaaatgg cggcaggggt cgaagcggcg gcggaggtgg cggcgacgga 60
gatcaaaatg gaggaagaga gcggcgcgcc cggcgtgccg agcggcaacg gggctccggg 120
ccctaagggt gaaggagaac gacctgctca gaatgagaag aggaaggaga aaaacataaa 180
aagaggaggc aatcgctttg agccatatgc caatccaact aaaagataca gagccttcat 240
tacaaacata ccttttgatg tgaaatggca gtcacttaaa gacctggtta aagaaaaagt 300
tggtgaggta acatacgtgg agctcttaat ggacgctgaa ggaaagtcaa ggggatgtgc 360
tgttgttgaa ttcaagatgg aagagagcat gaaaaaagct gcggaagtcc taaacaagca 420
tagtctgagc ggaagaccac tgaaagtcaa agaagatcct gatggtgaac atgccaggag 480
agcaatgcaa aaggtgatgg ctacgactgg tgggatgggt atgggaccag gtggcccagg 540
aatgatta 548

<210> 175
<211> 604
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 175
gaattcggca ccagaggacc tccaggacat gttcatcgtc cataccatcg aggagattga 60
gggcctgatc tcagcccatg accagttcaa gtccaccctg ccggacgccg atagggagcg 120
cgaggccatc ctggccatcc acaaggaggc ccagaggatc gctgagagca accacatcaa 180
gctgtcgggc agcaacccct acaccaccgt caccccgcaa atcatcaact ccaagtggga 240
gaaggtgcag cagctggtgc caaaacggga ccatgccctc ctggaggagc agagcaagca 300
gcagtccaac gagcacctgc gccgccagtt cgccagccag gccaatgttg tggggccctg 360
gatccagacc aagatggagg agatcgggcg catctccatt gagatgaacg ggaccctgga 420
ggaccagctg agccacctga agcagtatga acgcagcatc gtggactaca agcccaacct 480
ggacctgctg gagcagcagc accagcttat ccaggaggcc ctcatcttcg acaacaagca 540
caccaactat accatggagc acatccgcgt gggctgggag cagctgctca ccaccattgc 600
ccgg 604

<210> 176
<211> 486
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 176

gaattcggca ccagccaagc tcactattga atccacgccg ttcaatgtcg cagaggggaa 60
ggaggttctt ctactcgccc acaacctgcc ccagaatcgt attggttaca gctggtacaa 120
aggcgaaaga gtggatggca acagtctaat tgtaggatat gtaataggaa ctcaacaagc 180
taccccaggg cccgcataca gtggtcgaga gacaatatac cccaatgcat ccctgctgat 240
ccagaacgtc acccagaatg acacaggatt ctataccta caagtcataa agtcagatct 300
tgtgaatgaa gaagcaaccg gacagttcca tgtatacccg gagctgccca agccctccat 360
ctccagcaac aactccaacc ccgtggagga caaggatgct gtggccttca cctgtgaacc 420
tgaggttcag aacacaacct acctgtggtg ggtaaatggt cagagcctcc cggtcagtcc 480
caaggc 486

<210> 177
<211> 387
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 177
gaattcggca ccagggacag cagaccagac agtcacagca gccttgacaa aacgttcctg 60
gaactcaagc tcttctccac agaggaggac agagcagaca gcagagacca tggagtctcc 120
ctcggccct ccccacagat ggtgcatccc ctggcagagg ctcctgctca cagcctcact 180
tctaaccttc tggaacccgc ccaccactgc caagctcact attgaatcca cgccgttcaa 240
tgtcgcagag gggaaggagg tgcttctact tgtccacaat ctgccccagc atcttttgg 300
ctacagctgg tacaaaggtg aaagagtgga tggcaaccgt caaattatag gatatgtaat 360
aggaactcaa caagctaccc cagggcc 387

<210> 178
<211> 440
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 178
gaattcggca cgaggagaag cagaaaaaca aggaatttag ccagacttta gaaaatgaga 60
aaaatacctt actgagtcag atatcaacaa aggatggtga actaaaaatg cttcaggagg 120
aagtaaccaa aatgaacctg ttaaatcagc aaatccaaga agaactctct agagttacca 180
aactaaagga gacagcagaa gaagagaaag atgatttgga agagaggctt atgaatcaat 240
tagcagaact taatggaagc attgggaatt actgtcagga tgttacagat gcccaaataa 300
aaaatgagct attggaatct gaaatgaaga accttaaaaa gtgtgtgagt gaattggaag 360
aagaaaagca gcagttagtc aaggaaaaaa ctaaggtgga atcagaaata cgaaaggaat 420
atttggagaa aatacaaggt 440

<210> 179
<211> 443
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 179
gaattcggca ccagcggggg gctacggcgg cggctacggc ggcgtcctga ccgcgtccga 60
cgggctgctg gcgggcaacg agaagctaac catgcagaac ctcaacgacc gcctggcctc 120
ctacctggac aaggtgcgcg ccctggaggc ggccaacggc gagctagagg tgaagatccg 180
cgactggtac cagaagcagg ggcctgggcc ctcccgcgac tacagccact actacacgac 240
catccaggac ctgcgggaca agattcttgg tgccaccatt gagaactcca ggattgtcct 300
gcagatcgac aacgcccgtc tggctgcaga tgacttccga accaagtttg agacggaaca 360
ggctctgcgc atgagcgtgg aggccgacat caacggcctg cgcagggtgc tggatgagct 420
gaccctggcc aggaccgacc tgg 443

<210> 180
<211> 403

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 180
gaattcggca cgaggttatg agagtcgact tcaatgttcc tatgaagaac aaccagataa 60
caaacaacca gaggattaag gctgctgtcc caagcatcaa attctgcttg gacaatggag 120
ccaagtcggt agtccttatg agccacctag gccggcctga tggtgtgccc atgcctgaca 180
agtactcctt agagccagtt gctgtagaac tcagatctct gctgggcaag gatgttctgt 240
tcttgaagga ctgtgtaggc ccagaagtgg agaaagcctg tgccaaccca gctgctgggt 300
ctgtcatcct gctggagaac ctccgctttc atgtggagga agaagggaag ggaaaagatg 360
cttctgggaa caaggttaaa gccgagccag ccaaaataga agc 403

<210> 181
<211> 493
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 181
gaattcggca ccagcagagg tctccagagc cttctctctc ctgtgcaaaa tggcaactct 60
taaggaaaaa ctcattgcac cagttgcgga agaagaggca acagttccaa acaataagat 120
cactgtagtg ggtgttggac aagttggtat ggcgtgtgct atcagcattc tgggaaagtc 180
tctggctgat gaacttgctc ttgtggatgt tttggaagat aagcttaaag gagaaatgat 240
ggatctgcag catgggagct tatttcttca gacacctaaa attgtggcag ataaagatta 300
ttctgtgacc gccaattcta agattgtagt ggtaactgca ggagtccgtc agcaagaagg 360
ggagagtcgg ctcaatctgg tgcagagaaa tgttaatgtc ttcaaattca ttattcctca 420
gatcgtcaag tacagtcctg attgcatcat aattgtggtt tccaacccag tggacattct 480
tacgtatgtt acc 493

<210> 182
<211> 209
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 182

Ala	Phe	Ser	Ser	Asn	Pro	Lys	Val	Gln	Val	Glu	Ala	Ile	Glu	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ala	Leu	Gln	Lys	Leu	Leu	Val	Ile	Leu	Ala	Thr	Glu	Gln	Pro	Leu	Thr
		20					25					30			
Ala	Lys	Lys	Lys	Val	Leu	Phe	Ala	Leu	Cys	Ser	Leu	Leu	Arg	His	Phe
	35					40					45				
Pro	Tyr	Ala	Gln	Arg	Gln	Phe	Leu	Lys	Leu	Gly	Gly	Leu	Gln	Val	Leu
50					55					60					
Arg	Thr	Leu	Val	Gln	Glu	Lys	Gly	Thr	Glu	Val	Leu	Ala	Val	Arg	Val
65				70					75					80	
Val	Thr	Leu	Leu	Tyr	Asp	Leu	Val	Thr	Glu	Lys	Met	Phe	Ala	Glu	Glu
			85					90					95		
Glu	Ala	Glu	Leu	Thr	Gln	Glu	Met	Ser	Pro	Glu	Lys	Leu	Gln	Gln	Tyr
		100					105					110			
Arg	Gln	Val	His	Leu	Leu	Pro	Gly	Leu	Trp	Glu	Gln	Gly	Trp	Cys	Glu
	115					120					125				
Ile	Thr	Ala	His	Leu	Leu	Ala	Leu	Pro	Glu	His	Asp	Ala	Arg	Glu	Lys
130					135					140					
Val	Leu	Gln	Thr	Leu	Gly	Val	Leu	Leu	Thr	Thr	Cys	Arg	Asp	Arg	Tyr
145				150					155					160	
Arg	Gln	Asp	Pro	Gln	Leu	Gly	Arg	Thr	Leu	Ala	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu
			165					170					175		

```
Tyr Gln Val Leu Ala Ser Leu Glu Leu Gln Asp Gly Glu Asp Glu Gly
            180                 185                 190
Tyr Phe Gln Glu Leu Leu Gly Ser Val Asn Ser Leu Leu Lys Glu Leu
        195                 200                 205
Arg
```

<210> 183
<211> 255
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 183

```
Met Ala Ala Gly Val Glu Ala Ala Ala Glu Val Ala Ala Thr Glu Pro
 1               5                  10                  15
Lys Met Glu Glu Glu Ser Gly Ala Pro Cys Val Pro Ser Gly Asn Gly
            20                  25                  30
Ala Pro Gly Pro Lys Gly Glu Glu Arg Pro Thr Gln Asn Glu Lys Arg
        35                  40                  45
Lys Glu Lys Asn Ile Lys Arg Gly Gly Asn Arg Phe Glu Pro Tyr Ser
    50                  55                  60
Asn Pro Thr Lys Arg Tyr Arg Ala Phe Ile Thr Asn Ile Pro Phe Asp
65                  70                  75                  80
Val Lys Trp Gln Ser Leu Lys Asp Leu Val Lys Glu Lys Val Gly Glu
                85                  90                  95
Val Thr Tyr Val Glu Leu Leu Met Asp Ala Glu Gly Lys Ser Arg Gly
            100                 105                 110
Cys Ala Val Val Glu Phe Lys Met Glu Glu Ser Met Lys Lys Ala Ala
        115                 120                 125
Glu Val Leu Asn Lys His Ser Leu Ser Gly Arg Pro Leu Lys Val Lys
    130                 135                 140
Glu Asp Pro Asp Gly Glu His Ala Arg Arg Ala Met Gln Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160
Arg Leu Gly Ser Thr Val Phe Val Ala Asn Leu Asp Tyr Lys Val Gly
                165                 170                 175
Trp Lys Lys Leu Lys Glu Val Phe Ser Met Ala Gly Val Val Val Arg
            180                 185                 190
Ala Asp Ile Leu Glu Asp Lys Asp Gly Lys Ser Arg Gly Ile Gly Ile
        195                 200                 205
Val Thr Phe Glu Gln Ser Ile Glu Ala Val Gln Ala Ile Ser Met Phe
    210                 215                 220
Asn Gly Gln Leu Leu Phe Asp Arg Pro Met His Val Lys Met Asp Glu
225                 230                 235                 240
Arg Ala Leu Pro Lys Gly Asp Phe Phe Pro Pro Glu Arg His Ser
                245                 250                 255
```

<210> 184
<211> 188
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184

```
Leu Ser Gly Ser Cys Ile Arg Arg Glu Gln Thr Pro Glu Lys Glu Lys
 1               5                  10                  15
Gln Val Val Leu Phe Glu Glu Ala Ser Trp Thr Cys Thr Pro Ala Cys
            20                  25                  30
```

```
Gly Asp Glu Pro Arg Thr Val Ile Leu Leu Ser Ser Met Leu Ala Asp
        35                  40                  45
His Arg Leu Lys Leu Glu Asp Tyr Lys Asp Arg Leu Lys Ser Gly Glu
    50                  55                  60
His Leu Asn Pro Asp Gln Leu Glu Ala Val Glu Lys Tyr Glu Glu Val
65                  70                  75                  80
Leu His Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Lys Thr Phe Ser Gly
                85                  90                  95
Leu Ser Leu Asp Leu Leu Lys Ala Gln Lys Lys Ala Gln Arg Arg Glu
            100                 105                 110
His Met Leu Lys Leu Glu Ala Glu Lys Lys Lys Leu Arg Thr Ile Leu
        115                 120                 125
Gln Val Gln Tyr Val Leu Gln Asn Leu Thr Gln Glu His Val Gln Lys
    130                 135                 140
Asp Phe Lys Gly Gly Leu Asn Gly Ala Val Tyr Leu Pro Ser Lys Glu
145                 150                 155                 160
Leu Asp Tyr Leu Ile Lys Phe Ser Lys Leu Thr Cys Pro Glu Arg Asn
                165                 170                 175
Glu Ser Leu Arg Gln Thr Leu Glu Gly Ser Thr Val
            180                 185

      <210> 185
      <211> 746
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 185
Asp Lys His Leu Lys Asp Leu Leu Ser Lys Leu Leu Asn Ser Gly Tyr
 1               5                  10                  15
Phe Glu Ser Ile Pro Val Pro Lys Asn Ala Lys Glu Lys Glu Val Pro
            20                  25                  30
Leu Glu Glu Glu Met Leu Ile Gln Ser Glu Lys Lys Thr Gln Leu Ser
        35                  40                  45
Lys Thr Glu Ser Val Lys Glu Ser Glu Ser Leu Met Glu Phe Ala Gln
    50                  55                  60
Pro Glu Ile Gln Pro Gln Glu Phe Leu Asn Arg Arg Tyr Met Thr Glu
65                  70                  75                  80
Val Asp Tyr Ser Asn Lys Gln Gly Glu Glu Gln Pro Trp Glu Ala Asp
                85                  90                  95
Tyr Ala Arg Lys Pro Asn Leu Pro Lys Arg Trp Asp Met Leu Thr Glu
            100                 105                 110
Pro Asp Gly Gln Glu Lys Lys Gln Glu Ser Phe Lys Ser Trp Glu Ala
        115                 120                 125
Ser Gly Lys His Gln Glu Val Ser Lys Pro Ala Val Ser Leu Glu Gln
    130                 135                 140
Arg Lys Gln Asp Thr Ser Lys Leu Arg Ser Thr Leu Pro Glu Glu Gln
145                 150                 155                 160
Lys Lys Gln Glu Ile Ser Lys Ser Lys Pro Ser Pro Ser Gln Trp Lys
                165                 170                 175
Gln Asp Thr Pro Lys Ser Lys Ala Gly Tyr Val Gln Glu Glu Gln Lys
            180                 185                 190
Lys Gln Glu Thr Pro Lys Leu Trp Pro Val Gln Leu Gln Lys Glu Gln
        195                 200                 205
Asp Pro Lys Lys Gln Thr Pro Lys Ser Trp Thr Pro Ser Met Gln Ser
    210                 215                 220
Glu Gln Asn Thr Thr Lys Ser Trp Thr Thr Pro Met Cys Glu Glu Gln
```

```
225                 230                 235                 240
Asp Ser Lys Gln Pro Glu Thr Pro Lys Ser Trp Glu Asn Asn Val Glu
                245                 250                 255
Ser Gln Lys His Ser Leu Thr Ser Gln Ser Gln Ile Ser Pro Lys Ser
            260                 265                 270
Trp Gly Val Ala Thr Ala Ser Leu Ile Pro Asn Asp Gln Leu Leu Pro
        275                 280                 285
Arg Lys Leu Asn Thr Glu Pro Lys Asp Val Pro Lys Pro Val His Gln
    290                 295                 300
Pro Val Gly Ser Ser Ser Thr Leu Pro Lys Asp Pro Val Leu Arg Lys
305                 310                 315                 320
Glu Lys Leu Gln Asp Leu Met Thr Gln Ile Gln Gly Thr Cys Asn Phe
                325                 330                 335
Met Gln Glu Ser Val Leu Asp Phe Asp Lys Pro Ser Ser Ala Ile Pro
            340                 345                 350
Thr Ser Gln Pro Pro Ser Ala Thr Pro Gly Ser Pro Val Ala Ser Lys
        355                 360                 365
Glu Gln Asn Leu Ser Ser Gln Ser Asp Phe Leu Gln Glu Pro Leu Gln
    370                 375                 380
Val Phe Asn Val Asn Ala Pro Leu Pro Pro Arg Lys Glu Gln Glu Ile
385                 390                 395                 400
Lys Glu Ser Pro Tyr Ser Pro Gly Tyr Asn Gln Ser Phe Thr Thr Ala
                405                 410                 415
Ser Thr Gln Thr Pro Pro Gln Cys Gln Leu Pro Ser Ile His Val Glu
            420                 425                 430
Gln Thr Val His Ser Gln Glu Thr Ala Ala Asn Tyr His Pro Asp Gly
        435                 440                 445
Thr Ile Gln Val Ser Asn Gly Ser Leu Ala Phe Tyr Pro Ala Gln Thr
    450                 455                 460
Asn Val Phe Pro Arg Pro Thr Gln Pro Phe Val Asn Ser Arg Gly Ser
465                 470                 475                 480
Val Arg Gly Cys Thr Arg Gly Gly Arg Leu Ile Thr Asn Ser Tyr Arg
                485                 490                 495
Ser Pro Gly Gly Tyr Lys Gly Phe Asp Thr Tyr Arg Gly Leu Pro Ser
            500                 505                 510
Ile Ser Asn Gly Asn Tyr Ser Gln Leu Gln Phe Gln Ala Arg Glu Tyr
        515                 520                 525
Ser Gly Ala Pro Tyr Ser Gln Arg Asp Asn Phe Gln Gln Cys Tyr Lys
    530                 535                 540
Arg Gly Gly Thr Ser Gly Gly Pro Arg Ala Asn Ser Arg Ala Gly Trp
545                 550                 555                 560
Ser Asp Ser Ser Gln Val Ser Ser Pro Glu Arg Asp Asn Glu Thr Phe
                565                 570                 575
Asn Ser Gly Asp Ser Gly Gln Gly Asp Ser Arg Ser Met Thr Pro Val
            580                 585                 590
Asp Val Pro Val Thr Asn Pro Ala Ala Thr Ile Leu Pro Val His Val
        595                 600                 605
Tyr Pro Leu Pro Gln Gln Met Arg Val Ala Phe Ser Ala Ala Arg Thr
    610                 615                 620
Ser Asn Leu Ala Pro Gly Thr Leu Asp Gln Pro Ile Val Phe Asp Leu
625                 630                 635                 640
Leu Leu Asn Asn Leu Gly Glu Thr Phe Asp Leu Gln Leu Gly Arg Phe
                645                 650                 655
Asn Cys Pro Val Asn Gly Thr Tyr Val Phe Ile Phe His Met Leu Lys
            660                 665                 670
Leu Ala Val Asn Val Pro Leu Tyr Val Asn Leu Met Lys Asn Glu Glu
```

675 680 685
Val Leu Val Ser Ala Tyr Ala Asn Asp Gly Ala Pro Asp His Glu Thr
690 695 700
Ala Ser Asn His Ala Ile Leu Gln Leu Phe Gln Gly Asp Gln Ile Trp
705 710 715 720
Leu Arg Leu His Arg Gly Ala Ile Tyr Gly Ser Ser Trp Lys Tyr Ser
725 730 735
Thr Phe Ser Gly Tyr Leu Leu Tyr Gln Asp
740 745

<210> 186
<211> 705
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186
Ala Leu Leu Asn Val Arg Gln Pro Pro Ser Thr Thr Thr Phe Val Leu
1 5 10 15
Asn Gln Ile Asn His Leu Pro Pro Leu Gly Ser Thr Ile Val Met Thr
20 25 30
Lys Thr Pro Pro Val Thr Thr Asn Arg Gln Thr Ile Thr Leu Thr Lys
35 40 45
Phe Ile Gln Thr Thr Ala Ser Thr Arg Pro Ser Val Ser Ala Pro Thr
50 55 60
Val Arg Asn Ala Met Thr Ser Ala Pro Ser Lys Asp Gln Val Gln Leu
65 70 75 80
Lys Asp Leu Leu Lys Asn Asn Ser Leu Asn Glu Leu Met Lys Leu Lys
85 90 95
Pro Pro Ala Asn Ile Ala Gln Pro Val Ala Thr Ala Ala Thr Asp Val
100 105 110
Ser Asn Gly Thr Val Lys Lys Glu Ser Ser Asn Lys Glu Gly Ala Arg
115 120 125
Met Trp Ile Asn Asp Met Lys Met Arg Ser Phe Ser Pro Thr Met Lys
130 135 140
Val Pro Val Val Lys Glu Asp Asp Glu Pro Glu Glu Glu Asp Glu Glu
145 150 155 160
Glu Met Gly His Ala Glu Thr Tyr Ala Glu Tyr Met Pro Ile Lys Leu
165 170 175
Lys Ile Gly Leu Arg His Pro Asp Ala Val Val Glu Thr Ser Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Thr Pro Pro Asp Val Trp Tyr Lys Thr Ser Ile Ser Glu
195 200 205
Glu Thr Ile Asp Asn Gly Trp Leu Ser Ala Leu Gln Leu Glu Ala Ile
210 215 220
Thr Tyr Ala Ala Gln Gln His Glu Thr Phe Leu Pro Asn Gly Asp Arg
225 230 235 240
Ala Gly Phe Leu Ile Gly Asp Gly Ala Gly Val Gly Lys Gly Arg Thr
245 250 255
Ile Ala Gly Ile Ile Tyr Glu Asn Tyr Leu Leu Ser Arg Lys Arg Ala
260 265 270
Leu Trp Phe Ser Val Ser Asn Asp Leu Lys Tyr Asp Ala Glu Arg Asp
275 280 285
Leu Arg Asp Ile Gly Ala Lys Asn Ile Leu Val His Ser Leu Asn Lys
290 295 300
Phe Lys Tyr Gly Lys Ile Ser Ser Lys His Asn Gly Ser Val Lys Lys
305 310 315 320

```
Gly Val Ile Phe Ala Thr Tyr Ser Ser Leu Ile Gly Glu Ser Gln Ser
                325                 330                 335
Gly Gly Lys Tyr Lys Thr Arg Leu Lys Gln Leu Leu His Trp Cys Gly
            340                 345                 350
Asp Asp Phe Asp Gly Val Ile Val Phe Asp Glu Cys His Lys Ala Lys
        355                 360                 365
Asn Leu Cys Pro Val Gly Ser Ser Lys Pro Thr Lys Thr Gly Leu Ala
    370                 375                 380
Val Leu Glu Leu Gln Asn Lys Leu Pro Lys Ala Arg Val Val Tyr Ala
385                 390                 395                 400
Ser Ala Thr Gly Ala Ser Glu Pro Arg Asn Met Ala Tyr Met Asn Arg
                405                 410                 415
Leu Gly Ile Trp Gly Glu Gly Thr Pro Phe Arg Glu Phe Ser Asp Phe
            420                 425                 430
Ile Gln Ala Val Glu Arg Arg Gly Val Gly Ala Met Glu Ile Val Ala
        435                 440                 445
Met Asp Met Lys Leu Arg Gly Met Tyr Ile Ala Arg Gln Leu Ser Phe
    450                 455                 460
Thr Gly Val Thr Phe Lys Ile Glu Glu Val Leu Leu Ser Gln Ser Tyr
465                 470                 475                 480
Val Lys Met Tyr Asn Lys Ala Val Lys Leu Trp Val Ile Ala Arg Glu
                485                 490                 495
Arg Phe Gln Gln Ala Ala Asp Leu Ile Asp Ala Glu Gln Arg Met Lys
            500                 505                 510
Lys Ser Met Trp Gly Gln Phe Trp Ser Ala His Gln Arg Phe Phe Lys
        515                 520                 525
Tyr Leu Cys Ile Ala Ser Lys Val Lys Arg Val Val Gln Leu Ala Arg
    530                 535                 540
Glu Glu Ile Lys Asn Gly Lys Cys Val Val Ile Gly Leu Gln Ser Thr
545                 550                 555                 560
Gly Glu Ala Arg Thr Leu Glu Ala Leu Glu Glu Gly Gly Gly Glu Leu
                565                 570                 575
Asn Asp Phe Val Ser Thr Ala Lys Gly Val Leu Gln Ser Leu Ile Glu
            580                 585                 590
Lys His Phe Pro Ala Pro Asp Arg Lys Lys Leu Tyr Ser Leu Leu Gly
        595                 600                 605
Ile Asp Leu Thr Ala Pro Ser Asn Asn Ser Ser Pro Arg Asp Ser Pro
    610                 615                 620
Cys Lys Glu Asn Lys Ile Lys Lys Arg Lys Gly Glu Glu Ile Thr Arg
625                 630                 635                 640
Glu Ala Lys Lys Ala Arg Lys Val Gly Gly Leu Thr Gly Ser Ser Ser
                645                 650                 655
Asp Asp Ser Gly Ser Glu Ser Asp Ala Ser Asp Asn Glu Glu Ser Asp
            660                 665                 670
Tyr Glu Ser Ser Lys Asn Met Ser Ser Gly Asp Asp Asp Asp Phe Asn
        675                 680                 685
Pro Phe Leu Asp Glu Ser Asn Glu Asp Asp Glu Asn Asp Pro Trp Leu
    690                 695                 700
Ile
705
```

<210> 187
<211> 595
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

```
Glu Ser Pro Arg His Arg Gly Glu Gly Gly Gly Glu Trp Gly Pro Gly
 1               5                  10                  15
Val Pro Arg Glu Arg Arg Glu Ser Ala Gly Glu Trp Gly Ala Asp Thr
            20                  25                  30
Pro Lys Glu Gly Gly Glu Ser Ala Gly Glu Trp Gly Ala Glu Val Pro
        35                  40                  45
Arg Gly Arg Gly Glu Gly Ala Gly Glu Trp Gly Pro Asp Thr Pro Lys
    50                  55                  60
Glu Arg Gly Gln Gly Val Arg Glu Trp Gly Pro Glu Ile Pro Gln Glu
65                  70                  75                  80
His Gly Glu Ala Thr Arg Asp Trp Ala Leu Glu Ser Pro Arg Ala Leu
                85                  90                  95
Gly Glu Asp Ala Arg Glu Leu Gly Ser Ser Pro His Asp Arg Gly Ala
            100                 105                 110
Ser Pro Arg Asp Leu Ser Gly Glu Ser Pro Cys Thr Gln Arg Ser Gly
        115                 120                 125
Leu Leu Pro Glu Arg Arg Gly Asp Ser Pro Trp Pro Pro Trp Pro Ser
    130                 135                 140
Pro Gln Glu Arg Asp Ala Gly Thr Arg Asp Arg Glu Glu Ser Pro Arg
145                 150                 155                 160
Asp Trp Gly Gly Ala Glu Ser Pro Arg Gly Trp Glu Ala Gly Pro Arg
                165                 170                 175
Glu Trp Gly Pro Ser Pro Ser Gly His Gly Asp Gly Pro Arg Arg Arg
            180                 185                 190
Pro Arg Lys Arg Arg Gly Arg Lys Gly Arg Met Gly Arg Gln His Glu
        195                 200                 205
Ala Ala Ala Thr Ala Ala Thr Ala Ala Thr Ala Thr Gly Gly Thr Ala
    210                 215                 220
Glu Glu Ala Gly Ala Ser Ala Pro Glu Ser Gln Ala Gly Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
Arg Gly Arg Ala Arg Gly Pro Arg Gln Gln Gly Arg Arg Arg His Gly
                245                 250                 255
Thr Gln Arg Arg Arg Gly Pro Pro Gln Ala Arg Glu Glu Gly Pro Arg
            260                 265                 270
Asp Ala Thr Thr Ile Leu Gly Leu Gly Thr Pro Ser Gly Glu Gln Arg
        275                 280                 285
Ala Asp Gln Ser Gln Ala Leu Pro Ala Leu Ala Gly Ala Ala Ala Ala
    290                 295                 300
His Ala His Ala Ile Pro Gly Ala Gly Pro Ala Ala Ala Pro Val Gly
305                 310                 315                 320
Gly Arg Gly Arg Arg Gly Gly Trp Arg Gly Gly Arg Arg Gly Gly Ser
                325                 330                 335
Ala Gly Ala Gly Gly Gly Gly Arg Gly Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly
            340                 345                 350
Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly Ala Gly Arg Gly Gly Gly Ala Ala Gly
        355                 360                 365
Pro Arg Glu Gly Ala Ser Ser Pro Gly Ala Arg Arg Gly Glu Gln Arg
    370                 375                 380
Arg Arg Gly Arg Gly Pro Pro Ala Ala Gly Ala Ala Gln Val Ser Ala
385                 390                 395                 400
Arg Gly Arg Arg Ala Arg Gly Gln Arg Ala Gly Glu Glu Ala Gln Asp
                405                 410                 415
Gly Leu Leu Pro Arg Gly Arg Asp Arg Leu Pro Leu Arg Pro Gly Asp
            420                 425                 430
Ala Asn Gln Arg Ala Glu Arg Pro Gly Pro Pro Arg Gly Gly His Gly
```

```
        435                 440                 445
Pro Val Asn Ala Ser Ser Ala Pro Asp Thr Ser Pro Pro Arg His Pro
    450                 455                 460
Arg Arg Trp Val Ser Gln Gln Arg Gln Arg Leu Trp Arg Gln Phe Arg
465                 470                 475                 480
Val Gly Gly Gly Phe Pro Pro Pro Pro Pro Ser Arg Pro Pro Ala Val
                485                 490                 495
Leu Leu Pro Leu Leu Arg Leu Ala Cys Ala Gly Asp Pro Gly Ala Thr
            500                 505                 510
Arg Pro Gly Pro Arg Arg Pro Ala Arg Arg Pro Arg Gly Glu Leu Ile
        515                 520                 525
Pro Arg Arg Pro Asp Pro Ala Ala Pro Ser Glu Glu Gly Leu Arg Met
    530                 535                 540
Glu Ser Ser Val Asp Asp Gly Ala Thr Ala Thr Thr Ala Asp Ala Ala
545                 550                 555                 560
Ser Gly Glu Ala Pro Glu Ala Gly Pro Ser Pro Ser His Ser Pro Thr
                565                 570                 575
Met Cys Gln Thr Gly Gly Pro Gly Pro Pro Pro Pro Gln Pro Pro Arg
            580                 585                 590
Trp Leu Pro
        595

      <210> 188
      <211> 376
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 188
Glu Met Arg Lys Phe Asp Val Pro Ser Met Glu Ser Thr Leu Asn Gln
 1               5                  10                  15
Pro Ala Met Leu Glu Thr Leu Tyr Ser Asp Pro His Tyr Arg Ala His
            20                  25                  30
Phe Pro Asn Pro Arg Pro Asp Thr Asn Lys Asp Val Tyr Lys Val Leu
        35                  40                  45
Pro Glu Ser Lys Lys Ala Pro Gly Ser Gly Ala Val Phe Glu Arg Asn
    50                  55                  60
Gly Pro His Ala Ser Ser Ser Gly Val Leu Pro Leu Gly Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Ala Pro Gly Leu Ser Lys Ser Leu Ser Ser Gln Val Trp Gln Pro Ser
                85                  90                  95
Pro Asp Pro Trp His Pro Gly Glu Gln Ser Cys Glu Leu Ser Thr Cys
            100                 105                 110
Arg Gln Gln Leu Glu Leu Ile Arg Leu Gln Met Glu Gln Met Gln Leu
        115                 120                 125
Gln Asn Gly Ala Met Cys His His Pro Ala Ala Phe Ala Pro Leu Leu
    130                 135                 140
Pro Thr Leu Glu Pro Ala Gln Trp Leu Ser Ile Leu Asn Ser Asn Glu
145                 150                 155                 160
His Leu Leu Lys Glu Lys Glu Leu Leu Ile Asp Lys Gln Arg Lys His
                165                 170                 175
Ile Ser Gln Leu Glu Gln Lys Val Arg Glu Ser Glu Leu Gln Val His
            180                 185                 190
Ser Ala Leu Leu Gly Arg Pro Ala Pro Phe Gly Asp Val Cys Leu Leu
        195                 200                 205
Arg Leu Gln Glu Leu Gln Arg Glu Asn Thr Phe Leu Arg Ala Gln Phe
    210                 215                 220
```

```
Ala Gln Lys Thr Glu Ala Leu Ser Lys Glu Lys Met Glu Leu Glu Lys
225                 230                 235                 240
Lys Leu Ser Ala Ser Glu Val Glu Ile Gln Leu Ile Arg Glu Ser Leu
                245                 250                 255
Lys Val Thr Leu Gln Lys His Ser Glu Glu Gly Lys Lys Gln Glu Glu
            260                 265                 270
Arg Val Lys Gly Arg Asp Lys His Ile Asn Asn Leu Lys Lys Lys Cys
        275                 280                 285
Gln Lys Glu Ser Glu Gln Asn Arg Glu Lys Gln Gln Arg Ile Glu Thr
    290                 295                 300
Leu Glu Arg Tyr Leu Ala Asp Leu Pro Thr Leu Glu Asp His Gln Lys
305                 310                 315                 320
Gln Thr Glu Gln Leu Lys Asp Ala Glu Leu Lys Asn Thr Glu Leu Gln
                325                 330                 335
Glu Arg Val Ala Glu Leu Glu Thr Leu Leu Glu Asp Thr Gln Ala Thr
            340                 345                 350
Cys Arg Glu Lys Glu Val Gln Leu Glu Ser Leu Arg Gln Arg Glu Ala
        355                 360                 365
Asp Leu Ser Ser Ala Arg His Arg
    370                 375
```

<210> 189
<211> 160
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 189

```
Met Leu Glu Ala His Arg Arg Gln Arg His Pro Phe Leu Leu Leu Gly
 1               5                  10                  15
Thr Thr Ala Asn Arg Thr Gln Ser Leu Asn Tyr Gly Cys Ile Val Glu
            20                  25                  30
Asn Pro Gln Thr His Glu Val Leu His Tyr Val Glu Lys Pro Ser Thr
        35                  40                  45
Phe Ile Ser Asp Ile Ile Asn Cys Gly Ile Tyr Leu Phe Ser Pro Glu
    50                  55                  60
Ala Leu Lys Pro Leu Arg Asp Val Phe Gln Arg Asn Gln Gln Asp Gly
65                  70                  75                  80
Gln Leu Glu Asp Ser Pro Gly Leu Trp Pro Gly Ala Gly Thr Ile Arg
                85                  90                  95
Leu Glu Gln Asp Val Phe Ser Ala Leu Ala Gly Gln Gly Gln Ile Tyr
            100                 105                 110
Val His Leu Thr Asp Gly Ile Trp Ser Gln Ile Lys Ser Ala Gly Ser
        115                 120                 125
Ala Leu Tyr Ala Ser Arg Leu Tyr Leu Ser Arg Tyr Gln Asp Thr His
    130                 135                 140
Pro Glu Arg Leu Ala Lys His Thr Pro Gly Gly Pro Trp Ile Arg Gly
145                 150                 155                 160
```

<210> 190
<211> 146
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 190

```
Met Asp Pro Arg Ala Ser Leu Leu Leu Leu Gly Asn Val Tyr Ile His
 1               5                  10                  15
```

Pro Thr Ala Lys Val Ala Pro Ser Ala Val Leu Gly Pro Asn Val Ser
20 25 30
Ile Gly Lys Gly Val Thr Val Gly Glu Gly Val Arg Leu Arg Glu Ser
35 40 45
Ile Val Leu His Gly Ala Thr Leu Gln Glu His Thr Cys Val Leu His
50 55 60
Ser Ile Val Gly Trp Gly Ser Thr Val Gly Arg Trp Ala Arg Val Glu
65 70 75 80
Gly Thr Pro Ser Asp Pro Asn Pro Asn Asp Pro Arg Ala Arg Met Asp
85 90 95
Ser Glu Ser Leu Phe Lys Asp Gly Lys Leu Leu Pro Ala Ile Thr Ile
100 105 110
Leu Gly Cys Arg Val Arg Ile Pro Ala Glu Val Leu Ile Leu Asn Ser
115 120 125
Ile Val Leu Pro His Lys Glu Leu Ser Arg Ser Phe Thr Asn Gln Ile
130 135 140
Ile Leu
145

<210> 191
<211> 704
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 191
Glu Gly Gly Cys Ala Ala Gly Arg Gly Arg Glu Leu Glu Pro Glu Leu
1 5 10 15
Glu Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ser Ala Leu Glu Pro Gly Glu Glu Phe
20 25 30
Glu Ile Val Asp Arg Ser Gln Leu Pro Gly Pro Gly Asp Leu Arg Ser
35 40 45
Ala Thr Arg Pro Arg Ala Ala Glu Gly Trp Ser Ala Pro Ile Leu Thr
50 55 60
Leu Ala Arg Arg Ala Thr Gly Asn Leu Ser Ala Ser Cys Gly Ser Ala
65 70 75 80
Leu Arg Ala Ala Ala Gly Leu Gly Gly Gly Asp Ser Gly Asp Gly Thr
85 90 95
Ala Arg Ala Ala Ser Lys Cys Gln Met Met Glu Glu Arg Ala Asn Leu
100 105 110
Met His Met Met Lys Leu Ser Ile Lys Val Leu Leu Gln Ser Ala Leu
115 120 125
Ser Leu Gly Arg Ser Leu Asp Ala Asp His Ala Pro Leu Gln Gln Phe
130 135 140
Phe Val Val Met Glu His Cys Leu Lys His Gly Leu Lys Val Lys Lys
145 150 155 160
Ser Phe Ile Gly Gln Asn Lys Ser Phe Phe Gly Pro Leu Glu Leu Val
165 170 175
Glu Lys Leu Cys Pro Glu Ala Ser Asp Ile Ala Thr Ser Val Arg Asn
180 185 190
Leu Pro Glu Leu Lys Thr Ala Val Gly Arg Gly Arg Ala Trp Leu Tyr
195 200 205
Leu Ala Leu Met Gln Lys Lys Leu Ala Asp Tyr Leu Lys Val Leu Ile
210 215 220
Asp Asn Lys His Leu Leu Ser Glu Phe Tyr Glu Pro Glu Ala Leu Met
225 230 235 240
Met Glu Glu Glu Gly Met Val Ile Val Gly Leu Leu Val Gly Leu Asn

```
                245                 250                 255
Val Leu Asp Ala Asn Leu Cys Leu Lys Gly Glu Asp Leu Asp Ser Gln
            260                 265                 270
Val Gly Val Ile Asp Phe Ser Leu Tyr Leu Lys Asp Val Gln Asp Leu
        275                 280                 285
Asp Gly Gly Lys Glu His Glu Arg Ile Thr Asp Val Leu Asp Gln Lys
    290                 295                 300
Asn Tyr Val Glu Glu Leu Asn Arg His Leu Ser Cys Thr Val Gly Asp
305                 310                 315                 320
Leu Gln Thr Lys Ile Asp Gly Leu Glu Lys Thr Asn Ser Lys Leu Gln
                325                 330                 335
Glu Glu Leu Ser Ala Ala Thr Asp Arg Ile Cys Ser Leu Gln Glu Glu
            340                 345                 350
Gln Gln Gln Leu Arg Glu Gln Asn Glu Leu Ile Arg Glu Arg Ser Glu
        355                 360                 365
Lys Ser Val Glu Ile Thr Lys Gln Asp Thr Lys Val Glu Leu Glu Thr
    370                 375                 380
Tyr Lys Gln Thr Arg Gln Gly Leu Asp Glu Met Tyr Ser Asp Val Trp
385                 390                 395                 400
Lys Gln Leu Lys Glu Glu Lys Lys Val Arg Leu Glu Leu Glu Lys Glu
                405                 410                 415
Leu Glu Leu Gln Ile Gly Met Lys Thr Glu Met Glu Ile Ala Met Lys
            420                 425                 430
Leu Leu Glu Lys Asp Thr His Glu Lys Gln Asp Thr Leu Val Ala Leu
        435                 440                 445
Arg Gln Gln Leu Glu Glu Val Lys Ala Ile Asn Leu Gln Met Phe His
    450                 455                 460
Lys Ala Gln Asn Ala Glu Ser Ser Leu Gln Gln Lys Asn Glu Ala Ile
465                 470                 475                 480
Thr Ser Phe Glu Gly Lys Thr Asn Gln Val Met Ser Ser Met Lys Gln
                485                 490                 495
Met Glu Glu Arg Leu Gln His Ser Glu Arg Ala Arg Gln Gly Ala Glu
            500                 505                 510
Glu Arg Ser His Lys Leu Gln Gln Glu Leu Gly Gly Arg Ile Gly Ala
        515                 520                 525
Leu Gln Leu Gln Leu Ser Gln Leu His Glu Gln Cys Ser Ser Leu Glu
    530                 535                 540
Lys Glu Leu Lys Ser Glu Lys Glu Gln Arg Gln Ala Leu Gln Arg Glu
545                 550                 555                 560
Leu Gln His Glu Lys Asp Thr Ser Ser Leu Leu Arg Met Glu Leu Gln
                565                 570                 575
Gln Val Glu Gly Leu Lys Lys Glu Leu Arg Glu Leu Gln Asp Glu Lys
            580                 585                 590
Ala Glu Leu Gln Lys Ile Cys Glu Glu Gln Glu Gln Ala Leu Gln Glu
        595                 600                 605
Met Gly Leu His Leu Ser Gln Ser Lys Leu Lys Met Glu Asp Ile Lys
    610                 615                 620
Glu Val Asn Gln Ala Leu Lys Gly His Ala Trp Leu Lys Asp Asp Glu
625                 630                 635                 640
Ala Thr His Cys Arg Gln Cys Glu Lys Glu Phe Ser Ile Ser Arg Arg
                645                 650                 655
Lys His His Cys Arg Asn Cys Gly His Ile Phe Cys Asn Thr Cys Ser
            660                 665                 670
Ser Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Tyr Pro Lys Pro Val Arg Val Cys
        675                 680                 685
Asp Ser Cys His Thr Leu Leu Leu Gln Arg Cys Ser Ser Thr Ala Ser
```

690 695 700

<210> 192
<211> 331
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 192

```
Arg Ala Gly Ala Ser Ala Met Ala Leu Arg Lys Glu Leu Leu Lys Ser
 1               5                  10                  15
Ile Trp Tyr Ala Phe Thr Ala Leu Asp Val Glu Lys Ser Gly Lys Val
            20                  25                  30
Ser Lys Ser Gln Leu Lys Val Leu Ser His Asn Leu Tyr Thr Val Leu
        35                  40                  45
His Ile Pro His Asp Pro Val Ala Leu Glu Glu His Phe Arg Asp Asp
    50                  55                  60
Asp Asp Gly Pro Val Ser Ser Gln Gly Tyr Met Pro Tyr Leu Asn Lys
65                  70                  75                  80
Tyr Ile Leu Asp Lys Val Glu Glu Gly Ala Phe Val Lys Glu His Phe
                85                  90                  95
Asp Glu Leu Cys Trp Thr Leu Thr Ala Lys Lys Asn Tyr Arg Ala Asp
            100                 105                 110
Ser Asn Gly Asn Ser Met Leu Ser Asn Gln Asp Ala Phe Arg Leu Trp
        115                 120                 125
Cys Leu Phe Asn Phe Leu Ser Glu Asp Lys Tyr Pro Leu Ile Met Val
    130                 135                 140
Pro Asp Glu Val Glu Tyr Leu Leu Lys Lys Val Leu Ser Ser Met Ser
145                 150                 155                 160
Leu Glu Val Ser Leu Gly Glu Leu Glu Glu Leu Leu Ala Gln Glu Ala
                165                 170                 175
Gln Val Ala Gln Thr Thr Gly Gly Leu Ser Val Trp Gln Phe Leu Glu
            180                 185                 190
Leu Phe Asn Ser Gly Arg Cys Leu Arg Gly Val Gly Arg Asp Thr Leu
        195                 200                 205
Ser Met Ala Ile His Glu Val Tyr Gln Glu Leu Ile Gln Asp Val Leu
    210                 215                 220
Lys Gln Gly Tyr Leu Trp Lys Arg Gly His Leu Arg Arg Asn Trp Ala
225                 230                 235                 240
Glu Arg Trp Phe Gln Leu Gln Pro Ser Cys Leu Cys Tyr Phe Gly Ser
                245                 250                 255
Glu Glu Cys Lys Glu Lys Arg Gly Ile Ile Pro Leu Asp Ala His Cys
            260                 265                 270
Cys Val Glu Val Leu Pro Asp Arg Asp Gly Lys Arg Cys Met Phe Cys
        275                 280                 285
Val Lys Thr Ala Thr Arg Thr Tyr Glu Met Ser Ala Ser Asp Thr Arg
    290                 295                 300
Gln Arg Gln Glu Trp Thr Ala Ala Ile Gln Met Ala Ile Arg Leu Gln
305                 310                 315                 320
Ala Glu Gly Lys Thr Ser Leu His Lys Asp Leu
                325                 330
```

<210> 193
<211> 475
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 193

Lys Asn Ser Pro Leu Leu Ser Val Ser Ser Gln Thr Ile Thr Lys Glu
1 5 10 15
Asn Asn Arg Asn Val His Leu Glu His Ser Glu Gln Asn Pro Gly Ser
20 25 30
Ser Ala Gly Asp Thr Ser Ala Ala His Gln Val Val Leu Gly Glu Asn
35 40 45
Leu Ile Ala Thr Ala Leu Cys Leu Ser Gly Ser Gly Ser Gln Ser Asp
50 55 60
Leu Lys Asp Val Ala Ser Thr Ala Gly Glu Glu Gly Asp Thr Ser Leu
65 70 75 80
Arg Glu Ser Leu His Pro Val Thr Arg Ser Leu Lys Ala Gly Cys His
85 90 95
Thr Lys Gln Leu Ala Ser Arg Asn Cys Ser Glu Glu Lys Ser Pro Gln
100 105 110
Thr Ser Ile Leu Lys Glu Gly Asn Arg Asp Thr Ser Leu Asp Phe Arg
115 120 125
Pro Val Val Ser Pro Ala Asn Gly Val Glu Gly Val Arg Val Asp Gln
130 135 140
Asp Asp Asp Gln Asp Ser Ser Ser Leu Lys Leu Ser Gln Asn Ile Ala
145 150 155 160
Val Gln Thr Asp Phe Lys Thr Ala Asp Ser Glu Val Asn Thr Asp Gln
165 170 175
Asp Ile Glu Lys Asn Leu Asp Lys Met Met Thr Glu Arg Thr Leu Leu
180 185 190
Lys Glu Arg Tyr Gln Glu Val Leu Asp Lys Gln Arg Gln Val Glu Asn
195 200 205
Gln Leu Gln Val Gln Leu Lys Gln Leu Gln Gln Arg Arg Glu Glu Glu
210 215 220
Met Lys Asn His Gln Glu Ile Leu Lys Ala Ile Gln Asp Val Thr Ile
225 230 235 240
Lys Arg Glu Glu Thr Lys Lys Lys Ile Glu Lys Glu Lys Lys Glu Phe
245 250 255
Leu Gln Lys Glu Gln Asp Leu Lys Ala Glu Ile Glu Lys Leu Cys Glu
260 265 270
Lys Gly Arg Arg Glu Val Trp Glu Met Glu Leu Asp Arg Leu Lys Asn
275 280 285
Gln Asp Gly Glu Ile Asn Arg Asn Ile Met Glu Glu Thr Glu Arg Ala
290 295 300
Trp Lys Ala Glu Ile Leu Ser Leu Glu Ser Arg Lys Glu Leu Leu Val
305 310 315 320
Leu Lys Leu Glu Glu Ala Glu Lys Glu Ala Glu Leu His Leu Thr Tyr
325 330 335
Leu Lys Ser Thr Pro Pro Thr Leu Glu Thr Val Arg Ser Lys Gln Glu
340 345 350
Trp Glu Thr Arg Leu Asn Gly Val Arg Ile Met Lys Lys Asn Val Arg
355 360 365
Asp Gln Phe Asn Ser His Ile Gln Leu Val Arg Asn Gly Ala Lys Leu
370 375 380
Ser Ser Leu Pro Gln Ile Pro Thr Pro Thr Leu Pro Pro Pro Pro Ser
385 390 395 400
Glu Thr Asp Phe Met Leu Gln Val Phe Gln Pro Ser Pro Ser Leu Ala
405 410 415
Pro Arg Met Pro Phe Ser Ile Gly Gln Val Thr Met Pro Met Val Met
420 425 430
Pro Ser Ala Asp Pro Arg Ser Leu Ser Phe Pro Ile Leu Asn Pro Ala

```
        435                 440                 445
Leu Ser Gln Pro Ser Gln Pro Ser Ser Pro Leu Pro Gly Ser His Gly
    450                 455                 460
Arg Asn Ser Pro Gly Leu Gly Ser Leu Val Ser
465                 470                 475

      <210> 194
      <211> 241
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 194
Met Ser Gly Glu Ser Ala Arg Ser Leu Gly Lys Gly Ser Ala Pro Pro
 1               5                  10                  15
Gly Pro Val Pro Glu Gly Ser Ile Arg Ile Tyr Ser Met Arg Phe Cys
            20                  25                  30
Pro Phe Ala Glu Arg Thr Arg Leu Val Leu Lys Ala Lys Gly Ile Arg
        35                  40                  45
His Glu Val Ile Asn Ile Asn Leu Lys Asn Lys Pro Glu Trp Phe Phe
    50                  55                  60
Lys Lys Asn Pro Phe Gly Leu Val Pro Val Leu Glu Asn Ser Gln Gly
65                  70                  75                  80
Gln Leu Ile Tyr Glu Ser Ala Ile Thr Cys Glu Tyr Leu Asp Glu Ala
                85                  90                  95
Tyr Pro Gly Lys Lys Leu Leu Pro Asp Asp Pro Tyr Glu Lys Ala Cys
            100                 105                 110
Gln Lys Met Ile Leu Glu Leu Phe Ser Lys Val Pro Ser Leu Val Gly
        115                 120                 125
Ser Phe Ile Arg Ser Gln Asn Lys Glu Asp Tyr Ala Gly Leu Lys Glu
    130                 135                 140
Glu Phe Arg Lys Glu Phe Thr Lys Leu Glu Glu Val Leu Thr Asn Lys
145                 150                 155                 160
Lys Thr Thr Phe Phe Gly Gly Asn Ser Ile Ser Met Ile Asp Tyr Leu
                165                 170                 175
Ile Trp Pro Trp Phe Glu Arg Leu Glu Ala Met Lys Leu Asn Glu Cys
            180                 185                 190
Val Asp His Thr Pro Lys Leu Lys Leu Trp Met Ala Ala Met Lys Glu
        195                 200                 205
Asp Pro Thr Val Ser Ala Leu Leu Thr Ser Glu Lys Asp Trp Gln Gly
    210                 215                 220
Phe Leu Glu Leu Tyr Leu Gln Asn Ser Pro Glu Ala Cys Asp Tyr Gly
225                 230                 235                 240
Leu


      <210> 195
      <211> 138
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 195
Gln Thr Lys Ile Leu Glu Glu Asp Leu Glu Gln Ile Lys Leu Ser Leu
 1               5                  10                  15
Arg Glu Arg Gly Arg Glu Leu Thr Thr Gln Arg Gln Leu Met Gln Glu
            20                  25                  30
Arg Ala Glu Glu Gly Lys Gly Pro Ser Lys Ala Gln Arg Gly Ser Leu
```

35 40 45
Glu His Met Lys Leu Ile Leu Arg Asp Lys Glu Lys Glu Val Glu Cys
50 55 60
Gln Gln Glu His Ile His Glu Leu Gln Glu Leu Lys Asp Gln Leu Glu
65 70 75 80
Gln Gln Leu Gln Gly Leu His Arg Lys Val Gly Glu Thr Ser Leu Leu
85 90 95
Leu Ser Gln Arg Glu Gln Glu Ile Val Val Leu Gln Gln Gln Leu Gln
100 105 110
Glu Ala Arg Glu Gln Gly Glu Leu Lys Glu Gln Ser Leu Gln Ser Gln
115 120 125
Leu Asp Glu Ala Gln Arg Ala Leu Ala Gln
130 135

<210> 196
<211> 102
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 196
Met Ser Lys Arg Lys Ala Pro Gln Glu Thr Leu Asn Gly Gly Ile Thr
1 5 10 15
Asp Met Leu Thr Glu Leu Ala Asn Phe Glu Lys Asn Val Ser Gln Ala
20 25 30
Ile His Lys Tyr Asn Ala Tyr Arg Lys Ala Ala Ser Val Ile Ala Lys
35 40 45
Tyr Pro His Lys Ile Lys Ser Gly Ala Glu Ala Lys Lys Leu Pro Gly
50 55 60
Val Gly Thr Lys Ile Ala Glu Lys Ile Asp Glu Phe Leu Ala Thr Gly
65 70 75 80
Lys Leu Arg Lys Leu Glu Lys Ile Arg Gln Asp Asp Thr Ser Ser Ser
85 90 95
Ile Asn Phe Leu Thr Arg
100

<210> 197
<211> 138
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 197
Glu Ala Asn Glu Val Thr Asp Ser Ala Tyr Met Gly Ser Glu Ser Thr
1 5 10 15
Tyr Ser Glu Cys Glu Thr Phe Thr Asp Glu Asp Thr Ser Thr Leu Val
20 25 30
His Pro Glu Leu Gln Pro Glu Gly Asp Ala Asp Ser Ala Gly Gly Ser
35 40 45
Ala Val Pro Ser Glu Cys Leu Asp Ala Met Glu Glu Pro Asp His Gly
50 55 60
Ala Leu Leu Leu Leu Pro Gly Arg Pro His Pro His Gly Gln Ser Val
65 70 75 80
Ile Thr Val Ile Gly Gly Glu Glu His Phe Glu Asp Tyr Gly Glu Gly
85 90 95
Ser Glu Ala Glu Leu Ser Pro Glu Thr Leu Cys Asn Gly Gln Leu Gly
100 105 110
Cys Ser Asp Pro Ala Phe Leu Thr Pro Ser Pro Thr Lys Arg Leu Ser

```
        115                 120                 125
Ser Lys Lys Val Ala Arg Tyr Leu His Gln
    130                 135

      <210> 198
      <211> 100
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 198
Met Gly Asp Val Lys Asn Phe Leu Tyr Ala Trp Cys Gly Lys Arg Lys
 1               5                  10                  15
Met Thr Pro Ser Tyr Glu Ile Arg Ala Val Gly Asn Lys Asn Arg Gln
            20                  25                  30
Lys Phe Met Cys Glu Val Gln Val Glu Gly Tyr Asn Tyr Thr Gly Met
        35                  40                  45
Gly Asn Ser Thr Asn Lys Lys Asp Ala Gln Ser Asn Ala Ala Arg Asp
    50                  55                  60
Phe Val Asn Tyr Leu Val Arg Ile Asn Glu Ile Lys Ser Glu Glu Val
65                  70                  75                  80
Pro Ala Phe Gly Val Ala Ser Pro Pro Pro Leu Thr Asp Thr Pro Asp
                85                  90                  95
Thr Thr Ala Asn
            100

      <210> 199
      <211> 127
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 199
Met Val Lys Glu Thr Thr Tyr Tyr Asp Val Leu Gly Val Lys Pro Asn
 1               5                  10                  15
Ala Thr Gln Glu Glu Leu Lys Lys Ala Tyr Arg Lys Leu Ala Leu Lys
            20                  25                  30
Tyr His Pro Asp Lys Asn Pro Asn Glu Gly Glu Lys Phe Lys Gln Ile
        35                  40                  45
Ser Gln Ala Tyr Glu Val Leu Ser Asp Ala Lys Lys Arg Glu Leu Tyr
    50                  55                  60
Asp Lys Gly Gly Glu Gln Ala Ile Lys Glu Gly Gly Ala Gly Gly Gly
65                  70                  75                  80
Phe Gly Ser Pro Met Asp Ile Phe Asp Met Phe Phe Gly Gly Gly Gly
                85                  90                  95
Arg Met Gln Arg Glu Arg Arg Gly Lys Asn Val Val His Gln Leu Ser
            100                 105                 110
Val Thr Leu Glu Asp Leu Tyr Asn Gly Ala Thr Arg Lys Leu Ala
        115                 120                 125

      <210> 200
      <211> 90
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 200
Met Ala Cys Pro Leu Asp Gln Ala Ile Gly Leu Leu Val Ala Ile Phe
 1               5                  10                  15
```

```
His Lys Tyr Ser Gly Arg Glu Gly Asp Lys His Thr Leu Ser Lys Lys
            20                  25                  30
Glu Leu Lys Glu Leu Ile Gln Lys Glu Leu Thr Ile Gly Ser Lys Leu
        35                  40                  45
Gln Asp Ala Glu Ile Ala Arg Leu Met Glu Asp Leu Asp Arg Asn Lys
    50                  55                  60
Asp Gln Glu Val Asn Phe Gln Glu Tyr Val Thr Phe Leu Gly Ala Leu
65                  70                  75                  80
Ala Leu Ile Tyr Asn Glu Ala Leu Lys Gly
                85                  90
```

<210> 201
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

```
Met Glu Thr Pro Ser Gln Arg Arg Ala Thr Arg Ser Gly Ala Gln Ala
 1               5                  10                  15
Ser Ser Thr Pro Leu Ser Pro Thr Arg Ile Thr Arg Leu Gln Glu Lys
            20                  25                  30
Glu Asp Leu Gln Glu Leu Asn Asp Arg Leu Ala Val Tyr Ile Asp Arg
        35                  40                  45
Val Arg Ser Leu Glu Thr Glu Asn Ala Gly Leu Arg Leu Arg Ile Thr
    50                  55                  60
Glu Ser Glu Glu Val Val Ser Arg Glu Val Ser Gly Ile Lys Ala Ala
65                  70                  75                  80
Tyr Glu Ala Glu Leu Gly Asp Ala Arg Lys Thr Leu Asp Ser Val Ala
                85                  90                  95
Lys Glu Arg Ala Arg Leu Gln Leu Glu Leu Ser Lys Val Arg Glu Glu
            100                 105                 110
Phe Lys Glu Leu Lys Ala Arg Asn
        115                 120
```

<210> 202
<211> 177
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202

```
Met Ala Ala Gly Val Glu Ala Ala Ala Glu Val Ala Ala Thr Glu Ile
 1               5                  10                  15
Lys Met Glu Glu Glu Ser Gly Ala Pro Gly Val Pro Ser Gly Asn Gly
            20                  25                  30
Ala Pro Gly Pro Lys Gly Glu Gly Glu Arg Pro Ala Gln Asn Glu Lys
        35                  40                  45
Arg Lys Glu Lys Asn Ile Lys Arg Gly Gly Asn Arg Phe Glu Pro Tyr
    50                  55                  60
Ala Asn Pro Thr Lys Arg Tyr Arg Ala Phe Ile Thr Asn Ile Pro Phe
65                  70                  75                  80
Asp Val Lys Trp Gln Ser Leu Lys Asp Leu Val Lys Glu Lys Val Gly
                85                  90                  95
Glu Val Thr Tyr Val Glu Leu Leu Met Asp Ala Glu Gly Lys Ser Arg
            100                 105                 110
Gly Cys Ala Val Val Glu Phe Lys Met Glu Glu Ser Met Lys Lys Ala
        115                 120                 125
```

Ala Glu Val Leu Asn Lys His Ser Leu Ser Gly Arg Pro Leu Lys Val
130 135 140
Lys Glu Asp Pro Asp Gly Glu His Ala Arg Arg Ala Met Gln Lys Ala
145 150 155 160
Gly Arg Leu Gly Ser Thr Val Phe Val Ala Asn Leu Asp Tyr Lys Val
165 170 175
Gly

<210> 203
<211> 164
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 203
Met Arg Leu Ala Val Gly Ala Leu Leu Val Cys Ala Val Leu Gly Leu
1 5 10 15
Cys Leu Ala Val Pro Asp Lys Thr Val Arg Trp Cys Ala Val Ser Glu
20 25 30
His Glu Ala Thr Lys Cys Gln Ser Phe Arg Asp His Met Lys Ser Val
35 40 45
Ile Pro Ser Asp Gly Pro Ser Val Ala Cys Val Lys Lys Ala Ser Tyr
50 55 60
Leu Asp Cys Ile Arg Ala Ile Ala Ala Asn Glu Ala Asp Ala Val Thr
65 70 75 80
Leu Asp Ala Gly Leu Val Tyr Asp Ala Tyr Leu Ala Pro Asn Asn Leu
85 90 95
Lys Pro Val Val Ala Glu Phe Tyr Gly Ser Lys Glu Asp Pro Gln Thr
100 105 110
Phe Tyr Tyr Ala Val Ala Val Val Lys Lys Asp Ser Gly Phe Gln Met
115 120 125
Asn Gln Leu Arg Gly Lys Lys Ser Cys His Thr Gly Leu Gly Arg Ser
130 135 140
Ala Gly Trp Asn Ile Pro Ile Gly Leu Leu Tyr Cys Asp Leu Pro Glu
145 150 155 160
Pro Arg Lys Pro

<210> 204
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204
Met Ser Gly Glu Ser Ala Arg Ser Leu Gly Lys Gly Ser Ala Pro Pro
1 5 10 15
Gly Pro Val Pro Glu Gly Ser Ile Arg Ile Tyr Ser Met Arg Phe Cys
20 25 30
Pro Phe Ala Glu Arg Thr Arg Leu Val Leu Lys Ala Lys Gly Ile Arg
35 40 45
His Glu Val Ile Asn Ile Asn Leu Lys Asn Lys Pro Glu Trp Phe Phe
50 55 60
Lys Lys Asn Pro Phe Gly Leu Val Pro Val Leu Glu Asn Ser Gln Gly
65 70 75 80
Gln Leu Ile Tyr Glu Ser Ala Ile Thr Cys Glu Tyr Leu Asp Glu Ala
85 90 95

```
Tyr Pro Gly Lys Lys Leu Leu Pro Asp Asp Pro Tyr Glu Lys Ala Cys
            100                 105                 110
Gln Lys Met Ile Leu Glu Leu Phe Ser Lys Val Pro Ser Leu Val Gly
        115                 120                 125
Ser Phe Ile Arg Ser Gln Asn Lys Glu Asp Tyr Asp Gly Leu Lys Glu
    130                 135                 140
Glu Phe Arg Lys Glu Phe Thr Lys Leu Glu Glu Val Leu Thr Asn Lys
145                 150                 155                 160
Lys Thr Thr Phe Phe Gly Gly Asn Ser Ile Ser Met Ile Asp Tyr Leu
                165                 170                 175
Ile Trp Pro Trp Phe Glu Arg Leu Glu Ala Met Lys Leu Asn Glu Cys
            180                 185                 190
Val Asp His Thr Pro Lys Leu Lys Leu Trp Met Ala Ala Met Lys Glu
        195                 200                 205
Asp Pro Thr Val Ser Ala Leu Leu Thr Ser Glu Lys Asp Trp Gln Gly
    210                 215                 220
Phe Leu Glu Leu Tyr Leu Gln Asn Ser Pro Glu Ala Cys Asp Tyr Gly
225                 230                 235                 240
Leu
```

<210> 205
<211> 160
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 205

```
Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu
 1               5                  10                  15
Val Glu Pro Ser Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp
            20                  25                  30
Lys Glu Gly Ile Pro Pro Asp Gln Gln Arg Leu Ile Phe Ala Gly Lys
        35                  40                  45
Gln Leu Glu Asp Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn Ile Gln Lys Glu
    50                  55                  60
Ser Thr Leu His Leu Val Leu Arg Leu Arg Gly Gly Met Gln Ile Phe
65                  70                  75                  80
Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu Val Glu Pro Ser
                85                  90                  95
Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp Lys Glu Gly Ile
            100                 105                 110
Pro Pro Asp Gln Gln Arg Leu Ile Phe Ala Gly Lys Gln Leu Glu Asp
        115                 120                 125
Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn Ile Gln Lys Glu Ser Thr Leu His
    130                 135                 140
Leu Val Leu Arg Leu Arg Gly Gly Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu
145                 150                 155                 160
```

<210> 206
<211> 197
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 206

```
Thr Ser Pro Ser Glu Ala Cys Ala Pro Leu Leu Ile Ser Leu Ser Thr
 1               5                  10                  15
```

Leu Ile Tyr Asn Gly Ala Leu Pro Cys Gln Cys Asn Pro Gln Gly Ser
20 25 30
Leu Ser Ser Glu Cys Asn Pro His Gly Gly Gln Cys Leu Cys Lys Pro
35 40 45
Gly Val Val Gly Arg Arg Cys Asp Leu Cys Ala Pro Gly Tyr Tyr Gly
50 55 60
Phe Gly Pro Thr Gly Cys Gln Gly Ala Cys Leu Gly Cys Arg Asp His
65 70 75 80
Thr Gly Gly Glu His Cys Glu Arg Cys Ile Ala Gly Phe His Gly Asp
85 90 95
Pro Arg Leu Pro Tyr Gly Gly Gln Cys Arg Pro Cys Pro Cys Pro Glu
100 105 110
Gly Pro Gly Ser Gln Arg His Phe Ala Thr Ser Cys His Gln Asp Glu
115 120 125
Tyr Ser Gln Gln Ile Val Cys His Cys Arg Ala Gly Tyr Thr Gly Leu
130 135 140
Arg Cys Glu Ala Cys Ala Pro Gly His Phe Gly Asp Pro Ser Arg Pro
145 150 155 160
Gly Gly Arg Cys Gln Leu Cys Glu Cys Ser Gly Asn Ile Asp Pro Met
165 170 175
Asp Pro Asp Ala Cys Asp Pro His Thr Gly Gln Cys Leu Arg Cys Leu
180 185 190
His His Thr Glu Gly
195

<210> 207
<211> 175
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 207
Ile Ile Arg Gln Gln Gly Leu Ala Ser Tyr Asp Tyr Val Arg Arg Arg
1 5 10 15
Leu Thr Ala Glu Asp Leu Phe Glu Ala Arg Ile Ile Ser Leu Glu Thr
20 25 30
Tyr Asn Leu Leu Arg Glu Gly Thr Arg Ser Leu Arg Glu Ala Leu Glu
35 40 45
Ala Glu Ser Ala Trp Cys Tyr Leu Tyr Gly Thr Gly Ser Val Ala Gly
50 55 60
Val Tyr Leu Pro Gly Ser Arg Gln Thr Leu Ser Ile Tyr Gln Ala Leu
65 70 75 80
Lys Lys Gly Leu Leu Ser Ala Glu Val Ala Arg Leu Leu Leu Glu Ala
85 90 95
Gln Ala Ala Thr Gly Phe Leu Leu Asp Pro Val Lys Gly Glu Arg Leu
100 105 110
Thr Val Asp Glu Ala Val Arg Lys Gly Leu Val Gly Pro Glu Leu His
115 120 125
Asp Arg Leu Leu Ser Ala Glu Arg Ala Val Thr Gly Tyr Arg Asp Pro
130 135 140
Tyr Thr Glu Gln Thr Ile Ser Leu Phe Gln Ala Met Lys Lys Glu Leu
145 150 155 160
Ile Pro Thr Glu Glu Ala Leu Arg Leu Trp Met Pro Ser Trp Pro
165 170 175

<210> 208
<211> 177

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208

```
Met Ala Ala Gly Val Glu Ala Ala Ala Glu Val Ala Ala Thr Glu Ile
 1               5                  10                  15
Lys Met Glu Glu Glu Ser Gly Ala Pro Gly Val Pro Ser Gly Asn Gly
            20                  25                  30
Ala Pro Gly Pro Lys Gly Glu Gly Glu Arg Pro Ala Gln Asn Glu Lys
        35                  40                  45
Arg Lys Glu Lys Asn Ile Lys Arg Gly Gly Asn Arg Phe Glu Pro Tyr
    50                  55                  60
Ala Asn Pro Thr Lys Arg Tyr Arg Ala Phe Ile Thr Asn Ile Pro Phe
65                  70                  75                  80
Asp Val Lys Trp Gln Ser Leu Lys Asp Leu Val Lys Glu Lys Val Gly
                85                  90                  95
Glu Val Thr Tyr Val Glu Leu Leu Met Asp Ala Glu Gly Lys Ser Arg
            100                 105                 110
Gly Cys Ala Val Val Glu Phe Lys Met Glu Glu Ser Met Lys Lys Ala
        115                 120                 125
Ala Glu Val Leu Asn Lys His Ser Leu Ser Gly Arg Pro Leu Lys Val
    130                 135                 140
Lys Glu Asp Pro Asp Gly Glu His Ala Arg Arg Ala Met Gln Lys Val
145                 150                 155                 160
Met Ala Thr Thr Gly Gly Met Gly Met Gly Pro Gly Gly Pro Gly Met
                165                 170                 175
Ile
```

<210> 209
<211> 196
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209

```
Asp Leu Gln Asp Met Phe Ile Val His Thr Ile Glu Glu Ile Glu Gly
 1               5                  10                  15
Leu Ile Ser Ala His Asp Gln Phe Lys Ser Thr Leu Pro Asp Ala Asp
            20                  25                  30
Arg Glu Arg Glu Ala Ile Leu Ala Ile His Lys Glu Ala Gln Arg Ile
        35                  40                  45
Ala Glu Ser Asn His Ile Lys Leu Ser Gly Ser Asn Pro Tyr Thr Thr
    50                  55                  60
Val Thr Pro Gln Ile Ile Asn Ser Lys Trp Glu Lys Val Gln Gln Leu
65                  70                  75                  80
Val Pro Lys Arg Asp His Ala Leu Leu Glu Glu Gln Ser Lys Gln Gln
                85                  90                  95
Ser Asn Glu His Leu Arg Arg Gln Phe Ala Ser Gln Ala Asn Val Val
            100                 105                 110
Gly Pro Trp Ile Gln Thr Lys Met Glu Glu Ile Gly Arg Ile Ser Ile
        115                 120                 125
Glu Met Asn Gly Thr Leu Glu Asp Gln Leu Ser His Leu Lys Gln Tyr
    130                 135                 140
Glu Arg Ser Ile Val Asp Tyr Lys Pro Asn Leu Asp Leu Leu Glu Gln
145                 150                 155                 160
Gln His Gln Leu Ile Gln Glu Ala Leu Ile Phe Asp Asn Lys His Thr
```

```
                165                 170                 175
Asn Tyr Thr Met Glu His Ile Arg Val Gly Trp Glu Gln Leu Leu Thr
            180                 185                 190
Thr Ile Ala Arg
        195

      <210> 210
      <211> 156
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 210
Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly Lys Glu
 1               5                  10                  15
Val Leu Leu Leu Ala His Asn Leu Pro Gln Asn Arg Ile Gly Tyr Ser
            20                  25                  30
Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Ser Leu Ile Val Gly Tyr
        35                  40                  45
Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser Gly Arg
    50                  55                  60
Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val Thr Gln
65                  70                  75                  80
Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp Leu Val
                85                  90                  95
Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys
            100                 105                 110
Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys Asp Ala
        115                 120                 125
Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Val Gln Asn Thr Thr Tyr Leu Trp
    130                 135                 140
Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Lys
145                 150                 155

      <210> 211
      <211> 92
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens

      <400> 211
Met Glu Ser Pro Ser Ala Pro Pro His Arg Trp Cys Ile Pro Trp Gln
 1               5                  10                  15
Arg Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr
            20                  25                  30
Thr Ala Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly
        35                  40                  45
Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln His Leu Phe Gly
    50                  55                  60
Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Ile
65                  70                  75                  80
Gly Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly
                85                  90

      <210> 212
      <211> 142
      <212> PRT
      <213> Homo sapiens
```

<400> 212
Glu Lys Gln Lys Asn Lys Glu Phe Ser Gln Thr Leu Glu Asn Glu Lys
1 5 10 15
Asn Thr Leu Leu Ser Gln Ile Ser Thr Lys Asp Gly Glu Leu Lys Met
20 25 30
Leu Gln Glu Glu Val Thr Lys Met Asn Leu Leu Asn Gln Gln Ile Gln
35 40 45
Glu Glu Leu Ser Arg Val Thr Lys Leu Lys Glu Thr Ala Glu Glu Glu
50 55 60
Lys Asp Asp Leu Glu Glu Arg Leu Met Asn Gln Leu Ala Glu Leu Asn
65 70 75 80
Gly Ser Ile Gly Asn Tyr Cys Gln Asp Val Thr Asp Ala Gln Ile Lys
85 90 95
Asn Glu Leu Leu Glu Ser Glu Met Lys Asn Leu Lys Lys Cys Val Ser
100 105 110
Glu Leu Glu Glu Glu Lys Gln Gln Leu Val Lys Glu Lys Thr Lys Val
115 120 125
Glu Ser Glu Ile Arg Lys Glu Tyr Leu Glu Lys Ile Gln Gly
130 135 140

<210> 213
<211> 142
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 213
Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Val Leu Thr Ala Ser Asp Gly
1 5 10 15
Leu Leu Ala Gly Asn Glu Lys Leu Thr Met Gln Asn Leu Asn Asp Arg
20 25 30
Leu Ala Ser Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala Leu Glu Ala Ala Asn Gly
35 40 45
Glu Leu Glu Val Lys Ile Arg Asp Trp Tyr Gln Lys Gln Gly Pro Gly
50 55 60
Pro Ser Arg Asp Tyr Ser His Tyr Tyr Thr Thr Ile Gln Asp Leu Arg
65 70 75 80
Asp Lys Ile Leu Gly Ala Thr Ile Glu Asn Ser Arg Ile Val Leu Gln
85 90 95
Ile Asp Asn Ala Arg Leu Ala Ala Asp Asp Phe Arg Thr Lys Phe Glu
100 105 110
Thr Glu Gln Ala Leu Arg Met Ser Val Glu Ala Asp Ile Asn Gly Leu
115 120 125
Arg Arg Val Leu Asp Glu Leu Thr Leu Ala Arg Thr Asp Leu
130 135 140

<210> 214
<211> 129
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214
Val Met Arg Val Asp Phe Asn Val Pro Met Lys Asn Asn Gln Ile Thr
1 5 10 15
Asn Asn Gln Arg Ile Lys Ala Ala Val Pro Ser Ile Lys Phe Cys Leu
20 25 30

```
Asp Asn Gly Ala Lys Ser Val Val Leu Met Ser His Leu Gly Arg Pro
        35                  40                  45
Asp Gly Val Pro Met Pro Asp Lys Tyr Ser Leu Glu Pro Val Ala Val
    50                  55                  60
Glu Leu Arg Ser Leu Leu Gly Lys Asp Val Leu Phe Leu Lys Asp Cys
65                  70                  75                  80
Val Gly Pro Glu Val Glu Lys Ala Cys Ala Asn Pro Ala Ala Gly Ser
                85                  90                  95
Val Ile Leu Leu Glu Asn Leu Arg Phe His Val Glu Glu Glu Gly Lys
            100                 105                 110
Gly Lys Asp Ala Ser Gly Asn Lys Val Lys Ala Glu Pro Ala Lys Ile
        115                 120                 125
Glu
```

<210> 215
<211> 148
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 215

```
Met Ala Thr Leu Lys Glu Lys Leu Ile Ala Pro Val Ala Glu Glu Glu
 1               5                  10                  15
Ala Thr Val Pro Asn Asn Lys Ile Thr Val Val Gly Val Gly Gln Val
            20                  25                  30
Gly Met Ala Cys Ala Ile Ser Ile Leu Gly Lys Ser Leu Ala Asp Glu
        35                  40                  45
Leu Ala Leu Val Asp Val Leu Glu Asp Lys Leu Lys Gly Glu Met Met
    50                  55                  60
Asp Leu Gln His Gly Ser Leu Phe Leu Gln Thr Pro Lys Ile Val Ala
65                  70                  75                  80
Asp Lys Asp Tyr Ser Val Thr Ala Asn Ser Lys Ile Val Val Val Thr
                85                  90                  95
Ala Gly Val Arg Gln Gln Glu Gly Glu Ser Arg Leu Asn Leu Val Gln
            100                 105                 110
Arg Asn Val Asn Val Phe Lys Phe Ile Ile Pro Gln Ile Val Lys Tyr
        115                 120                 125
Ser Pro Asp Cys Ile Ile Ile Val Val Ser Asn Pro Val Asp Ile Leu
    130                 135                 140
Thr Tyr Val Thr
145
```

<210> 216
<211> 527
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216

```
Gln Arg Ala Pro Gly Ile Glu Glu Lys Ala Ala Glu Asn Gly Ala Leu
 1               5                  10                  15
Gly Ser Pro Glu Arg Glu Glu Lys Val Leu Glu Asn Gly Glu Leu Thr
            20                  25                  30
Pro Pro Arg Arg Glu Glu Lys Ala Leu Glu Asn Gly Glu Leu Arg Ser
        35                  40                  45
Pro Glu Ala Gly Glu Lys Val Leu Val Asn Gly Gly Leu Thr Pro Pro
    50                  55                  60
```

```
Lys Ser Glu Asp Lys Val Ser Glu Asn Gly Gly Leu Arg Phe Pro Arg
65                  70                  75                  80
Asn Thr Glu Arg Pro Pro Glu Thr Gly Pro Trp Arg Ala Pro Gly Pro
                85                  90                  95
Trp Glu Lys Thr Pro Glu Ser Trp Gly Pro Ala Pro Thr Ile Gly Glu
            100                 105                 110
Pro Ala Pro Glu Thr Ser Leu Glu Arg Ala Pro Ala Pro Ser Ala Val
        115                 120                 125
Val Ser Ser Arg Asn Gly Gly Glu Thr Ala Pro Gly Pro Leu Gly Pro
    130                 135                 140
Ala Pro Lys Asn Gly Thr Leu Glu Pro Gly Thr Glu Arg Arg Ala Pro
145                 150                 155                 160
Glu Thr Gly Gly Ala Pro Arg Ala Pro Gly Ala Gly Arg Leu Asp Leu
                165                 170                 175
Gly Ser Gly Gly Arg Ala Pro Val Gly Thr Gly Thr Ala Pro Gly Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Gly Ser Gly Val Asp Ala Lys Ala Gly Trp Val Asp Asn Thr
        195                 200                 205
Arg Pro Gln Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro Pro Pro Pro Glu Ala Gln
    210                 215                 220
Pro Arg Arg Leu Glu Pro Ala Pro Pro Arg Ala Arg Pro Glu Val Ala
225                 230                 235                 240
Pro Glu Gly Glu Pro Gly Ala Pro Asp Ser Arg Ala Gly Gly Asp Thr
                245                 250                 255
Ala Leu Ser Gly Asp Gly Asp Pro Pro Lys Pro Glu Arg Lys Gly Pro
            260                 265                 270
Glu Met Pro Arg Leu Phe Leu Asp Leu Gly Pro Pro Gln Gly Asn Ser
        275                 280                 285
Glu Gln Ile Lys Ala Arg Leu Ser Arg Leu Ser Leu Ala Leu Pro Pro
    290                 295                 300
Leu Thr Leu Thr Pro Phe Pro Gly Pro Gly Pro Arg Arg Pro Pro Trp
305                 310                 315                 320
Glu Gly Ala Asp Ala Gly Ala Ala Gly Gly Glu Ala Gly Gly Ala Gly
                325                 330                 335
Ala Pro Gly Pro Ala Glu Glu Asp Gly Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu
            340                 345                 350
Glu Glu Asp Glu Glu Ala Ala Ala Pro Gly Ala Ala Ala Gly Pro Arg
        355                 360                 365
Gly Pro Gly Arg Ala Arg Ala Ala Pro Val Pro Val Val Val Ser Ser
    370                 375                 380
Ala Asp Ala Asp Ala Ala Arg Pro Leu Arg Gly Leu Leu Lys Ser Pro
385                 390                 395                 400
Arg Gly Ala Asp Glu Pro Glu Asp Ser Glu Leu Glu Arg Lys Arg Lys
                405                 410                 415
Met Val Ser Phe His Gly Asp Val Thr Val Tyr Leu Phe Asp Gln Glu
            420                 425                 430
Thr Pro Thr Asn Glu Leu Ser Val Gln Ala Pro Pro Glu Gly Asp Thr
        435                 440                 445
Asp Pro Ser Thr Pro Pro Ala Pro Pro Thr Pro Pro His Pro Ala Thr
    450                 455                 460
Pro Gly Asp Gly Phe Pro Ser Asn Asp Ser Gly Phe Gly Gly Ser Phe
465                 470                 475                 480
Glu Trp Ala Glu Asp Phe Pro Leu Leu Pro Pro Pro Gly Pro Pro Leu
                485                 490                 495
Cys Phe Ser Arg Phe Ser Val Ser Pro Ala Leu Glu Thr Pro Gly Pro
            500                 505                 510
```

Pro Ala Arg Ala Pro Asp Ala Arg Pro Ala Gly Pro Val Glu Asn
515 520 525

<210> 217
<211> 466
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 217
gaatggtgcc tgtcctgctg tctctgctgc tgcttctggg tcctgctgtc ccccaggaga 60
accaagatgg tcgttactct ctgacctata tctacactgg gctgtccaag catgttgaag 120
acgtccccgc gtttcaggcc cttggctcac tcaatgacct ccagttcttt agatacaaca 180
gtaaagacag gaagtctcag cccatgggac tctggagaca ggtggaagga atggaggatt 240
ggaagcagga cagccaactt cagaaggcca gggaggacat ctttatggag accctgaaag 300
acatcgtgga gtattacaac gacagtaacg ggtctcacgt attgcaggga aggtttggtt 360
gtgagatcga gaataacaga agcagcggag cattctggaa atattactat gatggaaagg 420
actacattga attcaacaaa gaaatcccag cctgggtccc cttcga 466

<210> 218
<211> 381
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 218
gagtttcctt cgcaagttca tgtggggtac cttcccaggc tgcctggctg accagctggt 60
tttaaagcgc cggggtaacc agttggagat ctgtgccgtg gtcctgaggc agttgtctcc 120
acacaagtac tacttcctcg tgggctacag tgaaactttg ctgtcctact tttacaaatg 180
tcctgtgcga ctccacctcc aaactgtgcc ctcaaaggtt gtgtataagt acctctagaa 240
caatcccctt ttttccatca agctgtagcc tgcagagaat ggaaacgtgg gaaaggaatg 300
gtatgtgggg gaaatgcatc ccctcagagg actgaggcat agtctctcat ctgctattga 360
ataaagacct tctatcttgt a 381

<210> 219
<211> 1293
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 219
gaggggaggc gcatggcggg gatggcgctg gcgcgggcct ggaagcagat gtcctggttc 60
tactaccagt acctgctggt cacggcgctc tacatgctgg agccctggga gcggacggtg 120
ttcaattcca tgctggtttc cattgtgggg atggcactat acacaggata cgtcttcatg 180
ccccagcaca tcatggcgat attgcactac tttgaaatcg tacaatgacc aagatgcgac 240
caggatcaga ggttccttgg ggaagaccca ccctacgaag ttggaatgag accatcagat 300
gtgataagaa actcttctag atgtcaacat aaccaacctt ataaagacta aaattcatga 360
gtagaacagg aaaatcatcc tgactcatgt gttgtgttct ttatttttaa ttttcaaaga 420
ggctcttgta tagcagtttt tgtctatttt aacattgtag tcatttgtac tttgatatca 480
gtattttctt aacctttgtg actgtttcaa tattaccccc gtgaaagctt ttcttaatgt 540
aactttgagt acattttaat tgccttctat ttttaaaact caaaatcatt agttgggctt 600
tactgttctt gctattgtat ggcatataca tctgcctgga tatatttcta ctcttgacca 660
aagttttgta aagaacaata taagatttcg ggtaggggta tggggaggga agatatttta 720
ttgagaacta cttaacaaaa gatttatctg taagcttgaa ctcaggagta cagttttagc 780
tatctagact ctaacagctt ttgctttaaa attattaaag tgtttcttaa tgaaaaagaa 840
aagatcttgc taaagttaaa ataaggaaca tttcaccttt taaatattta attcttatgt 900
ggacttattt ccagaaaact ttggtgataa ttcttgagac aaaaggtggt taagtagcat 960
tattatgtaa tgcttatata ccatagagtt tttaatagaa gagaaatcca tttcctccga 1020
gggtcactat taacaatgta cttccttaaa tttagtttaa tgattgtaat gggtgctgca 1080

tttgcacatt gcattaagtt atgatgagac gaattgttgt taaaaattat agcaaaaaga 1140
aatgtaaact tggttaaaat cctttcactc tttgtattgt ttttttaag gtttttattc 1200
cttaaatgta aaatgactac ctaatttttt gatgtaaata cattaaattc aaagagaaaa 1260
aaaatcaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaactc gag 1293

<210> 220
<211> 983
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 220
caggttattc tgatcctgcc gcctgtcttc cctgtaagag tggagcctcg aggtgtacct 60
taaagtgacc ggaatgttag agatgcaatt tgcagagctg gggcaaggaa gggctccttg 120
tcactgtagt tactttcctt gcagtggcca aatgcccaat aagaaggaat acatgaccac 180
tgctgtgggg agtcagcagg tgcgtgatgc agctggccac actccatcca cggccatgac 240
ataaaacaga caagaagtaa ggctggactg taacacctca aggcctgctc cagtgaccca 300
ctttcttcag agaggctcta ccacacacac aaccaccttc caaatttaca ctcagatcac 360
tacaccatgt ctcccaagtt aaaacatgta tccacctaga ctttaaatgt gctttgtaac 420
tgttgatggc actgtacaga gggccaaagt atttcccatc agatagcatt tttctgaacc 480
catgcctctt gggacgagat cacaggactt gacccatcat caaataggac caggtgacct 540
acagagacat cacaatgatg gcttcctaca gtcaagtcca tttccaataa tgctctcatc 600
taagagaacc catgaacctt atttgaatcc tggttcaaac aaaaacctta aattatttat 660
gagacaatta taaacttgat agattttgat gtgtgaaggt atttatgaat atttttagtc 720
agtgatggta tactgttaag gaaaaggttc atattttagg gacaaaggct gaaacattta 780
tggacagagt gatatgatat ctgggatttg ttttaggatg aagtgggagg gaggaaatga 840
atggaaatag tgttgaaaca gtattggcca cgagtcagct attgtgtgct aagacgctcc 900
tcacaccagt ctactctgta tgtgtttgaa tatctctgta ataaacttaa caaggaaaaa 960
aaaaaaaaaa aaaaaaactc gag 983

<210> 221
<211> 373
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 221
cattttatgg gttaattttt tattaaatag caataagata cttttataac tcaataaaat 60
tattcaatga tacattcgga aaataaatgt ataaaatatg aaaaagtact aaaaagcatt 120
tttcagtact tttaggtaag attaatccaa ctaaacacta gcatatgtta tacagtaata 180
ataaggggaa aatacaataa tgttgagaaa gcaaactcaa agcatagatc aatgaaaaaa 240
ttgagaaatg gacataaatg atttagtatt tttaaagaga gtgaaaaatc attattttat 300
gcttttgtgt agcgttagat gaattaaata acatatgcac atatagcttt gcgatacaaa 360
tttccagacc ata 373

<210> 222
<211> 544
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 222
cagagatgct gctgctacaa aggatcggtg taagcagtta acccaggaaa tgatgacaga 60
gaaagaaaga agcaatgtgg ttataacaag gatgaaagat cgaattggaa cattagaaaa 120
ggaacataat gtatttcaaa acaaaataca tgtcagttat caagagactc aacagatgca 180
gatgaagttt cagcaagttc gtgagcagat ggaggcagag atagctcact tgaagcagga 240
aaatggtata ctgagagatg cagtcagcaa cactacaaat caactggaaa gcaagcagtc 300
tgcagaacta aataaactac gccaggatta tgctaggttg gtgaatgagc tgactgagaa 360
aacaggaaag ctacagcaag aggaagtcca aaagaagaat gctgagcaag cagctactca 420

gttgaaggtt caactacaag aagctgagag aaggtgggaa gaagttcaga gctacatcag 480
gaagagaaca gcggaacatg aggcagcaca gctagattta cagagtaaat ttgtggccaa 540
agaa 544

<210> 223
<211> 316
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 223
gaggcaaggg atatgcttta gtgcctatta tagttaattc ttcaactcca aagtctaaaa 60
cagttgaatc tgctgaagga aaatctgaag aagtaaatga aacattagtt atacccactg 120
aggaagcaga aatggaagaa agtggacgaa gtgcaactcc tgttaactgt gaacagcctg 180
atatcttggt ttcttctaca ccaataaatg aaggacagac tgtgttagac aaggtggctg 240
agcagtgtga acctgctgaa agtcagccag aagcacttct gagaggaaga tgtttgcaag 300
gtaactctaa cagttg 316

<210> 224
<211> 1583
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 224
cagaccacgt ctgccctcgc cgctctagcc ctgcgcccca gcccggccgc ggcacctccg 60
cctcgccgcc gctaggtcgg ccggctccgc ccggctgccg cctaggatga atatcatgga 120
cttcaacgtg aagaagctgg cggccgacgc aggcaccttc ctcagtcgcg ccgtgcagtt 180
cacagaagaa aagcttggcc aggctgagaa gacagaattg gatgctcact tagagaacct 240
ccttagcaaa gctgaatgta ccaaaatatg gacagaaaaa ataatgaaac aaactgaagt 300
gttattgcag ccaaatccaa atgccaggat agaagaattt gtttatgaga aactggatag 360
aaaagctcca agtcgtataa acaacccaga acttttggga caatatatga ttgatgcagg 420
gactgagttt ggcccaggaa cagcttatgg taatgccctt attaaatgtg gagaaaccca 480
aaaaagaatt ggaacagcag acagagaact gattcaaacg tcagccttaa attttcttac 540
tcctttaaga aactttatag aaggagatta caaaacaatt gctaaagaaa ggaaactatt 600
gcaaaataag agactggatt tggatgctgc aaaaacgaga ctaaaaaagg caaaagctgc 660
agaaactaga aattcatctg aacaggaatt aagaataact caaagtgaat ttgatcgtca 720
agcagagatt accagacttc tgctagaggg aatcagcagt acacatgccc atcaccttcg 780
ctgtctgaat gactttgtag aagcccagat gacttactat gcacagtgtt accagtatat 840
gttggacctc cagaaacaac tgggaagttt tccatccaat tatcttagta acaacaatca 900
gacttctgtg acacctgtac catcagtttt accaaatgcg attggttctt ctgccatggc 960
ttcaacaagt ggcctagtaa tcacctctcc ttccaacctc agtgacctta aggagtgtag 1020
tggcagcaga aaggccaggg ttctctatga ttatgatgca gcaaacagta ctgaattatc 1080
acttctggca gatgaggtga tcactgtgtt cagtgttgtt ggaatggatt cagactggct 1140
aatgggggaa aggggaaacc agaagggcaa ggtgccaatt acctacttag aactgctcaa 1200
ttaagtaggt ggactatgga aaggttgccc atcatgactt tgtatttata tacaattaac 1260
tctaaataaa gcaggttaag tatcttccat gttaatgtgt taagagactg aaaataccag 1320
ccatcagaaa ctggcctttt tgccaataaa gttgcatggt aaatatttca ttacagaatt 1380
tatgttagag ctttcatgcc aagaatgttt tcttacaaaa ttctcttttt attgaggttt 1440
cactaataag cagcttctac ttttgagcct caacttaaag cagaactgtt ttttactgga 1500
tttttcatta acagcaagct tttttttttа tgtaaaataa atctattgtg aattgaaaaa 1560
aaaaaaaaaa aaaaaaactc gag 1583

<210> 225
<211> 491
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 225
gaacaacatc atcttgaatc actagataga ctcttgacgg aaagcaaagg ggaaatgaaa 60
aaggaaaata tgaagaaaga tgaagcttta aaagcattac agaaccaagt atctgaagaa 120
acaatcaagg ttaggcaact agattcagca ttggaaattt gtaaggaaga acttgtcttg 180
catttgaatc aattggaagg aaataaggaa aagtttgaaa aacagttaaa gaagaaatct 240
gaagaggtat attgtttaca gaaagagcta aagataaaaa atcacagtct tcaagagact 300
tctgagcaaa acgttattct acagcatact cttcagcaac agcagcaaat gttacaacaa 360
gagacaatta gaaatggaga gctagaagat actcaaacta aacttgaaaa acaggtgtca 420
aaactggaac aagaacttca aaaacaaagg gaaagttcag ctgaaaagtt gagaaaaatg 480
gaggagaaat g 491

<210> 226
<211> 483
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 226
cagccgcacg ccgcggagca ggggctcgga ggtcccggga ttacggtgct cgagcacgct 60
ggtgggaaag gacccgggac ttgaacagtg ttgtgcggcg ccatgcaggt ctccagcctc 120
aatgaggtga agatttacag cctcagctgc ggcaagtccc ttcctgagtg gctttctgat 180
aggaagaaga gagcgctaca gaagaaagat gtagatgtcc gtaggagaat tgaacttatt 240
caggactttg aaatgcctac tgtgtgtacc actattaagg tgtcaaaaga tggacagtac 300
attttagcaa ctggaacata taaacctcgg gttcgatgtt atgacaccta tcaattatcc 360
ttgaagtttg aaaggtgttt agattcagaa gttgtcacct ttgaaatttt gtctgatgac 420
tactcaaaga ttgtcttctt acataatgat agatacattg aatttcattc gcaatcaggt 480
ttt 483

<210> 227
<211> 486
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 227
gagcctcgct aagctccgac tctgggcggc accgggcgtc ccacgatgcc gaagaacaag 60
aagcggaaca ctccccaccg cggtagcagt gctggcggcg gcgggtcagg agcagccgca 120
gcgacggcgg cgacagcagg tggccagcat cgaaatgttc agccttttag tgatgaagat 180
gcatcaattg aaacagtgag ccattgcagt ggttatagcg atccttccag ttttgctgaa 240
gatggaccag aagtccttga tgaggaagga actcaagaag acctagagta caagttgaag 300
ggattaattg acctaaccct ggataagagt gcgaagacaa ggcaagcagc tcttgaaggt 360
attaaaaatg cactggcttc aaaaatgctg tatgaattta ttctggaaag gagaatgact 420
ttaactgata gcattgaacg ctgcctgaaa aaaggtaaga gtgatgagca acgtgcagct 480
gcagcg 486

<210> 228
<211> 494
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 228
gaggccagga ctccgggaat gcgagcaggc cccttattct cccagtggcc tcggtctgtc 60
cccacagcgg cccggtcagg gttgcccgag ccccaaggcg gggggcggca ccggggtgct 120
gaaagggaca gaatgctttg acctccaagc tgttttaaat ctagtagata agccagatcc 180
tgtgttgcca taagcccttg gcccacattt aagtgggaat gcagctagct tggatgtctg 240
aaactttgta agcgccttct gtctgaatcc tgaacacagg caccaagact actgaagaag 300
ctcgtcattc ttgtgcaggg atagccacac aagcaaacat gtttgcaaaa cttgaaagaa 360
agaaaattgc agaaagaaga cttgctgttc ttaagaggcc caggaaggtg ctacttagga 420

atcccaccgg cttgtgaagc aagggaatca agtttgcctt caatggggaa cttgacttca 480
ggaaaatgaa cttt 494

<210> 229
<211> 465
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 229
gtcagagagc tggtataacc tcctgttgga catgcagaac cgactcaata aggtcatcaa 60
aagcgtgggc aagattgagc actccttctg gagatccttt cacactgagc gaaagacaga 120
accagccaca ggcttcatcg atggtgatct gattgaaagt ttcctagata tcagccgccc 180
taagatgcag gaggttgtgg caaacttgca gtatgatgat ggcagtggta tgaagcggga 240
ggcaactgca gatgacctca tcaaagtcgt ggaggaacta actcggatcc attagccaag 300
gacaggatct cttttcctga ccctcctaaa ggcgttgccc tcctatcctc ccttccttgc 360
ccacccttgg tttctttggc atgggaaggt tttccttaac cacttgccct agagccacca 420
gtgaccttgt gtggaaacag ggtttttttt acttaaaaca gttca 465

<210> 230
<211> 495
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 230
caggggaaag ggtgtttggc cttgaccagc cactgctgac ctcaatctca gacctacaga 60
tggtgaatat ctccctgcga gtgttgtctc gacccaatgc tcaggagctt cctagcatgt 120
accagcgcct agggctggac tacgaggaac gagtgttgcc gtccattgtc aacgaggtgc 180
tcaagagtgt ggtggccaag ttcaatgcct cacagctgat cacccagcgg gcccaggtat 240
ccctgttgat ccgccgggag ctgacagaaa gggccaaagg acttcagcct catcctggat 300
gatgtggcca tcacagactt gagctttagc cgagaagtac acaagctgcc tgtaagaaac 360
ccaaccaagt ggggtgaatt ccaaaaaccc gtgggggtga agggcttctt aagaatgcaa 420
ggaaggagga aaagaattcc atgggggggg ggttccttaa cccaggaaca ggggtttccc 480
ttgaattttt ttcca 495

<210> 231
<211> 498
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 231
ggcagcttct gagaccaggg ttgctccgtc cgtgctccgc ctcgccatga cttcctacag 60
ctatcgccag tcgtcggcca cgtcgtcctt cggaggcctg ggcggcggct ccgtgcgttt 120
tgggccgggg gtcgcttttc gcgcgcccag cattcacggg ggctccggcg gccgcggcgt 180
atccgtgtcc tccgcccgct ttgtgtcctc gtcctcctcg gggggctacg gcggcggcta 240
cggcggcgtc ctgaccgcgt ccgacgggct gctggcgggc aacgagaagc taaccatgca 300
gaacctcaac gaccgcctgc ctcctacctg gacaaagtgc gcgccctgga agcgggcaac 360
ggcgaactta gaggtgaaag aatcccgcga actggtacca aaaacaaggg gcctggggcc 420
ttccgcgact tacagccaac ttactacacc gaacattcaa gaacttgcgg gaacaaaaat 480
ttttggtgcc acccattt 498

<210> 232
<211> 465
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 232

caggccggcc gagtaggaaa gctggaggcg cgggtgggga acatgtctga gtcggagctc 60
ggcaggaagt gggaccggtg tctggcggat gcggtcgtga agataggtac tggttttgga 120
ttaggaattg ttttctcact taccttcttt aaaagaagaa tgtggccatt agccttcggt 180
tctggcatgg gattaggaat ggcttattcc aactgtcagc atgatttcca ggctccatat 240
cttctacatg gaaaatatgt caaagagcag gagcagtgac ttcacctgag aacatcccag 300
cgggaggaca agagaaaatc atgtttattc ctcaggaata cttgaagtgc cctggagtaa 360
actgccattc ttctgtaaca atggtatcag taatgcttta aactccagca cctggttatg 420
catttgaaac ccaagtctgg ttcttggttt ggattttctc tctgg 465

<210> 233
<211> 366
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(366)
<223> n = A,T,C or G

<400> 233
cagtaaaaaa ggttatgttt tattaattgc tggacaaccg tgggaaaaca aataagcaat 60
tgacaccacc aaattcttat tacattcaan ataaaanatt tattcacacc acaaaaagat 120
aatcacaaca aaatatacac taacttaaaa aacaaaagat tatagtgaca taaaatgtta 180
tattctcttt ttaagtgggt aaaagtattt tgtttgcttc tacataaatt tctattcatg 240
ananaataac aaatattaaa atacagtgat agtttgcatt tcttctatag aatgaacata 300
gacataaccc tgaagctttt agtttacagg gagtttccat gaagccacaa actaaactaa 360
ttatca 366

<210> 234
<211> 379
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 234
gagggcagcc ctcctacctg cgcacgtggt gccgccgctg ctgcctcccg ctcgccctga 60
acccagtgcc tgcagccatg gctcccggcc agctcgcctt atttagtgtc tctgacaaaa 120
ccggccttgt ggaatttgca agaaacctga ccgctcttgg tttgaatctg gtcgcttccg 180
gagggactgc aaaagctctc agggatgctg gtctggcagt cacagatgtc tctgagttga 240
cgggatttct gaaatgttgg ggggacgtgt gaaaactttg catcctgcac gatcccatgc 300
tggaatccta gctcctaata ttcagaagat aatgcttgac atgcgccaca cttgattcaa 360
tcttataaca attgttgcc 379

<210> 235
<211> 406
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 235
caggctgcac catgtacccc accttcagtt taaaagaaaa aaaaaatccc cttcactcct 60
actgggaggt gggacccctt tcattttcag ttttgctcat ctagggaaaa taaggctttg 120
gtttccagtt taattgtttt tgaccttcta aaatgttttt atgttagcac tgatagttgg 180
cattactgtt gttaagcact gtgttccaga ccgtgtctga cttagtgtaa cctaggagat 240
tttatagttt tattttaatg aaaccctgat tgacgcacag cagtggggag aacagcgtct 300
tttacctgtc accgaagcca ggaagccccg tttgtaagcg tgtgttgtgg tgctttattg 360
tacatcctcc agtggcgttc tttttactct aatgttcttt tggttt 406

<210> 236
<211> 278
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 236
gagattagca cctgtgaaca atgcgttctc tgatgacact ctgagcatgg accaacgcct 60
tcttaagcta attctgcaaa atcacatatt gaaagtaaaa gttggcctta gcgacctcta 120
caatggacag atactggaaa ccattggagg caaacaactc cgagtctttg tgtatcggac 180
ggctatctgc atagaaaact catgcatggt gagaggaagc aagcagggaa ggaacggtgc 240
cattcacata ttccgagaga tcatccaacc agcagaat 278

<210> 237
<211> 322
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 237
cagggccgtg gcggaggagg agcgctgcac ggtggagcgt cgggccgacc tcacctacgc 60
ggagttcgtg cagcagtacg tgcgcccctg atcgcggagg tcgcgtcctg ttcaccggcc 120
cgtctgcccc gaccgcccaa ggccgccttc ccctgacctc gcgcgcacgc gtggggctgg 180
ggcggcgagg ctggcggtcc ggcctggccg cgactctgcc cttctttcca gaggttccgg 240
gccctgtgct cccgcgacag gttgctggct tcgtttgggg acagagtggt ccggtgagca 300
ccgccaacac ctactcctac ct 322

<210> 238
<211> 613
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (399)
<223> n=A,T,C or G

<400> 238
gaattcggca ccagccttct tggatcagga ccagtctcca ccccgtttct acagtggaga 60
tcagcctcct tcttatcttg gtgcaagtgt ggataaactc catcaccctt tagaatttgc 120
agacaaatct cccacacctc ctaatttacc tagcgataaa atctaccctc cttctgggtc 180
ccccgaagag aataccagca cagccaccat gacttacatg acaactactc cagcaacagc 240
ccaaatgagc accaaggaag ccagctggga tgtggctgaa caacccacca ctgctgattt 300
tgctgctgcc acacttcagc gcacgcacag aactaatcgt ccccttcccc ctccgccttc 360
ccagagatct gcagagcagc caccagttgt ggggcaggna caagcagcaa ccaatatagg 420
attaaataat tcccacaagg ttcaaggagt agttccagtt ccagagaggc cacctgaacc 480
tcgagccatg gatgaccctg cgtctgcctt catcagtgac agtggtgctg ctgctgctca 540
gtgtcccatg gctacagctg tccagccagg cctgcctgag aaagtgcggg acggtgcccg 600
ggtcccgctg ctg 613

<210> 239
<211> 613
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 239
gaattcggca ccaggggaca ctggtgctga gctggatgat gatcagcact ggtctgacag 60

cccgtcggat gctgacagag agctgcgttt gccgtgccca gctgaggggg aagcagagct 120
ggagctgagg gtgtcggaag atgaggagaa gctgcccgcc tcaccgaagc accaagagag 180
aggtccctcc caagccacca gccccatccg gtctccccag gaatcagctc ttctgttcat 240
tccagtccac agcccctcaa cagaggggcc ccaactccca cctgtccctg ccgccaccca 300
ggagaaatca cctgaggagc gccttttccc tgagcctttg ctccccaaag agaagcccaa 360
agctgatgcc ccctcggatc tgaaagctgt gcactctccc atccgatcac agccagtgac 420
cctgccagaa gctaggactc ctgtctcacc agggagcccg cagccccagc cacccgtggc 480
ggcctccacg cccccaccca gcgaggtctc cagagccttc tctctcctgt gcaaaatggc 540
aactcttaag gaaaaactca ttgcaccagt tgcggaagaa gaggcaacag ttccaaacaa 600
taagatcact gta 613

<210> 240
<211> 585
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 240
gaattcggca cgaggtgaga tctacgatga actttaagat tggaggtgtg acagaacgca 60
tgccaacccc agttattaaa gcttttggca tcttgaagcg agcggccgct gaagtaaacc 120
aggattatgg tcttgatcca aagattgcta atgcaataat gaaggcagca gatgaggtag 180
ctgaaggtaa attaaatgat cattttcctc tcgtggtatg gcagactgga tcaggaactc 240
agacaaatat gaatgtaaat gaagtcatta gcaatagagc aattgaaatg ttaggaggtg 300
aacttggcag caagatacct gtgcatccca acgatcatgt taataaaagc cagagctcaa 360
atgatacttt tcccacagca atgcacattg ctgctgcaat agaagttcat gaagtactgt 420
taccaggact acagaagtta catgatgctc ttgatgcaaa atccaaagag tttgcacaga 480
tcatcaagat tggacgtact catactcagg atgctgttcc acttactctt gggcaggaat 540
ttagtggtta tgttcaacaa gtaaaatatg caatgacaag aataa 585

<210> 241
<211> 566
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 241
gaattcggca ccaggcgagc tgcacctcga ggtgaaggcc tcactgatga acgatgactt 60
cgagaagatc aagaactggc agaaggaagc ctttcacaag cagatgatgg gcggcttcaa 120
ggagaccaag gaagctgagg acggctttcg gaaggcacag aagccctggg ccaagaagct 180
gaaagaggta gaagcagcaa agaaagccca ccatgcagcg tgcaaagagg agaagctggc 240
tatctcacga gaagccaaca gcaaggcaga cccatccctc aaccctgaac agctcaagaa 300
attgcaagac aaaatagaaa agtgcaagca agatgttctt aagaccaaag agaagtatga 360
gaagtccctg aaggaactcg accagggcac accccagtac atggagaaca tggagcaggt 420
gtttgagcag tgccagcagt tcgaggagaa acgccttcgc ttcttccggg aggttctgct 480
ggaggttcag aagcacctag acctgtccaa tgtggctggc tacaaagcca tttaccatga 540
cctggagcag agcatcagag cagctg 566

<210> 242
<211> 556
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 242
gaattcggca cgagcaaagg tgaagcagga catgcctccg cccgggggct atgggcccat 60
cgactacaaa cggaacttgc cgcgtcgagg actgtcgggc tacagcatgc tggccatagg 120
gattggaacc ctgatctacg ggcactggag cataatgaag tggaaccgtg agcgcaggcg 180
cctacaaatc gaggacttcg aggctcgcat cgcgctgttg ccactgttac aggcagaaac 240
cgaccggagg accttgcaga tgcttcggga gaacctggag gaggaggcca tcatcatgaa 300

ggacgtgccc gactggaagg tgggggagtc tgtgttccac acaacccgct gggtgccccc 360
cttgatcggg gagctgtacg ggctgcgcac cacagaggag gctctccatg ccagccacgg 420
cttcatgtgg tacacgtagg ccctgtgccc tccggccacc tggatccctg cccctcccca 480
ctgggacgga ataaatgctc tgcagacctg gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 540
aaaaaaaaaa ctcgag 556

<210> 243
<211> 591
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 243
gtctatgttt gcagaaatac agatccaaga caaagacagg atgggcactg ctggaaaagt 60
tattaaatgc aaagcagctg tgctttggga gcagaagcaa cccttctcca ttgaggaaat 120
agaagttgcc ccaccaaaga ctaaagaagt tcgcattaag attttggcca caggaatctg 180
tcgcacagat gaccatgtga taaaaggaac aatggtgtcc aagtttccag tgattgtggg 240
acatgaggca actgggattg tagagagcat tggagaagga gtgactacag tgaaaccagg 300
tgacaaagtc atccctctct ttctgccaca atgtagagaa tgcaatgctt gtcgcaaccc 360
agatggcaac ctttgcatta ggagcgatat tactggtcgt ggagtactgg ctgatggcac 420
caccagattt acatgcaagg gcaaaccagt ccaccacttc atgaacacca gtacatttac 480
cgagtacaca gtggtggatg aatcttctgt tgctaagatt gatgatgcag ctcctcctga 540
gaaagtctgt ttaattggct gtgggttttc cactggatat ggcgctgctg t 591

<210> 244
<211> 594
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 244
gaattcggca cgagaacaga gtgaactgag catcagtcag aaaaagtcta tgtttgcaga 60
aatacagatc caagacaaag acaggatggg cactgctgga aaagttatta aatgcaaagc 120
agctgtgctt tgggagcaga agcaaccctt ctccattgag gaaatagaag ttgccccacc 180
aaagactaaa gaagttcgca ttaagatttt ggccacagga atctgtcgca cagatgacca 240
tgtgataaaa ggaacaatgg tgtccaagtt tccagtgatt gtgggacatg aggcaactgg 300
gattgtagag agcattggag aaggagtgac tacagtgaaa ccaggtgaca aagtcatccc 360
tctctttctg ccacaatgta gagaatgcaa tgcttgtcgc aacccagatg gcaacctttg 420
cattaggagc gatattactg gtcgtggagt actggctgat ggcaccacca gatttacatg 480
caagggcaaa ccagtccacc acttcatgaa caccagtaca tttaccgagt acacagtggt 540
ggatgaatct tctgttgcta agattgatga tgcagctcct cctgagaaag tctg 594

<210> 245
<211> 615
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (105)
<223> n=A,T,C or G

<400> 245
gtccctttcc tctgctgccg ctcggtcacg cttgtgcccg aaggaggaaa cagtgacaga 60
cctggagact gcagttctct atccttccac agctctttca ccatnctgga tcacttcctt 120
tgaatgcaga agcttgctgg ccaaaagatg tgggaattgt tgcccttgag atctattttc 180
cttctcaata tgttgatcaa gcagagttgg aaaaatatga tggtgtagat gctggaaagt 240
ataccattgg cttgggccag gccaagatgg gcttctgcac agatagagaa gatattaact 300

ctctttgcat gactgtggtt cagaatctta tggagagaaa taacctttcc tatgattgca 360
ttgggcggct ggaagttgga acagagacaa tcatcgacaa atcaaagtct gtgaagacta 420
atttgatgca gctgtttgaa gagtctggga atacagatat agaaggaatc gacacaacta 480
atgcatgcta tggaggcaca gctgctgtct tcaatgcttg ttaactggat tgagtccagc 540
tcttgggatg gacggtatgc cctggtaagt tgcaggagat attgctgtat atgccacagg 600
aaatgctaga cctac 615

<210> 246
<211> 546
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 246
gaattcggca ccaggctgcc tcccgctcgc cctgaaccca gtgcctgcag ccatggctcc 60
cggccagctc gccttattta gtgtctctgc aaaaccggcc ttgtgaattt gcaagaaacc 120
tgaccgctct tggtttgaat ctggtcgctt ccggagggac tgcaaaagct ctcagggatg 180
ctggtctggc agtcagagat gtctctgagt tgacgggatt tcctgaaatg ttgggggggac 240
gtgtgaaaac tttgcatcct gcagtccatg ctggaatcct agctcgtaat attccagaag 300
ataatgctga catggccaga cttgatttca atcttataag agttgttgcc tgcaatctct 360
atccctttgt aaagacagtg gcttctccag gtgtaactgt tgaggaggct gtggagcaaa 420
ttgacattgg tggagtaacc ttactgagag ctgcagccaa aaaccacgct cgagtgacag 480
tggtgtgtga accagaggac tatgtgggtg ggtgtccacg gagatgcaga gctccgagag 540
taagga 546

<210> 247
<211> 564
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 247
gaattcggca ccagagatca cgtgcagtga gatgcagcaa aaagttgaac ttctgagata 60
tgaatctgaa aagcttcaac aggaaaattc tattttgaga aatgaaatta ctactttaaa 120
tgaagaagat agcatttcta acctgaaatt agggacatta aatggatctc aggaagaaat 180
gtggcaaaaa acggaaactg taaaacaaga aaatgctgca gttcagaaga tggttgaaaa 240
tttaaagaaa cagatttcag aattaaaaat caaaaaccaa caattggatt tggaaaatac 300
agaacttagc caaaagaact ctcaaaacca ggaaaaactg caagaactta atcaacgtct 360
aacagaaatg ctatgccaga aggaaaaaga gccaggaaac agtgcattgg aggaacggga 420
acaagagaag tttaatctga aagaagaact ggaacgttgt aaagtgcagt cctccacttt 480
agtgtcttct ctggaggcgg agctctctga agttaaaata cagacccata ttgtgcaaca 540
ggaaaaccac cttctcaaag atga 564

<210> 248
<211> 434
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 248
gttcttgttt gtggatcgct gtgatcgtca cttgacaatg cagatcttcg tgaagactct 60
gactggtaag accatcaccc tcgaggttga gcccagtgac accatcgaga atgtcaaggc 120
aaagatccaa gataaggaag gcatccctcc tgaccagcag aggctgatct ttgctggaaa 180
acagctggaa gatgggcgca ccctgtctga ctacaacatc cagaaagagt ccaccctgca 240
cctggtgctc cgtctcagag gtgggatgca aatcttcgtg aagacactca ctggcaagac 300
catcaccctt gaggtggagc ccagtgacac catcgagaac gtcaaagcaa agatccagga 360
caaggaaggc attcctcctg accagcagag gttgatcttt gccggaaagc cagcctggga 420
agatggggcc gcca 434

<210> 249
<211> 416
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 249
gcgggcccag gaggcggcgg cggcggcggc ggacgggccc cccgcggcag acggcgagga 60
cggacaggac ccgcacagca agcacctgta cacggccgac atgttcacgc acgggatcca 120
gagcgccgcg cacttcgtca tgttcttcgc gccctggtgt ggacactgcc agcggctgca 180
gccgacttgg aatgacctgg gagacaaata caacagcatg gaagatgcca aagtctatgt 240
ggctaaagtg gactgcacgg cccactccga cgtgtgctcc gcccaggggg tgcgaggata 300
ccccacctta aagcttttca agccaggcca agaagctgtg aagtaccagg gtcctcggga 360
cttccagaca ctggaaaact ggatgctgca gacactgaac gaggagccag tgacac 416

<210> 250
<211> 504
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 250
gaattcggca cgaggcgggt aacgttatag tatttgtcag aagttggggt ctccgtgggc 60
attgtgatcc gtcccaggca gtggattagg aggccagaag gagatccctt ccacggtgct 120
aggctgagat ggatcctctc agggcccaac agctggctgc ggagctggag gtggagatga 180
tggccgatat gtacaacaga atgaccagtg cctgccaccg gaagtgtgtg cctcctcact 240
acaaggaagc agagctctcc aagggcgagt ctgtgtgcct ggaccgatgt gtctctaagt 300
acctggacat ccatgagcgg atgggcaaaa agttgacaga gttgtctatg caggatgaag 360
agctgatgaa gagggtgcag cagagctctg ggcctgcatg aggtccctgt cagtatacac 420
cctggggtgt accccacccc ttcccacttt aataaacgtg ctccctgttg ggtgtcatct 480
gtgaagactg ccaggcctag ctct 504

<210> 251
<211> 607
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 251
gatgaaaata cacaatttta ctagcaaatg cctctactgt aatcgctatt tacccacaga 60
tactctgctc aaccatatgt taattcatgg tctgtcttgt ccatattgcc gttcaacttt 120
caatgatgtg gaaaagatgg ccgcacacat gcggatggtt cacattgatg aagagatggg 180
acctaaaaca gattctactt tgagttttga tttgacattg cagcagggta gtcacactaa 240
catccatctc ctggtaacta catacaatct gagggatgcc ccagctgaat ctgttgctta 300
ccatgcccaa aataatcctc cagttcctcc aaagccacag ccaaaggttc aggaaaaggc 360
agatatccct gtaaaaagtt cacctcaagc tgcagtgccc tataaaaaag atgttgggaa 420
aacccttttgt cctctttgct tttcaatcct aaaaggaccc atatctgatg cacttgcaca 480
tcacttacga gagaggcacc aagttattca gacggttcat ccagttgaga aaaagctcac 540
ctacaaatgt atccattgcc ttggtgtgta taccagcaac atgaccgcct caactatcac 600
tctgcat 607

<210> 252
<211> 618
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 252
gaattcgcac caggggtcct gctggtcttc gcctttcttc tccgcttcta ccccgtcggc 60
cgctgccact ggggtccctg gccccaccga catggcggcg gtgttgagca agtcctggag 120

cgcacggagc tgaacaagct gcccaagtct gtccagaaca aacttgaaaa gttccttgct 180
gatcagcaat ccgagatcga tggcctgaag gggcggcatg agaaatttaa ggtggagagc 240
gaacaacagt attttgaaat agaaaagagg ttgtcccaca gtcaggagag acttgtgaat 300
gaaacccgag agtgtcaaag cttgcggctt gagctagaga aactcaacaa tcaactgaag 360
gcactaactg agaaaaacaa agaacttgaa attgctcagg atcgcaatat tgccattcag 420
agccaattta caagaacaaa ggaagaatta gaagctgaga aaagagactt aattagaacc 480
aatgagagac tatctcaaga acttgaatac ttaacagagg atgttaaacg tctgaatgaa 540
aaacttaaag aaagcaatac aacaaagggt gaacttcagt taaaattgga tgaacttcaa 600
gcttctgatg tttctgtt 618

<210> 253
<211> 1201
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 253
gaattcggca ccagggtggc gagcgcggct gctgtgctgg ggcgagcagc ggggaccgtg 60
tgtgagtttg gcatgatttg gtcccctggg attctgcctt agcaagaaag aagttggaaa 120
tacttcctgg aagaaaacta aaacaataca aaagccacag cttattgatt gcatgtcagc 180
ccccttacaa atatggacac atttcctagc ctatttccac ctggaggaga tagtaggctg 240
aatcctgagc ctgagttcca aaatatgtta attgatgaaa gggtacgctg tgaacatcat 300
aaacataatt atcaggctct gaaaattgaa cacaaaaggt tgcaggaaga atatgtaaaa 360
tcacaaaatg aacttaaacg tgtattaatt gaaaagcaag caagccagga aaaattccaa 420
ctgctccttg aagacttaag gggagaatta gtagagaaag ctagagacat agaaaaaatg 480
aaactgcagg tactaacacc acaaaaattg gaattggtaa aagcccaact acaacaagaa 540
ttagaagctc caatgcgaga acgttttcgg actcttgatg aagaagtgga aaggtacaga 600
gctgagtata acaagctgcg ctacgagtat acatttctca agtcagagtt tgaacaccag 660
aaagaagagt ttactcgggt ttcagaagaa gagaaaatga aatacaagtc agaggttgca 720
cgactggaga aggacaaaga ggagctacat aaccagctgc ttagtgttga tcccacgaga 780
gacagcaaac gaatggagca acttgttcga gaaaaaaccc atttgcttca gaaattgaaa 840
agtttagagg ctgaagtagc agaattaagg gctgagaaag aaaattctgg tgctcaggta 900
gaaaatgtcc aaagaataca ggtgaggcag ttggctgaga tgcaggctac actcagatcc 960
ttggaggctg aaaagcagtc agctaaacta caagctgagc gtttagaaaa agaactacaa 1020
tcaagcaatg aacagaatac ctgcttaatc agcaaactgc atagagctga ccgagaaatc 1080
agcacactgg ccagtgaagt gaaagagctt aaacatgcaa acaaactaga aataactgac 1140
atcaaactgg aggcagcaag agctaagagt gagctcgaaa gagaaaggaa taagatccaa 1200
a 1201

<210> 254
<211> 560
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 254
gaattcggca ccagtttggg gggtgaggtt taattggaaa tggtctctgg ggactgaaaa 60
ctgatgtttt tgcagattac ctcagggaaa cggaggtttg ttgagttaca gacacattaa 120
accaaaggcc gtgggaaaac ccctctccag ctccagggga ttggtcagga ccacccacta 180
accagtgcct tccttcttaa cattcacttt tagcagcttg tgtttatttt acatgggcag 240
ttttgatggg aaattgccat gaccacaggg gtttggagtt ctgcttttt ttttttcttct 300
tctttttcgg gggactgggg gactcctccc aagatcacat tttagcatct ttctctccta 360
ctccatttag aaaaataagt aacaggtgaa atgtggtctc agtgttaacg ggataattct 420
gctaccggct cctccctgat gattctgaaa tacactactg aacgagctct ggctggtcct 480
ttctatcctg gatgtggttc ttctgtgtag caattccttg atgtccagtt tggaaagatg 540
tactcttctc aacaagaaaa 560

<210> 255

<211> 612
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 255
gaattcggca ccaggcgggg cagcagggcc gcggccatgg ggagcttgaa ggaggagctg 60
ctcaaagcca tctggcacgc cttcaccgac tcgaccagga ccacagggca aggtctccaa 120
gtcccagctc aaggtccttt cccataacct gtgcacggtg ctgaaggttc ctcatgaccc 180
agttgccctt gaagagcact tcagggatga tgatgagggt ccagtgtcca accagggcta 240
catgccttat ttaaacaggt tcattttgga aaaggtccaa gacaactttg acaagattga 300
attcaatagg atgtgttgga ccctctgtgt caaaaaaaaa cctcacaaag aatcccctgc 360
tcattacaga agaagatgca tttaaaatat gggttatttt caacttttta tctgaggaca 420
agtatccatt aattattgtg tcagaagaga ttgaatacct gcttaagaag cttacagaag 480
ctatgggagg aggttggcag caagaacaat ttgaacatta taaaatcaac tttgatgaca 540
gtaaaaatgg cctttctgca tgggaactta ttgagcttat tggaaatgga cagtttagca 600
aaggcatgga cc 612

<210> 256
<211> 1132
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 256
gaattcggca cgaggtctgg gagaggcctc tggagcagga ggcccagtgg ctcttctgac 60
ccaaggcccc gccgtccagc ttctaagtgc cagatgatgg aggagcgtgc caacctgatg 120
cacatgatga aactcagcat caaggtgttg ctccagtcgg ctctgagcct gggccgcagc 180
ctggatgcgg accatgcccc cttgcagcag ttctttgtag tgatggagca ctgcctcaaa 240
catgggctga aagttaagaa gagttttatt ggccaaaata aatcattctt tggtcctttg 300
gagctggtgg agaaactttg tccagaagca tcagatatag cgactagtgt cagaaatctt 360
ccagaattaa agacagctgt gggaagaggc cgagcgtggc tttatcttgc actcatgcaa 420
aagaaactgg cagattatct gaaagtgctt atagacaata aacatctctt aagcgagttc 480
tatgagcctg aggctttaat gatggaggaa gaagggatgg tgattgttgg tctgctggtg 540
ggactcaatg ttctcgatgc caatctctgc ttgaaaggag aagacttgga ttctcaggtt 600
ggagtaatag atttttccct ctaccttaag gatgtgcagg atcttgatgg tggcaaggag 660
catgaaagaa ttactgatgt ccttgatcaa aaaaattatg tggaagaact taaccggcac 720
ttgagctgca cagttgggga tcttcaaacc aagatagatg gcttggaaaa gactaactca 780
aagcttcaag aagagctttc agctgcaaca gaccgaattt gctcacttca agaagaacag 840
cagcagttaa gagaacaaaa tgaattaatt cgagaaagaa gtgaaaagag tgtagagata 900
acaaaacagg ataccaaagt tgagctggag acttacaagc aaactcggca aggtctggat 960
gaaatgtaca gtgatgtgtg gaagcagcta aaagaggaga agaaagtccg gttggaactg 1020
gaaaaagaac tggagttaca aattggaatg aaaaccgaaa tggaaattgc aatgaagtta 1080
ctggaaaagg acacccacga gaagcaggac acactagttg ccctccgcca gc 1132

<210> 257
<211> 519
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 257
gaattcgtga cacgaggtgc tcgagatgaa ccccagcgcc cccagctacc ccatggcctc 60
tctgtacgtg ggggacctgc accccgacgt gaccgaggcg atgctctacg agaagttcag 120
cccggccggg cccatcctct ccatccgggt ctgcagggac atgatcaccc gccgctcctt 180
gggctacgcg tacgtgaact tccagcagcc ggcggacgcg gaacgtgctt tggacaccat 240
gaattttgat gttataaagg gcaagccagt acgcatcatg tggtctcagc gtgatccatc 300
acttcgcaaa agtggagtag gcaacatatt cattaaaaat ttggacaaat ccatcgacaa 360
taaagcacta tatgatacgt tttctgcgtt tggtaacatc ctttcatgta aggtggtttg 420

tgatgaaaat ggctccaagg gctatggatt tgtacacttt gaaacacagg aagcagctga 480
aagagctatt gaaaaaatga atgggatgct tctaaatga 519

<210> 258
<211> 596
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 258
gctttgccaa agacttagaa gctaagcaga aaatgagctt aacatcctgg tttttggtga 60
gcagtggagg cactcgccac aggctgccac gagaaatgat ttttgttgga agagatgact 120
gtgagctcat gttgcagtct cgtagtgtgg ataagcaaca cgctgtcatc aactatgatg 180
cgtctacgga tgagcattta gtgaaggatt tgggcagcct caatgggact tttgtgaatg 240
atgtaaggat tccggaacag acttatatca ccttgaaact tgaagataag ctgagatttg 300
gatatgatac aaatcttttc actgtagtac aaggagaaat gagggtccct gaagaagctc 360
ttaagcatga gaagtttacc attcagcttc agttgtccca aaaatcttca gaatcagaat 420
tatccaaatc tgcaagtgcc aaaagcatag attcaaaggt agcagacgct gctactgaag 480
tgcagcacaa aactactgaa gcactgaaat ccgaggaaaa agccatggat atttctgcta 540
tgccccgtgg tactccatta tatgggcagc cgtcatggtg gggggatgat gaggtg 596

<210> 259
<211> 595
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 259
gaattcggca ccagagaaaa agcttcaagg tatattgagt cagagtcaag ataaatcact 60
tcggagaatt tcagaattaa gagaggagct gcaaatggac cagcaagcaa agaaacatct 120
tcaggacgag tttgatgcat gtttggagga gaaagatcag tatatcagtg ttctccagac 180
tcaggtttct cttctaaagc agcgattaca gaatggccca atgaatgttg atgctcccaa 240
acccctccct cccggggagc tccaggcaga agtgcacggt gacacggaga agatggaggg 300
cgtcggggaa ccagtgggag gtgggacttc cgctaaaacc ctggaaatgc tccagcaaag 360
agtgaaacgt caggagaatc tgcttcagcg ctgtaaggag acaattgggt cccacaagga 420
gcagtgcgca ctgctgctga gtgagaagga ggcactgcag gagcagttgg atgaaaggct 480
gcaggagctg gaaaagatga aggggatggt aataaccgag acgaagcggc aaatgcttga 540
gaccctggaa ctgaaagaag atgaaattgc tcagcttcgt agtcatatca aacag 595

<210> 260
<211> 994
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 260
gaattcggca cgaggcgttg cctgccttct tgctgtctat cagcctttct tgcctcttcc 60
ttttcgcctt ccctgttctt ccctttctca aacaaacaag acatggcaaa ccgcagtcta 120
acccagccct ttgaaattat ccatagtttt acagacagct ccaggccatg agccacaatg 180
tccaaaatta ttcttgagca ctgatataaa ttacttagac cttctttgag ggcagaactc 240
agctgttgct ctcatgatgg gcagtgctgg aaagggttct ggtatgtctt caaaatgagt 300
ccacgagttt actgagtgct tacaggtaaa ggaatgaata taagatgtct ttctgatcag 360
aacaggtgtc ccttcacatg agctttacta gactctggga gggaaaagta gccaagtact 420
tctgaaccat tttttaatac ttgttttgtc atggtgaaat tatagcagtt atcccaaaat 480
gttttaatta tcaaaatact gtcttttaaa aaaaaaaaaa agtaacacct tttaaagcat 540
tagatttcac ttgggtttct tttccaaaaa atgctaggta gacaaggcat tgtaaacatg 600
agtttccttt aagaaccatc agaatataaa tttaacatga agaaaactgc tatatctagt 660
agaaataata tctaaagttt aacaactaaa gtaccctcac agaatagcaa atacccttct 720
gttctggaca tgggttcaaa tttgaatatg gaaataattt ccttggaagt ccctagaggc 780

aggtcagagg aagtatgcat taagagggaa aggagagaat ggaaataaaa gtcactataa 840
tgcagattta tgccttattt tttagcattt tttaaatgtt gggtctttca aggtgttttt 900
tgctttttat tagatctata taaataagtt aactagcaat ttagttttgt atttaagcta 960
cacttaatct ttttctttgg tgatatttat ttct 994

<210> 261
<211> 594
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (538)
<223> n=A,T,C or G

<400> 261
gaattcggca ccagtggaga tccagctgaa ccatgccaac cgccaggctg cggaggcaat 60
caggaacctt cggaacaccc agggaatgct gaaggacaca cagctgcacc tggacgatgc 120
tctcagaggc caggacgacc tgaaagagca gctggccatg gttgagcgca gagccaacct 180
gatgcaggct gagatcgagg agctcagggc atccctggaa cagacagaga ggagcaggag 240
agtggccgag caagagctac tggatgccag tgagcgcgtg cagctcctcc acacccagaa 300
caccagcctc atcaacacca agaagaagct ggagacagac atttcccaaa tccagggaga 360
gatggaagac atcgtccagg aagcccgcaa cgcagaagag aaggccaaga aagccatcac 420
tgatgccgcc atgatggcgg aggagctgaa gaaggagcag gacaccagcg cccacctgga 480
gcggatgaag aagaacatgg agcagaccgt gaaggacctg cagcaccgtc tggacgangc 540
tgagcagctt ggcgctgaag ggcgggcaag aagcagatcc agaaactgga ggct 594

<210> 262
<211> 594
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 262
gaaaaggtgg ctggagccaa aggcatagtc agggttaatg ctccttttttc tttatcccaa 60
atcagatagt gtttaggctt tttcatcaaa tataaaaacc cagcccagtt catggctcat 120
tcggcagcaa ccctgagacg ctttacagct ctagacccta aaaggtcaaa aggccgtctt 180
atgctcaata tacattttat tacccaatct gccccggaca ttaaataaaa ctccaaaaat 240
taaatccggc cctcaaaccc cacaacagga cttaattgac ctcaccttca aggtgtagaa 300
taataaaaaa aaaaagttgc aattccttgc ctccgctgtg agacaaaccc cagccacatc 360
tccagcacac aagaacttcc aaacgcctga accacagcag ccaggcgttc ctccagaacc 420
tcctcccccа ggagcttgct acatgtgccg gaaatctggc cactaggcca aggaatgcct 480
gcagccccgg attcctccta agccgtgtcc catctgtgcg ggaccccact gaaaatcgga 540
ctgttcaact cacctggcag ccactctcag agaccctgga actctggccc aagg 594

<210> 263
<211> 506
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 263
gaattcggca cgagcggaaa cttaggggcc acgtgagcca cggccacggc cgcataggca 60
agcaccggaa gcaccccggc ggccgcggta atgctggtgg tctgcatcac caccggatca 120
acttcgacaa ataccaccca ggctactttg ggaaagttgg tatgaagcat taccacttaa 180
agaggaacca gagcttctgc ccaactgtca accttgacaa attgtggact ttggtcagtg 240
aacagacacg ggtgaatgct gctaaaaaca agactggggc tgctcccatc attgatgtgg 300
tgcgatcggg ctactataaa gttctgggaa agggaaagct cccaaagcag cctgtcatcg 360

tgaaggccaa attcttcagc agaagagctg aggagaagat taagagtgtt ggggggcct 420
gtgtcctggt ggcttgaagc cacatggagg gagtttcatt aaatgctaac tacttttaa 480
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa ctcgag 506

<210> 264
<211> 600
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (32)
<223> n=A,T,C or G

<400> 264
ggctcgtgaa cacacactga cagctatagg gnaggcggcg gcaccgtccc cgcttcccct 60
cggcggcggg gtgtcccgtc ggcggccctg aagtgaccca taaacatgtc ttgtgagagg 120
aaaggcctct cggagctgcg atcggagctc tacttcctca tcgcccggtt cctggaagat 180
ggaccctgtc agcaggcggc tcaggtgctg atccgcgagg tggccgagaa ggagctgctg 240
ccccggcgca ccgactggac cgggaaggag catcccagga cctaccagaa tctggtgaag 300
tattacagac acttagcacc tgatcacttg ctgcaaatat gtcatcgact aggacctctt 360
cttgaacaag aaattcctca aagtgttcct ggagtacaaa ctttattagg agctggaaga 420
cagtctttac tacgcacaaa taaaagctgc aagcatgttg tgtggaaagg atctgctctg 480
gctgcgttgc actgtggaag accacctgag tcaccagtta actatggtag cccacccagc 540
attgcggata ctctgttttc aaggaagctg aatgggaaat acagacttga gcgacttgtt 600

<210> 265
<211> 534
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 265
gaattcggca cgagtgagga gcccatcatg gcgacgcccc ctaagcggcg ggcggtggag 60
gccacggggg agaaagtgct gcgctacgag accttcatca gtgacgtgct gcagcgggac 120
ttgcgaaagg tgctggacca tcgagacaag gtatatgagc agctggccaa ataccttcaa 180
ctgagaaatg tcattgagcg actccaggaa gctaagcact cggagttata tatgcaggtg 240
gatttgggct gtaacttctt cgttgacaca gtggtcccag atacttcacg catctatgtg 300
gccctgggat atggtttttt cctggagttg acactggcag aagctctcaa gttcattgat 360
cgtaagagct ctctcctcac agagctcagc aacagcctca ccaaggactc catgaatatc 420
aaagcccata tccacatgtt gctagagggg cttagagaac tacaaggcct gcagaatttc 480
ccagagaagc ctcaccattg acttcttccc cccatcctca gacattaaag agcc 534

<210> 266
<211> 552
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 266
gaattcggca ccagggcacc tccgcctcgc cgccgctagg tcggccggct ccgcccggct 60
gccgcctagg atgaatatca tggacttcaa cgtgaagaag ctggcggccg acgcaggcac 120
cttcctcagt cgcgccgtgc agttcacaga agaaaagctt ggccaggctg agaagacaga 180
attggatgct cacttagaga acctccttag caaagctgaa tgtaccaaaa tatggacaga 240
aaaaataatg aaacaaactg aagtgttatt gcagccaaat ccaaatgcca ggatagaaga 300
atttgtttat gagaaactgg atagaaaagc tccaagtcgt ataaacaacc cagaactttt 360
gggacaatat atgattgatg cagggactga gtttggccca ggaacagctt atggtaatgc 420
ccttattaaa tgtggagaaa cccaaaaaag aattggaaca gcagacagag aactgattca 480

aacgtcagcc ttaaattttc ttactccttt aagaaacttt atagaaggag attacaaaac 540
aattgctaaa ga 552

<210> 267
<211> 551
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 267
gaagcctacc agccaggtgc cggccccccc acccccggcc cagccccctc ctgcagcggt 60
ggaagcggct cggcagatcg agcgtgaggc ccagcagcag cagcacctgt accgggtgaa 120
catcaacaac agcatgcccc caggacgcac gggcatgggg accccgggga gccagatggc 180
ccccgtgagc ctgaatgtgc cccgacccaa ccaggtgagc gggcccgtca tgcccagcat 240
gcctcccggg cagtggcagc aggcgccccc tccccagcag cagcccatgc caggcttgcc 300
caggcctgtg atatccatgc aggcccaggc ggccgtggct gggccccgga tgcccagcgt 360
gcagccaccc aggagcatct cacccagcgc tctgcaagac ctgctgcgga ccctgaagtc 420
gcccagctcc cctcagcagc aacagcaggt gctgaacatt ctcaaatcaa acccgcagct 480
aatggcagct ttcatcaaac agcgcacagc caagtacgtg gccaatcagc ccggcatgca 540
gccccagcct g 551

<210> 268
<211> 573
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 268
gaattcggca ccagggttcc ttgtgggcta gaagaatcct gcaaaaatgt ctctctatcc 60
atctctcgaa gacttgaagg tagacaaagt aattcaggct caaactgctt tttctgcaaa 120
ccctgccaat ccagcaattt tgtcagaagc ttctgctcct atccctcacg atggaaatct 180
ctatcccaga ctgtatccag agctctctca atacatgggg ctgagtttaa atgaagaaga 240
aatacgtgca aatgtggccg tggtttctgg tgcaccactt caggggcagt tggtagcaag 300
accttccagt ataaactata tggtggctcc tgtaactggt aatgatgttg gaattcgtag 360
agcagaaatt aagcaaggga ttcgtgaagt cattttgtgt aaggatcaag atggaaaaat 420
tggactcagg cttaaatcaa tagataatgg tatatttgtt cagctagtcc aggctaattc 480
tccagcctca ttggttggtc tgagatttgg ggaccaagta cttcagatca atggtgaaaa 540
ctgtgcagga tggagctctg ataaagcgca caa 573

<210> 269
<211> 500
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 269
gaatcggcac caggaaacct ttattagcag agatagctgg cttggatcag attacgggga 60
atgtggggga gccatgaaga aactaactaa aggggagcct ttggggacca gggggagaca 120
agtcactatt ttgagggaga aagctctgga ttgattctga caggacactt gagtgtgaac 180
tgtccaagct aagcctctgg gtgtgtagag agagccctta cagatagata gcacctttgc 240
tttcagagtg gaaggactag ccactaagga ccagaccaag atgcatgtag gtcactgaca 300
agcacctgat gaagaggagg ggtctcctcc aagtttgtgt ttggaactcc tcctgtgttc 360
aatttcctaa aagccataat ccagcaagct gaactcatga gaaggtctgc ttcatgttga 420
gcatggaaga cagaacacag acggaaactg cagtgatggt gtgaagacac cacggatagg 480
ttaggggcag tgaggaggaa 500

<210> 270
<211> 224
<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 270
gaattcggca cgagaagact acaatctcca gggaaacctg gggcgtctcg cgcaaacgtc 60
cataactgaa agtagctaag gcaccccagc cggaggaagt gagctctcct ggggcgtggt 120
tgttcgtgat ccttgcatct gttacttagg gtcaaggctt gggtcttgcc ccgcagaccc 180
ttgggacgac ccggccccag cgcagctatg aacctggagc gagt 224

<210> 271
<211> 447
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 271
gaattcggca cgaggctggg ccgggcccga gcggatcgcg ggctcgggct gcggggctcc 60
ggctgcgggc gctgggccgc gaggcgcgga gcttgggagc ggagcccagg ccgtgccgcg 120
cggcgccatg aagggcaagg aggagaagga gggcggcgca cggctgggcg ctggcggcgg 180
aagccccgag aagagcccga gcgcgcagga gctcaaggag cagggcaatc gtctgttcgt 240
gggccgaaag tacccggagg cggcggcctg ctacggccgc gcgatcaccc ggaacccgct 300
ggtggccgtg tattacacca accgggcctt gtgctacctg aagatgcagc agcacgagca 360
ggccctggcc gactgccggc gcgccctgga gctggacggg cagtctgtga aggcgcactt 420
cttcctgggg cagtgccagc tggagat 447

<210> 272
<211> 606
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 272
gcaactactt atattccttt gatggataat gctgactcaa gtcctgtggt agataagaga 60
gaggttattg atttgcttaa acctgaccaa gtagaaggga tccagaaatc tgggactaaa 120
aaactgaaga ccgaaactga caaagaaaat gctgaagtga agtttaaaga ttttcttctg 180
tccttgaaga ctatgatgtt ttctgaagat gaggctcttt gtgttgtaga cttgctaaag 240
gagaagtctg gtgtaataca agatgcttta aagaagtcaa gtaagggaga attgactacg 300
cttatacatc agcttcaaga aaaggacaag ttactcgctg ctgtgaagga agatgctgct 360
gctacaaagg atcggtgtaa gcagttaacc caggaaatga tgacagagaa agaaagaagc 420
aatgtggtta taacaaggat gaaagatcga attggaacat tagaaaagga acataatgta 480
tttcaaaaca aaatacatgt cagttatcaa gagactcaac agatgcagat gaagtttcag 540
caagttcgtg agcagatgga ggcagagata gctcacttga agcaggaaaa tgggtatact 600
ggagaa 606

<210> 273
<211> 598
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 273
gaattcggca ccaggcccgg tcccgcggtc gcagctccag ccgcctcctc cgcgcagccg 60
ccgcctcagc tgctcgctct gtgggtcggt cctctccggc acttgggctc cagtcgcgcc 120
ctccaagccc ttcaggccgc cccagtgtcc tcctccttct ccggccagac ccagccccgc 180
gaagatggtg gaccgcgagc aactggtgca gaaagcccgg ctggccgagc aggcggagcg 240
ctacgacgac atggccgcgg ccatgaagaa cgtgacagag ctgaatgagc cactgtcgaa 300
tgaggaacga aaccttctgt ctgtggccta caagaacgtt gtgggggcac gccgctcttc 360
ctggagggtc atcagtagca ttgagcagaa gacatctgca gacggcaatg agaagaagat 420
tgagatggtc cgtgcgtacc gggagaagat agagaaggag ttggaggctg tgtgccagga 480
tgtgctgagc ctgctggata actacctgat caagaattgc agcgagaccc agtacgagag 540

caaagtgttc tacctgaaga tgaaagggga ctactaccgc tacctggctg aagtggcc 598

<210> 274
<211> 536
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 274
gcaccaagag actaaacaag aaagtggatc agggaagaag aaagcttcat caaagaaaca 60
aaagacagaa aatgtcttcg tagatgaacc ccttattcat gcaactactt atattccttt 120
gatggataat gctgactcaa gtcctgtggt agataagaga gaggttattg atttgcttaa 180
acctgaccaa gtagaaggga tccagaaatc tgggactaaa aaactgaaga ccgaaactga 240
caaagaaaat gctgaagtga agtttaaaga ttttcttctg tccttgaaga ctatgatgtt 300
ttctgaagat gaggctcttt gtgttgtaga cttgctaaag gagaagtctg gtgtaataca 360
agatgcttta aagaagtcaa gtaagggaga attgactacg cttatacatc agcttcaaga 420
aaaggacaag ttactcgctg ctgtgaagga agatgctgct gctacaaagg atcggtgtaa 480
gcagttaacc caggaaatga tgacagagaa agaaagaagc aatgtggtta taacaa 536

<210> 275
<211> 494
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (379)
<223> n=A,T,C or G

<400> 275
gaattcggca ccagggtcgc ggttcttgtt tgtggatcgc tgtgatcgtc acttgacaat 60
gcagatcttc gtgaagactc tgactggtaa gaccatcacc ctcgaggttg agcccagtga 120
caccatcgag aatgtcaagg caaagatcca agataaggaa ggcatccctc ctgaccagca 180
gaggctgatc tttgctggaa aacagctgga agatgggcgc accctgtctg actacaacat 240
ccagaaagag tccaccctgc acctggtgct ccgtctcaga ggtgggatgc aaatcttcgt 300
gaagacactc actggcaaga ccatcaccct tgaggtggag cccagtgaca ccatcgagaa 360
cgtcaaagca aagatccang acaaggaagg cattcctcct gaccagcaga ggttgatctt 420
tgccggaaag cagctggaag atgggcgcac cctgtctgac tacaacatcc agaaagagtc 480
taccctgcac ctgg 494

<210> 276
<211> 484
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 276
ggcttttaac cagaagtcaa acctgttcag acagaaggca gtcacagcag aaaaatcttc 60
agacaaaagg cagtcacagg tgtgcaggga gtgtgggcga ggctttagca ggaagtcaca 120
gctcatcata caccagagga cacacacagg agaaaagcct tatgtctgcg gagagtgtgg 180
gcgaggcttt atagttgagt cagtcctccg caaccacctg agtacacact ccggggagaa 240
accttatgtg tgcagccatt gtgggcgagg ctttagctgc aagccatacc tcatcagaca 300
tcagaggaca cacacaaggg agaaatcgtt tatgtgcaca gtgtgtgggc gaggctttcg 360
tgaaaagtca gagctcatta agcaccagag aattcacacg ggggataagc cttatgtgtg 420
cagagattga ggccgaggct ttgtaaagga gatcatgtct caacacacac cagaggatta 480
catt 484

<210> 277

<211> 513
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 277
gcttgaggct gccaatcaga gcttggcaga gctgagagat cagcggcagg gggagcgcct 60
ggaacatgca gcagctttgc gggccctaca agatcaggta tccatccaga gtgcagatgc 120
acaggaacaa gtggaagggc ttttggctga gaacaatgcc ttgaggacta gcctggctgc 180
cctggagcag atccaaacag caaagaccca agaactgaat atgctccggg aacagaccac 240
tgggctggca gctgagttgc agcagcagca ggctgagtac gaggacctta tgggacagaa 300
agatgacctc aactcccagc tccaggagtc attacgggcc aatagtcgac tgctggaaca 360
acttcaagaa atagggcagg agaaggagca gttgacccag gaattacagg aggctcggaa 420
gagtgcggag aagcggaagg ccatgcttgg atgagctagc aatggaaacg ctgcaagaga 480
agtcccacac aaggaagagc ttgggagcag ttc 513

<210> 278
<211> 471
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 278
gaattcggca ccagccaagg ccctgtccct ggctcgggcc cttgaagagg ccttggaagc 60
caaagaggaa ctcgagcgga ccaacaaaat gctcaaagcc gaaatggaag acctggtcag 120
ctccaaggat gacgtgggca agaacgtcca tgagctggag aagtccaagc gggccctgga 180
gacccagatg gaggagatga agacgcagct ggaagagctg gaggacgagc tgcaagccac 240
ggaggacgcc aaactgcggc tggaagtcaa catgcaggcg ctcaagggcc agttcgaaag 300
ggatctccaa gcccgggacg agcagaatga ggagaagagg aggcaactgc agagacagct 360
tcacgagtat gagacggaac tggaagacga gcgaaagcaa cgtgccctgg cagctgcagc 420
aaagaagaag ctggaagggg acctgaaaga cctggagctt caggccgact t 471

<210> 279
<211> 497
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (457)
<223> n=A,T,C or G
<221> característica_misc
<222> (471)
<223> n=A,T,C or G

<400> 279
gaattcggca cgaggccaca gaggcggcgg agagatggcc ttcagcggtt cccaggctcc 60
ctacctgagt ccagctgtcc ccttttctgg gactattcaa ggaggtctcc aggacggact 120
tcagatcact gtcaatggga ccgttctcag ctccagtgga accaggtttg ctgtgaactt 180
tcagactggc ttcagtggaa atgacattgc cttccacttc aaccctcggt ttgaagatgg 240
agggtacgtg gtgtgcaaca cgaggcagaa cggaagctgg gggcccgagg agaggaagac 300
acacatgcct ttccagaagg ggatgccctt tgacctctgc ttcctggtgc agagctcaga 360
tttcaaggtg atggtgaacg ggatcctctt cgtgcagtac ttccaccgcg tgcccttcca 420
ccgtgtggac accatctccg tcaatggctc tgtgcanctg tcctacatca ncttccagac 480
ccagacagtc atccaca 497

<210> 280
<211> 544

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (451)
<223> n=A,T,C or G

<400> 280
gaattcggca ccagaatagg aacagctccg gtctacagct cccagcgtga gcgacgcaga 60
agacgggtga tttctgcatt tccatctgag gtaccgggtt catctcacta gggagtgcca 120
gacagtgggc gcaggccagt gtgtgtgcgc accgtgcgcg agccgaagca gggcgaggca 180
ttgcctcacc tgggaagcac aaggggtcag ggagttccct ttccgagtca aagaaagggg 240
tgacggacgc acctggaaaa tcgggtcact cccacccgaa tattgtgctt ttcagaccgg 300
cttaagaaac ggcgcaccac gagactatat cccacacctg gctcagaggg tcctacgccc 360
acggaatctc gctgattgct agcacagcag tcttagatca aactgcaagg ggggcaacga 420
ggctgggga ggggcgcccg ccattgccca ngcttgctta ggtaaacaaa gcagccggga 480
agcttgaact gggtggagcc caccacagct caaggaggcc tgcctgcctc tgtagctcca 540
cctc 544

<210> 281
<211> 527
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (456)
<223> n=A,T,C or G

<400> 281
gaattcggca cgaggcctcg ctcagctcca acatggcaaa aatctccagc cctacagaga 60
ctgagcggtg catcgagtcc ctgattgctg tcttccagaa gtatgctgga aaggatggtt 120
ataactacac tctctccaag acagagttcc taagcttcat gaatacagaa ctagctgcct 180
tcacaaagaa ccagaaggac cctggtgtcc ttgaccgcat gatgaagaaa ctggacacca 240
acagtgatgg tcagctagat ttctcagaat ttcttaatct gattggtggc ctagctatgg 300
cttgccatga ctccttcctc aaggctgtcc cttcccagaa gcggacctga ggacccctg 360
gccctggcct tcaaacccac ccccttcct tccagccttt ctgtcatcat ctccacagcc 420
cacccatccc ctgagcacac taaccacctc atgcanggcc cccctgccaa tagtaataaa 480
gcaatgtcct tttttaaaac atgaaaaaaa aaaaaaaaaa actcgag 527

<210> 282
<211> 514
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (494)
<223> n=A,T,C or G

<400> 282
ggaagactgg agcctttgcg gcggcgctgc ccctcccctg gtccccgcga gctcggaggg 60
cccggctggt gctgcggggg ccccgggagg ttgaaaacta agcatgggga agagctgcaa 120
ggtggtcgtg tgtggccagg cgtctgtggg caaaacttca atcctggagc agcttctgta 180
tgggaaccat gtagtgggtt cggagatgat cgagacgcag gaggacatct acgtgggctc 240

cattgagaca gaccgggggg tgcgagagca ggtgcgtttc tatgacaccc gggggctccg 300
agatggggcc gaactgcccc gacactgctt ctcttgcact gatggctacg tcctggtcta 360
tagcacagat agcagagagt cttttcagcg tgtggagctg ctcaagaagg agattgacaa 420
atccaaggac aagaaggagg tcaccatcgt ggtccttggc aacaagtgtg acttacagga 480
gcagcggcgt gtanacccaa atgtggctca acac 514

<210> 283
<211> 484
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 283
gggcgggcgg tggacagtca tggcggcccg gcgcggggct ctcatagtgc tggagggcgt 60
ggaccgcgcc gggaagagca cgcagagccg caagctggtg gaagcgctgt gcgccgcggg 120
ccaccgcgcc gaactgctcc ggttcccgga aagatcaact gaaatcggca aacttctgag 180
ttcctacttg caaaagaaaa gtgacgtgga ggatcactcg gtgcacctgc ttttttctgc 240
aaatcgctgg gaacaagtgc cgttaattaa ggaaaagttg agccagggcg tgaccctcgt 300
cgtggacaga tacgcatttt ctggtgtggc cttcaccggt gccaaggaga atttttccct 360
agactggtgt aaacagccag acgtgggcct tcccaaaccc gacctggtcc tgttcctcca 420
gttacagctg gcggatgctg ccaagcgggg agcgtttggc catgagcgct atgagaacgg 480
ggct 484

<210> 284
<211> 514
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 284
gaattcggca cgaggcggag gccgcggagg ctcctcggtc cttcagcacc cctcggcccg 60
acgcacccac gcccctcacc ccccgagagc cgaaaatgga cccaagtggg gtcaaagtgc 120
tggaaacagc agaggacatc caggagaggc ggcagcaggt cctagaccga taccaccgct 180
tcaaggaact ctcaaccctt aggcgtcaga agctggaaga ttcctatcga ttccagttct 240
ttcaaagaga tgctgaagag ctggagaaat ggatacagga aaaacttcag attgcatctg 300
atgagaatta taaagaccca accaacttgc agggaaagct tcagaagcat caagcatttg 360
aagctgaagt gcaggccaac tcaggagcca ttgttaagct ggatgaaact ggaaacctga 420
tgatctcaga agggcatttt gcatctgaaa ccatacggac ccgtttgatg gagctgcacc 480
gccagtggga attacttttg gagaagatgc gaga 514

<210> 285
<211> 383
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 285
gaattcggca cgaggccggg ctccaccgcg catcctgctc cactctggcg accgcccccg 60
gggccccccgc cgcgggcgcg gcgcccgcca tgggcgagga ggactactat ctggagctgt 120
gcgagcggcc ggtgcagttc gagaaggcga accctgtcaa ctgcgtcttc ttcgatgagg 180
ccaacaagca ggtttttgct gttcgatctg gtggagctac tggcgtggta gttaaaggcc 240
cagatgatag gaatcccatc tcatttagaa tggatgacaa aggagaagtg aagtgcatta 300
agttttcctt agaaaataag atattggctg ttcagaggac ctcaaagact gtggattttt 360
gtaattttat ccctgataat tcc 383

<210> 286
<211> 943
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 286
gaattcggca ccagggccgt ggcggaggag gagcgctgca cggtggagcg tcgggccgac 60
ctcacctacg cggagttcgt gcagcagtac gtgcgccgct gatcgcggag gtcgcgtcct 120
gttcaccggc ccgtctgccc cgaccgccca aggccgcctt cccctgacct cgcgcgcacg 180
cgtggggctg gggcggcgag gctggcggtc cggcctggcc gcgactctgc ccttctttcc 240
agaggttccg ggccctgtgc tcccgcgaca ggttgctggc ttcgtttggg gacagagtgg 300
tccggctgag caccgccaac acctactcct accacaaagt ggacttgccc ttccaggagt 360
atgtggagca gctgctgcac ccccaggacc ccacctccct gggcaatggt gaggcagccc 420
taggcggcgg taggggggtgg ggacgcttgg agtctccagg tgccaggatc cctgtccccg 480
ccgtctctgt tggcagacac cctgtacttc ttcggggaca acaacttcac cgagtgggcc 540
tctctctttc ggcactactc cccaccccca tttggcctgc tgggaaccgc tccagcttac 600
agctttggaa tcgcaggagc tggctcgggg gtgcccttcc actggcatgg acccgggtac 660
tcagaagtga tctacggtcg taagcgctgg ttcctttacc cacctgagaa gacgccagag 720
ttccacccca acaagaccac actggcctgg ctccgggaca catacccagc cctgccaccg 780
tctgcacggc ccctggagtg taccatccgg gctggtgagg tgctgtactt ccccgaccgc 840
tggtggcatg ctacgctcaa ccttgacacc agcgtcttca tctccacctt cctcggctag 900
ccaaaacagc tggcaggact gccggtcaca caccagcacg tcc 943

<210> 287
<211> 1143
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 287
gaattcggca cgagggaaga acagctgttg gaacaacaag aatatttaga aaaagaaatg 60
gaggaagcaa agaaaatgat atcaggacta caggccttac tgctcaatgg atccttacct 120
gaagatgaac aggagaggcc cttggccctc tgtgaaccag gtgtcaatcc cgaggaacaa 180
ctgattataa tccaaagtcg tctggatcag agtatggagg agaatcagga cttaaagaag 240
gaactgctga aatgtaaaca agaagccaga aacttacagg ggataaagga tgccttgcag 300
cagagattga ctcagcagga cacatctgtt cttcagctca aacaagagct actgagggca 360
aatatggaca aagatgagct gcacaaccag aatgtggatc tgcagaggaa gctagatgag 420
aggaaccggc tcttgggaga atataaaaaa gagctggggc agaaggatcg ccttcttcag 480
cagcaccagg ccaagttaga agaagcactc cggaaactct ctgatgtcag ttaccaccag 540
gtggatctag agcgagagct agaacacaaa gatgtcctct tggctcactg tatgaaaaga 600
gaggcagatg aggcgaccaa ctacaacagt cacaactctc aaagcaatgg ttttctcctt 660
ccaacggcag gaaaaggagc tacttcagtc agcaacagag ggaccagcga cctgcagctt 720
gttcgagatg ctctccgcag cctgcgcaac agcttcagtg gccacgatcc tcagcaccac 780
actattgaca gcttggagca gggcatttct agcctcatgg agcgcctgca tgttatggag 840
acgcagaaga aacaagaaag aaaggttcgg gtcaagtcac ccagaactca agtaggtagt 900
gaataccggg agtcctggcc ccctaactca aagttgcctc actcacagag ctctccaact 960
gtcagcagca cctgtactaa agtgctctat ttcactgacc ggtcacttac gcccttcatg 1020
gtcaatatac caaagaggtt ggaggaggtg acgttaaagg attttaaagc agctattgat 1080
cgggaaggaa atcaccggta tcacttcaaa gcactggatc ctgagtttgg cactgtcaaa 1140
gag 1143

<210> 288
<211> 881
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 288
gtgagagcgg gccgaggaga ttggcgacgg tgtcgcccgt gttttcgttg gcgggtgcct 60
gggctggtgg gaacagccgc ccgaaggaag caccatgatt tcggccgcgc agttgttgga 120
tgagttaatg ggccgggacc gaaacctagc cccggacgag aagcgcagca acgtgcggtg 180
ggaccacgag agcgtttgta aatattatct ctgtggtttt tgtcctgcgg aattgttcac 240

aaatacacgt tctgatcttg gtccgtgtga aaaaattcat gatgaaaatc tacgaaaaca 300
gtatgagaag agctctcgtt tcatgaaagt tggctatgag agagattttt tgcgatactt 360
acagagctta cttgcagaag tagaacgtag gatcagacga ggccatgctc gtttggcatt 420
atctcaaaac cagcagtctt ctggggccgc tggcccaaca ggcaaaaatg aagaaaaaat 480
tcaggttcta acagacaaaa ttgatgtact tctgcaacag attgaagaat tagggtctga 540
aggaaaagta gaagaagccc aggggatgat gaaattagtt gagcaattaa aagaagagag 600
agaactgcta aggtccacaa cgtcgacaat tgaaagcttt gctgcacaag aaaaacaaat 660
ggaagtttgt gaagtatgtg gagccttttt aatagtagga gatgcccagt cccgggtaga 720
tgaccatttg atgggaaaac aacacatggg ctatgccaaa attaaagcta ctgtagaaga 780
attaaaagaa aagttaagga aaagaaccga agaacctgat cgtgatgagc gtctaaaaaa 840
ggagaagcaa gaaagagaaa aaaaaaaaaa aaaaactcga g 881

<210> 289
<211> 987
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 289
gaattcggca cgagggactg tggtttccag gaatggtggc gtctcacgct tcttgtgctt 60
tttcctttgg ggcctccgag cggctggggt tgggggactg ggcaggaggc tccctgtaaa 120
catttggact tgggctgggg caggggctgg tgttgggcaa agctgggggt ccaggctgga 180
gaagcagggg cccctccaga cgcagccttg ggagactcag catgtgcccc cctcccctca 240
tcacagaaca agacaatggt taaaaaccag aacagatgcc cagaaggggg taccatggcc 300
attaccagca tctcagacaa gggcaggctt caaacaggga ggcctgtggc aacccctccc 360
ctacgtctgg agctgagggg acaggggggag ctgagaacaa agagaggaaa gaggagaaaa 420
gcggcggggg aacaggcggg gagcgtgatc ttcttgcccc catcttcctc aggggttggg 480
gggtacaaag tcggcggtgg cccatcccgc caggccccgc tgcccctcag aagaggccgc 540
agtccttcag gttgttcttg atgatgacat cggtgacggc gtcaaacacg aactgcacgt 600
tcttggtgtc ggtggcgcac gtgaagtgcg tgtagatctc cttggtgtct ttgcgcttat 660
tcaggtcctc aaacttactc tggatgtagc tggctgcctc atcatatttg ttggcccctg 720
tatactcagg gaagcagatg gtcaggggac tgtgtgtgat cttctcctca aacaggtcct 780
tcttgttgag gaagaggatg atggacgtgt ctgtgaacca cttgttgttg cagatgctat 840
cgaatagctt catgctctca tgcatgcggt tcatctcctc gtcctcagct agcaccaagt 900
cataggcgct caaggctacg cagaagatga tggctgtgac gccctcaaag cagtggatcc 960
acttcttccg ctcagaccgc tgaccac 987

<210> 290
<211> 300
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(300)
<223> n = A,T,C or G

<400> 290
gattcaagat gtaccccatt gactttgaga aggatgatga cagcaacttt catatggatt 60
tcatcgtggc tgcatccaac ctccgggcag aaaactatga cattccttct gcagaccggc 120
acaagagcaa gctgattgca gggaagatca tcccagccat tgccacgacc acagcagccg 180
tggttggcct tgtgtgtctg gagctgtaca aggttgtgca ggggcaccga cancttgact 240
cctacangaa tgggtgcctc aacttgagcc ctgcctttct ttggtttctc tgaacccctt 300

<210> 291
<211> 352

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(352)
<223> n = A,T,C or G

<400> 291
aaccaagctg ccaccggggg tggatcggat gcggcttgag aggcatctgt ctgccgagga 60
cttctcaagg gtatttgcca tgtcccctga agagtttggc aagctggctc tgtggaagcg 120
gaatgagctc aagaagaagg cctctctctt ctgatggccc ccacctgctc cgggacggcc 180
cccttacccc tgctgcttca gggtttttcc ccggcgggtt gggaggggca ggaggtgggg 240
tggaaatngg gtgggcncct ttcctcaggt agagnggggg gccaaaacct ctgcngtccc 300
cggagngagc tatggacttt cttccccctc acaaggntgg gggcctcctg ct 352

<210> 292
<211> 511
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(511)
<223> n = A,T,C or G

<400> 292
cgcggtggct gcgcactcng cctgagaaac tcggcaagcg cgcagtgtcg actccccggt 60
ctatgccagg cgcatctcag ctaatccaaa agtaaatgag aaacttagaa aaagattgcc 120
aattccaaat caacatattt agagaaaatt ggaaaaggag aagcttacta cagctttatt 180
tgaggacttt ttaaagaacg ctgggttcta tctgtgagct gcaaatcttg gagcaaaaac 240
cagagacatt gccagagcaa acaagaacag aaatacaaat ggagaactgg tcaaaagaca 300
taacccacag ttatcttgaa caagaaacta cggggataaa taaaagtacg canccagatg 360
agcaactgac tatgaattct gagaaaagta tgcatcggaa atccactgaa ttagntaatg 420
aaataacatg ngagaacaca gaatggccag gggcagagat caacgaattt tcanatcatc 480
agttcttatc cagatgatga gtctgtttac t 511

<210> 293
<211> 526
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(526)
<223> n = A,T,C or G

<400> 293
gataaaaaga actttaatgg aaggcactgt tgtccaaaat cacataaagg gtaagagccc 60
acacggtacc accctgctct cctacttctc aaacccacat ccaccaccca gacaggaggg 120
tgcanacccc acaggaaatt acctcccgga gcactgactg atatttttcc ttaaaacaaa 180
aaaatggctg tctcagacta ataacagaac atcttaagag ctataccagc tattacagcc 240
tggtaatana agcagctttc taanaattcc caagtttata anaggcccaa naaatgcatt 300
tattctgttg tctattaagc ctccatgaca aggagaaagt tatgagtaaa tccttggttc 360
atcaggagtt aagagctgtg ngcctcatga ggagttaana gctgtgtgca taagcaggtt 420
caagaaacaa actcctgttt gtttgcctct ttgatggttc aaaaacattc agctgctttc 480

acctctanga caaaatgctt aaagaattta ctctcatcac cttggg 526

<210> 294
<211> 601
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(601)
<223> n = A,T,C or G

<400> 294
actttaaaag ccaaatatat ttttaaaaga tcatgcttat aataagtaaa ttacncatta 60
aggaaacatc aaaataaagt agatgaataa aaaggcacac tcgaaaaatt tgagcgcaga 120
aaggacagtt ctttttgttt tgtttctaat gtcggaagaa aaagaaagag atatattaaa 180
atcattgttt tcaagtgaag gtttctgtca gttgaagtag ttagcaatgg cttcttttct 240
cccgtgtcca aagcaggctc ttcctgcgct gacttctgag gaggngttca gtcctctgcc 300
atgtataggc gatacatcaa ggcgacggcc actgcagaga tggcagggat cacccagttg 360
gtccaccaac tggaactaga atcaatagta gtgataagag tttccggagg cttgtttaac 420
tttggtctgt catctggatg gagctcccca atgatgaatg ttttggacat ttccctggca 480
tctgtagant gcccgacatc ctcaaagttc tcagtagcng tcacctccac ttgttccctt 540
aaaacttctt ccccaccagg atgctcttcc agaaatttgg gncaaatcgn acaccttgtg 600
g 601

<210> 295
<211> 262
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 295
cccttagccc caagggccct gggggcagcc accctcccgc ctgtcggccc gtagatttat 60
caagggtgtt atgggcccag ctttgggggg ccagtcccga tgcactttga ggggtgttgg 120
agaggggact cccccactcg cacttaactc aacggctctc gggccctggg gctgttttta 180
ccatgtttgt ttttgaagct caggtgtctc acgtctgggc tgcaccaggc gaagagagaa 240
attaaagatt tgaggttttt cc 262

<210> 296
<211> 598
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(598)
<223> n = A,T,C or G

<400> 296
gttagaacaa ctcagcaaaa taaaattcct gtttattgtt ggacaacatt gtttcacaca 60
tacatcaaac aggccaaaaa aaataaacag caacttcata gacaaaaaag gaaaaaaaaa 120
gaaacctttt atctttggcc tttttaacca tctcatacaa accaactact tatagtacag 180
ctaagtacat acacaaaaaa gttactggaa tgctcggaat aagattgttt ttctgttgtc 240
atttttgctt tttttacaag gnttttttttc tcctttgaga ttataatgaa catggncaca 300
ccacaagtaa agtcagaagt aggacagana acgctccgaa ggctggtttg gtcatccgan 360
atcattaaaa atggctgacc ctaacaatat gtacaaaaat ataaaatgta aataaaaaat 420
acaaacaaat ttccttttta aagtactttt aagaaaaaaa gcagggcctt ggaagttttg 480

gttctttttt cctcccctgt tgcaaattct catggtttgg gttgggtggn gganancccg 540
tgtcatctgc gggtggcact gccccggngg gcgggcgggc ctctctctcg aangngac 598

<210> 297
<211> 509
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 297
agaacacagg tgtcgtgaaa actaccccta aaagccaaaa tgggaaagga aaagactcat 60
atcaacattg tcgtcattgg acacgtagat tcgggcaagt ccaccactac tggccatctg 120
atctataaat gcggtggcat cgacaaaaga accattgaaa aatttgagaa ggaggctgct 180
gagatgggaa agggctcctt caagtatgcc tgggtcttgg ataaactgaa agctgagcgt 240
gaacgtggta tcaccattga tatctccttg tggaaatttg agaccagcaa gtactatgtg 300
actatcattg atgccccagg acacagagac tttatcaaaa acatgattac agggacatct 360
caggctgact gtgctgtcct gattgttgct gctggtgttg gtgaatttga agctggtatc 420
tccaagaatg ggcaggaccc gagagcatgc ccttctggct tacacactgg gtgtgaaaca 480
actaattgtc ggtgttaaca aaatggatt 509

<210> 298
<211> 267
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(267)
<223> n = A,T,C or G

<400> 298
gggacggggg aaaggagacg cttcttcctc ttgctgctct tctcgttccc gagatcagcg 60
gcggcggtga ccgcgagtgg gtcggcaccg tctccggctc cgggngcnaa caatgctgac 120
tgatagcgga ggcggnggca cctccttnna ggaggacctg gactctgtgg ctccgcgatc 180
cgccccagct ggggcctcgg agccgcctcc gccgggaggg gtcggtctgg ggatccncac 240
cgngaggctn tttggggagg gcgggcc 267

<210> 299
<211> 121
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 299
ggcacgaggg ccctcggagc tcgtttccag atcgaggtaa gagggacttt cttaaaggcc 60
tagtctatgg gatggggcgg cggagggaat tttttgagaa ataaaatgaa gctgcagtgt 120
a 121

<210> 300
<211> 533
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 300
aaggtgcaca gtatttgatg caggctgctg gtcttggtcg tatgaagcca aacacacttg 60
tccttggatt taagaaagat tggttgcaag cagatatgag ggatgtggat atgtatataa 120
acttatttca tgatgctttt gacatacaat atggagtagt ggttattcgc ctaaaagaag 180
gtctggatat atctcatctt caaggacaag aagaattatt gtcatcacaa gagaaatctc 240

ctggcaccaa ggatgtggta gtaagtgtgg aatatagtaa aaagtccgat ttagatactt 300
ccaaaccact cagtgaaaaa ccaattacac acaaagttga ggaagaggat ggcaagactg 360
caactcaacc actgttgaaa aaagaatcca aaggccctat tgtgccttta aatgtagctg 420
accaaaagct tcttgaagct agtacacagt ttcagaaaaa acaaggaaag aatactattg 480
atgtctggtg gctttttgat gatggaggtt tgaccttatt gataccttac ctt 533

<210> 301
<211> 560
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(560)
<223> n = A,T,C or G

<400> 301
ataaatgatc ccttttattg taagtaatgc gcaacactgg cctggctttg cactgcaagc 60
cctcggtcaa gatatagtca aataactatg gctgcaggtt ccacagttcc acaataacca 120
tggctgcacg atccacaatt cagacacaga catagagctg gggtgggtgg aaggggcagg 180
agggtggcag agtgcggact gtccccagcc ctggcctctc catgcanagt tggcccaggc 240
agacacaccc catggaatga tgagaaagtg acggcacggc cccttcccac agcaagcctg 300
gggctgccag gaactgccct tcanaacctt tgggcccagg tcnccctgaa nccccacaac 360
tttttatctg gaataagtat taaaaaacaa taaattaagc aaacaacntg gnccttgaag 420
gatgttgacc nacatggtcc acagtttttg gcncaaaaaa ataagggctg gtttgctttt 480
tttggaaggc agggtttgtg gnttggcttt caaatnattt tcaaaccatt ccccagggag 540
gganaacccc cgggggggaa 560

<210> 302
<211> 599
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(599)
<223> n = A,T,C or G

<400> 302
gcaaagttac aaatttattg gtctggaaat aaatacaaat atctcattaa naaactcctc 60
tggaaagact tgtgcacaat agtttcccat ccgtactcag cctctcttgc cccgatcccc 120
gacttttcta ctcaaggcca gggaaggcct ccaaggngat gggcggcagg taacgagtca 180
ttgcctctca cgccacctgg aaggctggac tacttcctcc tcccaactgc ggggtcccan 240
aaatcctcgg gtcccagngg ctgacttaca atattcaatt cactctgacc aaacttccta 300
tganaaaatc cacggngagc caaaatgaaa agtacaaggc agtagtacag gaacctggca 360
gccgcactgg ccgcccanaa acgtcagtgg ngctgcccca ttcggcgaaa ggttagggag 420
caggaaaaga ggaagcagga gagggaagga aagtcccatg gaatatgtat tccanaatcc 480
ttacattttc tcagccaccg ctccccacgt gagttcccac ccccaccccg acaagaagca 540
aagagttctg aggatccaag aacgtgaccg ggtcanacan gttcagctac tgagttcac 599

<210> 303
<211> 591
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 303

cggagttgta acgctccact gactgataga gcgaccggcc gaccatggcg cccggagtgg 60
cccgcgggcc gacgccgtac tggaggttgc gcctcggtgg cgccgcgctg ctcctgctgc 120
tcatcccggt ggccgccgcg caggagcctc ccggagctgc ttgttctcag aacacaaaca 180
aaacctgtga agagtgcctg aagaacgtct cctgtctttg gtgcaacact aacaaggctt 240
gtctggacta cccagttaca agcgtcttgc caccggcttc cctttgtaaa ttgagctctg 300
cacgctgggg agtttgttgg gtgaactttg aggcgctgat catcaccatg tcggtagtcg 360
ggggaaccct cctcctgggc attgccatct gctgctgctg ctgctgcagg aggaagagga 420
gccggaagcc ggacaggagt gaggagaagg ccatgcgtga gcgggaggag aggcggatac 480
ggcaggagga acggagagca gagatgaaga caagacatga tgaaatcaga aaaaaatatg 540
gcctgtttaa agaagaaaac ccgtatgcta gatttgaaaa caactaaagc g 591

<210> 304
<211> 441
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(441)
<223> n = A,T,C or G

<400> 304
gctggacgga gacctgctgg aggaggagga gctggaggaa gcagaggagg aggaccggtc 60
gtcgctgctg ctgctgtcgc cgcccgcggc caccgcctct cagacccagc agatcccagg 120
cgggtccctg gggtctgtgc tgctgccagc cgccaggttc gatgcccggg aggcggcggc 180
ggcggcgggg gtgctgtacg gaggggacga tgcccagggc atgatggcgg cgatgctgtc 240
ccacgcctac ggccccggcg gttgtggggc ggcggcggcc gccctgaacg gggagcaggc 300
ggccctgctc cggagaaaga gcgtcaacac caccgagtgc gtcccggtgc ccagctccga 360
gcacgtcgcc gagatcgtcg gccgccaggg ttgtaaaatt aaagcactga nagccaagac 420
aaacacgtat atcaagactc c 441

<210> 305
<211> 491
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 305
tcgccatgcc cccttcttag cactgcaccg ccaggtccat gctgctgcca ccccagacct 60
gggctttgcc tgccacctct gtgggcagag cttccgaggc tgggtggccc tggttctgca 120
tctgcgggcc cattcagctg caaagcggcc catcgcttgt cccaaatgcg agagacgctt 180
ctggcgacga aagcagcttc gagctcatct gcggcggtgc caccctcccg ccccggaggc 240
ccggcccttc atatgcggca actgtggccg gagctttgcc cagtgggacc agctagttgc 300
ccacaagcgg gtgcacgtag ctgaggccct ggaggaggcc gcagccaagg ctctggggcc 360
ccggcccagg ggccgccccg cggtgaccgc cccccggccc ggtggagatg ccgtcgaccg 420
ccccttccag tgtgcctgtt gtggcaagcg cttccggcac aagcccaact tgatcgctca 480
cccgcgcgtg c 491

<210> 306
<211> 547
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(547)
<223> n = A,T,C or G

<400> 306
tctctttctt ttaagacagg aatgtaagcc acaacattta caaatacaat gttttaactc 60
tctacatgta ggaagccaac ctgctccttt ttgatcttct tctttggcac aacctcagtg 120
gatttctctg attcagaacg agttctaatt gatcttctct gttgcttctt ttctactgag 180
cctgtagaac cagatgttgc ttcaggagat gatacactct gcgttggctt ttcatttctc 240
tggtttggtg tagaaattat aagcctgtct tgccccctga cacttatttc tgttttgtta 300
ccaattccct ttgttgaata aacaaattga tcgataaatt tcccatcccc tgtagcattc 360
tgaagagcaa acacttgttc aattttcaca actggagaca tgttacactt ctgcaaatcc 420
aggctccctt tgtgcatccg taatggaagc tggtaaggat ttccttgctg ccgcagtttt 480
ccaggctatt ttaacaggcg gnggctcttc ctctttccgc acttgtgtgc cgcctctggc 540
tatgtct 547

<210> 307
<211> 571
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(571)
<223> n = A,T,C or G

<400> 307
cgctgcatgt gataatgtca tcatttattt ttaaatggtt ctaaattgca natttaagtt 60
gatttcaaat caaccctatt tttaaattac ttttaatagg aanaaatgaa gcaaggacat 120
acataatcta ctatatttga aggactcaaa caaatacatg tttggctgtg aattctgtac 180
tctcaccaaa acagagataa aaatccacct aaaatacact ttccttcatt tagtgcttgt 240
ggganaaggt caagtattgc actttaaaat tactttcatc taacatttgc cccaactttc 300
cccctgaatt cactatatgt tttcagcaaa catgatttta taaattttaa gtataaaagc 360
aactaggttt tctaattcaa ctttggaagg tttactttac tctacanagc tatttttgta 420
aaacggcata tttacttaca aaattganag ataggggcat ccagctgagg tacatttcct 480
cccttggcgt tgagtttctg gacttgggtc gggggcacag gcttgtgtga ctgccccgtg 540
gcccgataca tggcctggac cccaggatgc g 571

<210> 308
<211> 591
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(591)
<223> n = A,T,C or G

<400> 308
ctccttatgt gtctgcctac ttcattcttc ggcatttcct gcttatccaa gttcaccatt 60
tcaggtcacc actggatatc agttgcctgt atataattat caggcatttc ctgcttatcc 120
aagttcacca tttcaggtca ccactggata tcagttgcct gtatataatt atcaggcatt 180
tcctgcttat ccaagttcac catttcaggt caccactgga tatcagttgc ctgtatataa 240
ttatcaggca tttcctgctt atccaagttc accatttcag gtcaccactg gatatcagtt 300
gcctgtatat aattatcagg catttcctgc ttatccaagt tcaccatttc aggtcaccac 360
tggatatcag ttgcctgtat ataattatca ggcatttcct gcttatccaa gttcaccatt 420
tcaggtcacc actggatatc agttgcctgt atataattat caggcatttc ctgcttatcc 480
aaattcagca gttcaggtca ccactggata tcagttccat gtatacaatt accagatgcc 540
accgcagtgc cctgttgggg gagcaaagga gaaatntgtg gaccgaagca t 591

<210> 309
<211> 591
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 309
aggggtgca cgtactccca actgtggtcg cgctctcacc ccttctgctg ctctcgtggc 60
cccctcgcga tggcgggcat cctgtttgag gatattttcg atgtgaagga tattgacccg 120
gagggcaaga agtttgaccg aggtaagtaa gtgtctcgac tgcattgtga gagtgaatct 180
ttcaagatgg atctaatctt agatgtaaac attcaaattt accctgtaga cttgggtgac 240
aagtttcggt tggtcatagc tagtaccttg tatgaagatg gtaccctgga tgatggtgaa 300
tacaacccca ctgatgatag gccttccagg gctgaccagt ttgagtatgt aatgtatgga 360
aaagtgtaca ggattgaggg agatgaaact tctactgaag cagcaacacg cctgctgaga 420
ttgagagctg ctgagtggca gtgctccaga atcacgggat ggggccttct gtttcagctc 480
tgcgtacgtg tcctatgggg gcctgctcat gaggctgcag ggggatgcca acaacctgca 540
tggattcgag gtggactcca gagtttatct cctgatgaag aagctagcct t 591

<210> 310
<211> 488
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 310
tggtctcaag cctgaagagg ctccgcccac aagctggccc atgaagttag caatgcctgt 60
ggcttcagtc aattgtcttg agactgtgaa gaggctgaaa gacaccttcc cgggtggaag 120
aaggagttca ctgaaaactt atcttaaact gacccttccc tttgagtgag tcttcattcc 180
tctcccatgt gggaacccag cctccgatgc cccggggact aggggaaaca gttggaggtc 240
cgtgccgtcc ccagcctgcc acgggtgcga ggacagccaa gtcctgagtg actcaagatg 300
cttcacttac atggaagaaa cttctaaaac tctaccgagt ggtttttgta tatactaaag 360
ttctatttag agcttttctg ttttgggcaa gttcgctgct ccttctattt gggcactttg 420
gtttttgtac tgtcttttgt gacggcattg attgaacatt ttttactagt agtcttatga 480
cttttgta 488

<210> 311
<211> 511
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(511)
<223> n = A,T,C or G

<400> 311
cccgtttntg nagcaaaana gggggaagat ttataggtag aggcgacaaa cctaccgagc 60
ctggtgatag ctggttgtcc aagatagaat cttagttcaa ctttaaattt gcccacagaa 120
ccctctaaat ccccttgtaa atttaactgt tagtccaaag aggaacagct ctttggacac 180
taggaaaaaa ccttgtagag agagtaaaaa atttaacacc catagtaggc ctaaaagcag 240
ccaccaatta agaaagcgtt caagctcaac acccactacc taaaaaatcc caaacatata 300
actgaactcc tcacacccaa ttggaccaat ctatcaccct atagaagaac taatgttagt 360
ataagtaaca tgaaaacatt ctcctccgca taagcctgcg tcagattaaa acactgaact 420
gacaattaac agcccaatat ctacaatcaa ccaacaagtc attattaccc tcactgtcaa 480
cccaacacag gcatgctcat aaggaaaggt t 511

<210> 312

<211> 591
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 312
gaacttgcgt tgaaggaagc agaaactgat gaaataaaaa ttttgctgga agaaagcaga 60
gcccagcaga aggagacctt gaaatctctt cttgaacaag agacagaaaa tttgagaaca 120
gaaattagta aactcaacca aaagattcag gataataatg aaaattatca ggtgggctta 180
gcagagctaa gaactttaat gacaattgaa aaagatcagt gtatttccga gttaattagt 240
agacatgaag aagaatctaa tatacttaaa gctgaattaa acaaagtaac atctttgcat 300
aaccaagcat ttgaaataga aaaaaaccta aaagaacaaa taattgaact gcagagtaaa 360
ttggattcag aattgagtgc tcttgaaaga caaaaagatg aaaaaattac ccaacaagaa 420
gagaaatacg aagctattat ccagaacctt gagaaagaca gacaaaaatt ggtcagcagc 480
caggagcaag acagagaaca gttaattcag aagcttaatt gtgaaaaaga tgaagctatt 540
cagactgccc taaaagaatt taaattggag agagaagttg ttgagaaaga g 591

<210> 313
<211> 373
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(373)
<223> n = A,T,C or G

<400> 313
ttgattttta ttctgnattt tattactgaa atangttgtc ctantnatcc caccccacaa 60
taaaaatntn acccangccc cccntttctt tncctnatnc cctnttccac cacaccatcc 120
cggaacaagt gctccaggat tccctgccca ctggccattt tggagtgtgn ccattgggta 180
gcaatgtgga aaccaccaag gcctttgtgg anaaaatgga gggggttgag ggagncccan 240
gaggggctna tttgagggcc tttgccactt gctcataggc gagctcnatc tcctcntnat 300
ctgnacangt ggaagcaaat tcttcccggg cgtnggnant gctnaagnac cgatgcactc 360
cccggaaggn ctn 373

<210> 314
<211> 591
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(591)
<223> n = A,T,C or G

<400> 314
cccgtgccgc cgccgcctcc tgggaagaga ggaagcggga gaggagccca cgtcgcctgt 60
cacccaatat ctccagccgc gcagtcccga agagtgtaag atgttcgcct gcgccaagct 120
cgcctgcacc ccctctctga tccgagctgg atccagagtt gcatacagac caatttctgc 180
atcagtgtta tctcgaccag aggctagtag gactggagag ggctctacgg tatttaatgg 240
ggcccagaat ggtgtgtctc agctaatcca aagggagttt cagaccagtg caatcagcag 300
agacattgat actgctgcca aatttattgg tgcaggtgct gcaacagtag gagtggctgg 360
ttctggtgct ggtattggaa cagtctttgg cagccttatc attggttatg ccagaaaccc 420
ttcgctgaag cagcagctgt tctcatatgc tatcctggga tttgccttgt ctgaagctat 480
gggtctcttt tgtttgatgg ttgctttctt gattttgttt gccatgtaac aaattactgc 540
ttgacatgtt ggcattcata ttaattacng atgtaattct gtgtatctta c 591

<210> 315
<211> 591
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(591)
<223> n = A,T,C or G

<400> 315
aagcccttca ccaacaaaga tgcctatact tgtgcaaatt gcagtgcttt tgtccacaaa 60
ggctgccgag aaagtctagc ctcctgtgca aaggtcaaaa tgaagcagcc caaagggagc 120
cttcaggcac atgacacatc atcactgccc acggtcatta tgagaaacaa gccctcacag 180
cccaaggagc gtcctcggtc cgcagtcctc ctggtggatg aaaccgctac caccccaata 240
tttgccaata gacgatccca gcagagtgtc tcgctctcca aaagtgtctc catacagaac 300
attactggag ttggcaatga tgagaacatg tcaaacacct ggaaattcct gtctcattca 360
acagactcac taaataaaat cagcaaggtc aatgagtcaa cagaatcact tactgatgag 420
ggtacagaca tgaatgaagg acaactactg ggagactttg agattgagtc caaacagctg 480
gaagcagagt cttggagtcg gataatagac agcaagtttc taaaacagcc aaaagaaaga 540
tgtgggtcaa acngcgagaa gtaatatatg agttggatgc agacagagtt t 591

<210> 316
<211> 591
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 316
gtttttataa gaataaaatt ccattcaagc cagatggtgt ttacattgaa gaagttctaa 60
gtaaatggaa aggagattat gaaaaactgg agcacaacca cacttacatt caatggcttt 120
tccccctgag agaacaaggc ttgaacttct atgccaaaga actaactaca tatgaaattg 180
aggaattcaa aaaaacaaaa gaagcaatta gaagattcct cctggcttat aaaatgatgc 240
tagaattttt tggaataaaa ctgactgata aaactggaaa tgttgctcgg gctgttaact 300
ggcaggaaag atttcagcat ctgaatgagt cccagcacaa ctatttaaga atcactcgta 360
ttcttaaaag ccttggtgag cttggatatg aaagttttaa atctcctctt gtaaaattta 420
ttcttcatga agctcttgtg gagaatacta ttcccaatat taagcagagt gctctagagt 480
attttgttta tacaattaga gacagaagag aaaggagaaa gctcctgcgg ttcgcccaga 540
aacactacac gccttcagag aactttatct ggggacccgc ctcgaaaaga a 591

<210> 317
<211> 323
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 317
ccaagctacg gaagcaagtg gaagagattt ttaatttgaa atttgctcaa gctcttggac 60
tcaccgaggc agtaaaagta ccatatcctg tgtttgaatc aaacccggag ttcttctatg 120
tggaaggctt gccagagggg attcccttcc gaagccctac ctggtttgga attccacgac 180
ttgaaaggat cgtccacggg agtaataaaa tcaagttcgt tgttaaaaaa cctgaactag 240
ttatttccta cttgcctcct gggatggcta gtaaaataaa cactaaagct ttgcagtccc 300
ccaaaagacc acgaagtcct ggg 323

<210> 318
<211> 591
<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(591)
<223> n = A,T,C or G

<400> 318
gatggcgtac ttggcttgga gactggcgcg gcgttcgtgt ccgagttctc tgcaggtcac 60
tagtttcccg gtagttcagc tgcacatgaa tagaacagca atgagagcca gtcagaagga 120
ctttgaaaat tcaatgaatc aagtgaaact cttgaaaaag gatccaggaa acgaagtgaa 180
gctaaaactc tacgcgctat ataagcaggc cactgaagga ccttgtaaca tgcccaaacc 240
aggtgtattt gacttgatca acaaggccaa atgggacgca tggaatgccc ttggcagcct 300
gcccaaggaa gctgccaggc agaactatgt ggatttggtg tccagtttga gtccttcatt 360
ggaatcctct agtcaggtgg agcctggaac agacaggaaa tcaactgggt ttgaaactct 420
ggtggtgacc tccgaagatg gcatcacaaa gatcatgttc aaccggccca aaaagaaaaa 480
tgccataaac actgagatgt atcatgaaat tatgcgtgca cttaaagctg ccagcaanga 540
tgactcaatc atcacttgtt ttaacaggaa atggtgacta ttacagtagn g 591

<210> 319
<211> 591
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 319
gaattcggca cgaggttgct gctaagcgaa cgccctttgg agcttacgga ggccttctga 60
aagacttcac tgctactgac ttgtctgaat ttgctgccaa ggctgccttg tctgctggca 120
aagtctcacc tgaaacagtt gacagtgtga ttatgggcaa tgtcctgcag agttcttcag 180
atgctatata tttggcaagg catgttggtt tgcgtgtggg aatcccaaag gagaccccag 240
ctctcacgat taataggctc tgtggttctg gttttcagtc cattgtgaat ggatgtcagg 300
aaatttgtgt taaagaagct gaagttgttt tatgtggagg aaccgaaagc atgagccaag 360
ctccctactg tgtcagaaat gtgcgttttg gaaccaagct tggatcagat atcaagctgg 420
aagattcttt atgggtatca ttaacagatc agcatgtcca gctccccatg gcaatgactg 480
cagagaatct tgctgtaaaa cacaaaataa gcagagaaga atgtgacaaa tatgccctgc 540
agtcacagca gagatggaaa gctgctaatg atgctggcta ctttaatgat g 591

<210> 320
<211> 591
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(591)
<223> n = A,T,C or G

<400> 320
ggctccggcg tctgcagggg tcgccgagct aacccgtggc taggcgagtg gggcggggcg 60
gccggcacca tgtcgaggca ggcgaaccgt ggcaccgaga gcaagaaaat gagctctgag 120
ctcttcaccc tgacctatgg tgccctggtc acccagctat gtaaggacta tgaaaatgat 180
gaagatgtga ataaacagct ggacaaaatg ggctttaaca ttggagtccg gctgattgaa 240
gatttcttgg ctcggtcaaa tgttgggagg tgccatgact ttcgggaaac tgcggatgtc 300
attgccaagg tggcgttcaa gatgtacttg ggcatcactc caagcattac taattggagc 360
ccagctggtg atgaattctc cctcattttg gaaaataacc ccttggtgga ctttgtggaa 420
cttcctgata accactcatc ccttatttat tccaatctct tgtgtggggt gttgcgggga 480
gctttggaga tggtccagat ggctngngga ggcccaagtt tgtccaggac accctnaaag 540

gagacgggng tgacagaaat ccggatgaga ttcatcaggc ggattganga c 591

<210> 321
<211> 260
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(260)
<223> n = A,T,C or G

<400> 321
ctgcttggct ccacacgtgg gccgccgtag gtattccgac cggtaattcc tcctattggt 60
gtgcagcagc cacattgaag gatagagtgg cagcagaggc caaggatcgt gagttgatgg 120
agtttgctgc tgaaaatgaa gggaagtctg ggggaggtct ccacagcgta gctgaggggg 180
tgcggctaag tccagagcct ggcagggagg gagtaaggga cttagcaggg gcggaggagt 240
tctgcggngg anaggagggg 260

<210> 322
<211> 559
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(559)
<223> n = A,T,C or G

<400> 322
ttccacatga catggagtgt gaagctggat gagcacatca ttccactggg aagcatggca 60
nttaacagca tctcaaaact gactnanctc acccagtctt ccatgtattc acttcctaat 120
gcacccactc tggcanacct gnaggacnat acacatgaag ncantgatga tcagccagan 180
aancctcact ttgactctcg cannngtgata tttgagctgg attcatgcaa tggnagtggg 240
aaagtttgcc ttgtctacaa aagtgggaaa ccagnattag cagaanacac tgagatctgg 300
ttcctgnaca nancgttata ctggcatttt ctcacanaca cctttactgc ctattaccgc 360
ctgctcatca cccacctggg cctgccccag tggcaatatg ccttcccagc tatggcatta 420
gcccacaggc caagcaatgg ttcagcatgt ataaacctat cacctacaac acaaacctgc 480
tcacagaaga naccgactcc tttgtgaata agctagatcc canctnagtg tttaagagca 540
agaacaagat cgttatccc 559

<210> 323
<211> 492
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(492)
<223> n = A,T,C or G

<400> 323
cctgtctccc agccgtacca gcgagggctc ggccggcagc gccgggctgg ggggcggcgg 60
cgccggcgcc ggagccgggg tgggtgcagg cggcggcggg ggcagcggcg cgagcagcgg 120
cggcggggcc ggggggctgc aacccagcag ccgcgctggc ggcggccggc cctccagccc 180
cagcccgtcg gtggtgagcg agaaggagaa ggaagagttg gagcggctgc agaaagagga 240

ggaggagagg aagaagaggc tgcagctgta tgtgttcgtg atgcgctgca tcgcctaccc 300
ctttaatgcc aagcagccca ccgacatggc tcgccggcag cagaagatca gcaaacagca 360
gctgcagaca gtcaaggacc ggtttcaggc tttcctcaat ggggaaaccc anatcatggc 420
tgacgaagcc ttcatgaacc gctgtngcag agttactatg aggtgttcct gaagaccacc 480
cgtgtggccg ca 492

<210> 324
<211> 474
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(474)
<223> n = A,T,C or G

<400> 324
aatttcagca acatacttct caatttcttc aggatttaaa atcttgaggg attgatctcg 60
cctcatgaca gcaagttcaa tgtttttgcc acctgactga accacttcca ggagtgcctt 120
gatcaccagc ttaatggtca natcatctgt ttcaatggct tcgtcagtat agttcttctc 180
cagnaactca cgcactgact tggcaccccg gcctatggca ttggccttcc aggcatggta 240
tgtgcccgag gggtcagtct gatagagcct aggagtgcca tcaaagtcga aacccacgat 300
gagggcagag atgccaaacg gcctgcgccc attgctctgc gtataacgct gcttcanact 360
ggcgatgtag cgggtgatgt actccacagt gaccgggtcc tccacagtca gccggtggct 420
ctggcactcc acccgggccc tgttgatgac tatccttgca tcggcggtga ggcc 474

<210> 325
<211> 532
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(532)
<223> n = A,T,C or G

<400> 325
gaggagacag gacagagcgt ctggagaggc aggaggacac cgagttcccc gtgttggcct 60
ccaggtcctg tgcttgcgga gccgtccggc ggctgggatc gagccccgac aatgggcaac 120
gcgcaggagc ggccgtcaga gactatcgac cgcgagcgga aacgcctggt cgagacgctg 180
caggcggact cgggactgct gttggacgcg ctgctggcgc ggggcgtgct caccgggcca 240
gagtacgagg cattggatgc actgcctgat gccgagcgca gggtgcgccg cctactgctg 300
ctggtgcagg gcaagggcga ggccgcctgc caggagctgc tacgctgtgc ccagcgtacc 360
gcgggcgcgc cggaccccgc ttgggactgg cagcacgtgg gtccgggcta ccgggaccgc 420
agctatgacc ctccatgccc aggccactgg acgccggagg cacccggctc ggggaccaca 480
tgccccgggt tgcccagact tcagaccctg acgaggncgg gggccctgag gg 532

<210> 326
<211> 322
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(322)
<223> n = A,T,C or G

<400> 326
caaaattaac atttttatta aatcaagtta aaaaaaatgt tcagtgtana aaagtcaaca 60
agggttttaa caaaaccaaa atataccttt ttatacaata tatgtatata ttagcagcaa 120
actacttctg anattctctt tcttttatgt tcttctagtt attttaaaga aagcataaac 180
aatgtatatt agtatggaat gtcagcaaat ccactcttag tcctttattc tgtgatttgg 240
gccttctaca aaatactttg tgattctcac taatgaatat taagaacata cccaatttta 300
actaaaaagt agtgaaacag tg 322

<210> 327
<211> 387
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 327
aaaaccgtgt actattagcc atggtcaacc ccaccgtgtt cttcgacatt gccgtcgacg 60
gcgagccctt gggccgcgtc tcctttgagc tgtttgcaga caaggtccca aagacagcag 120
aaaattttcg tgctctgagc actggagaga aaggatttgg ttataagggt tcctgctttc 180
acagaattat tccagggttt atgtgtcagg gtggtgactt cacacgccat aatggcactg 240
gtggcaagtc catctatggg gagaaatttg aagatgagaa cttcatccta aagcatacgg 300
gtcctggcat cttgtccatg gcaaatgctg gacccaacac aaatggttcc cagtttttca 360
tctgcactgc caagactgag tggttgg 387

<210> 328
<211> 502
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(502)
<223> n = A,T,C or G

<400> 328
agcagcccgg cgcggccgcc gcgccggcgg gcggcaaggc tccgggccag catgggggct 60
tcgtggtgac tgtcaagcaa gagcgcggcg agggtccacg cgcgggcgag aaggggtccc 120
acgaggagga gccggtgaag aaacgcggct ggcccaaggg caagaagcgg aagaagattc 180
tgccgaatgg gcccaaggca ccggtcacgg gctacgtgcg cttcctgaac gagcggcgcg 240
agcagatccg cacgcgccac ccggatctgc cctttcccga gatcaccaag atgctgggcg 300
ccgagtggag caagctgcag ccaacggaaa agcagcggta cctggatgag gccnagagag 360
agaagcagca gtacatgaag gagctgcggg cgtaccagca gtctgaagcc tataagatgt 420
gcacggagaa gatccaggag aagaagatca agaaagaaga ctcgagctct gggctcatga 480
acactcttct gaatggacac aa 502

<210> 329
<211> 463
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(463)
<223> n = A,T,C or G

<400> 329
caagttgcac attttaattt acaattttta ccaataaaaa ggattagttt acaaaaaggg 60

aagtccttta tacaaaataa ggacaatttg taaaganaat ccactgtcat gttttgcctt 120
gtcaagtcaa aactcaaata gcttgttttg gtaaaattat tccagaaaca taatccagac 180
aaaatcaata acgtcatcag cttcctaacc atgtttaana ggaataactt catgaacatt 240
ttgccctgaa ctgaanagtt ctaaatactt gtaaaccttt aggaaaaaat gactgctcgc 300
aggcagcttg actggtaaga gggtacacca nagactccgg gtcactcact gtcagaatat 360
tcttatacat acaatgagtc tccacgcctg tacaatgagt gtcgtgcaac ataattggag 420
taatggcctc taaaatttta caagtaaact ttattgnggc ccc 463

<210> 330
<211> 500
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(500)
<223> n = A,T,C or G

<400> 330
taattataga tctacaaaat atgaaatgta ttccaagaat gcagaaaaac catctagaag 60
caaaaggact ataaaacaaa aacagagaag aaaattcatg gctaaaccag ctgaagaaca 120
gcttgatgtg ggacagtcta aagatgaaaa catacataca tcacatatta cccaagacga 180
atttcaaaga aattcagaca gaaatatgga agagcatgaa gagatgggaa atgattgtgt 240
ttccaaaaaa acagatgcca cctgtgggaa gcaagaaaag tagcactaga aaagataagg 300
aagaatctaa aaagaagcgc ttttccagtg agtccaagaa caaacttgtn cctgaagaag 360
tgacttcaac tgtcacgaaa agtcgaanaa tttccangcg tccatctgat tggtgggtgg 420
taaaancaga ggagagtcct gtttatagca attcttcagt aagaaatgaa ttaccaantg 480
catcacaatn ntgcccggaa 500

<210> 331
<211> 494
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(494)
<223> n = A,T,C or G

<400> 331
tctctctctc tctcaaaatt acagtgttca ttgtcattga cctcagcagc aaatttgact 60
tgaattcact taggatcgca ggaatcaggg gaaagtgatt ttaaaggtgg tttctccagc 120
acattttaag aaaagggacc aaaagttatt ttagcttcct caatagattg catgttgctt 180
attaggataa taaattaata ttaaatgcaa tatatgtctt gnctttatta tggcatctat 240
ttaggagttg ttcaaatcac tgcagtaggg ctctgcaaat aaaataatgn aacctattat 300
catggatcta atgnactgna actttatcag tgaaaggnaa aatctcaaat aacaagtaca 360
aacattggac aattacctat aaagatttgt aaaaggaaaa tttttccata gatttcattc 420
ttggcatttt gtaaagacga ccctgcagnc ccctgtttgn aacttttta ataaaataga 480
catctgttta cttg 494

<210> 332
<211> 538
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 332

aaagaacaaa tggaacgcga tggttgttct gaacaagagt ctcaaccgtg tgcatttatt 60
gggataggaa atagtgacca agaaatgcag cagctaaact tggaaggaaa gaactattgc 120
acagccaaaa cattgtatat atctgactca gacaagcgaa agcacttcat gttgtctgta 180
aagatgttct atggcaacag tgatgacatt ggtgtgttcc tcagcaagcg gataaaagtc 240
atctccaaac cttccaaaaa gaagcagtca ttgaaaaatg ctgacttatg cattgcctca 300
ggaacaaagg tggctctgtt taatcgacta cgatcccaga cagttagtac cagatacttg 360
catgtagaag gaggtaattt tcatgccagt tcacagcagt ggggagcctt ttttattcat 420
ctcttggatg atgatgaatc agaaggagaa gaattcacag tccgagatgg ctacatccat 480
tatggacaaa cagtcaaact tgtgtgctca gttactggca tggcactccc aagattga 538

<210> 333
<211> 499
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 333
ctcagcctgc gggactgctc ggctcggctt ctaggcggtt ttgatgaaca cctggcttta 60
ttcttgcaat gaagaaaggt tctcaacaaa aaatattctc caaagcaaag ataccatcat 120
catctcactc tcctatccca tcatctatgt ccaatatgag atctaggtca ctttcacctt 180
tgattggatc agagactcta ccttttcatt ctggaggaca gtggtgtgag caagttgaga 240
ttgcagatga aaacaatatg cttttggact atcaagacca taaaggagct gattcacatg 300
caggagttag atatattaca gaggccctca ttaaaaaact tactaaacag gataatttgg 360
ctttgataaa atctctgaac ctttcacttt ctaaagacgg tggcaagaaa tttaagtata 420
ttgagaattt ggaaaaatgt gttaaacttg aagtactgaa tctcagctat aatctaatag 480
ggaagattga aaagtcgga 499

<210> 334
<211> 561
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(561)
<223> n = A,T,C or G

<400> 334
ttcccggtag ttcagctgca catgaataga acagcaatga gagccagtca gaaggacttt 60
gaaaattcaa tgaatcaagt gaaactcttg aaaaaggatc caggaaacga agtgaagcta 120
aaactctacg cgctatataa gcaggccact gaaggacctt gtaacatgcc caaaccaggt 180
gtatttgact tgatcaacaa ggccaaatgg gacgcatgga atgcccttgg cagcctgccc 240
aaggaagctg ccaggcagaa ctatgtggat ttggtgtcca gtttgagtcc ttcattggaa 300
tcctctagtc aggtggagcc tggaacagac aggaaatcaa ctgggtttga aactctggtg 360
gtgacctccg aagatggcat cacaaagatc atgttcaacc cggcccaaaa agaaaaatgc 420
cataaacact gagatgtatc atgaaattat gcgtgcactt aaagctgcca gcaaggatga 480
ctcaatcatc actgttttaa cangaaatgg tgactattac agtagtggga atgatctgac 540
taacttcnct gatattcccc c 561

<210> 335
<211> 551
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 335
aagctggtca tggctgggga gaccaccaac tcccgcggcc agcggctgcc ccagaaggga 60
gacgtggaga tgctgtgcgg cgggccgccc tgccagggct tcagcggcat gaaccgcttc 120

aattcgcgca cctactccaa gttcaaaaac tctctggtgg tttccttcct cagctactgc 180
gactactacc ggccccggtt cttcctcctg gagaatgtca ggaactttgt ctccttcaag 240
cgctccatgg tcctgaagct caccctccgc tgcctggtcc gcatgggcta tcagtgcacc 300
ttcggcgtgc tgcaggccgg tcagtacggc gtggcccaga ctaggaggcg ggccatcatc 360
ctggccgcgg cccctggaga gaagctccct ctgttcccgg agccactgca cgtgtttgct 420
ccccgggcct gccagctgag cgtggtgggt ggatgacaag aagtttgtga gcaacataac 480
caggttgagc tcgggtcctt tccggaccat acggtgcgag aaacgatgtc cgacctgccg 540
gaagtgcgga a 551

<210> 336
<211> 540
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(540)
<223> n = A,T,C or G

<400> 336
aggtctatgt ctactgaagg caataaacga ggaatgatcc agcttattgt tgcaaggaga 60
ataagcaagt gcaatgagct gaagtcacct gggagccccc ctggacctga gctgcccatt 120
gaaacagcgt tggatgatag agaacgaaga atttcccatt ccctctacag tgggattgag 180
gggcttgatg aatcgcccag cagaaatgct gccctcagta ggataatggg taaataccag 240
ctgtccccta cagtgaatat gccccaagat gacactgtca ttatagaaga tgacaggttg 300
ccagtgcttc ctccacatct ctctgaccag tcctcttcca gctcccatga tgatgtgggg 360
tttgtgacgg cagatgctgg tacttgggcc aaggctgcaa tcagtgattc agccgactgc 420
tctttgagtc cagatgttga tccagttctt gcttttcaac gaaaaaggat ttggacgtca 480
gaagtatgtc agaaaaacgc accaaagcaa ttttcanatg ccagtcaatt ggatttcgtt 540

<210> 337
<211> 422
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(422)
<223> n = A,T,C or G

<400> 337
gcagcaggaa cagttacagc agcagcagca acagcagctg ttgcaacagc agcaggaaca 60
attgcagcag caacaactgc agcctcctcc cctggagccc gaggaggagg aagaggtgga 120
gctggagctc atgccggtgg acctggggtc agagcaggag ctggagcagc agcggcagga 180
gttggagcgg cagcaggagc tggaacggca gcaggagcag cggcagctgc agctcaaact 240
gcaggaggag ctgcagcagc tggagcaaca gctggagcag cagcagcagc agctggagca 300
gcaggaggtg cagctggagc tgaccccggt ggagctaggc gcccagcagc aggaggtgca 360
gctggagctg acccccgtgc agccggagct gcagctggaa ctggtgccan cccagggggc 420
gg 422

<210> 338
<211> 601
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>

<221> característica_misc
<222> (1)...(601)
<223> n = A,T,C or G

<400> 338
catcttacga acgctctatg atgtcttatg agcggtctat gatgtcccct atggctgaac 60
gctctatgat gtcagcctac gagcgctcta tgatgtcagc ctacgagcgc tctatgatgt 120
cccctatggc tgagcgctct atgatgtcag cttatgaacg ctccatgatg tcagcttatg 180
aacgctccat gatgtcccca atggctgatc gatctatgat gtccatgggt gctgaccggt 240
ctatgatgtc gtcatactct gctgctgacc ggtctatgat gtcatcgtac tctgcagctg 300
accgatctat gatgtcatct tatactgctg atcgttcaat gatgtctatg gctgctgatt 360
cttacaccga ttcttacact gacacatata cagaggcata tatggtgcca cctttgcctc 420
ctgaagagcc cccaacaatg ccaccgttgc cacctgagga gccaccaatg acaccaccat 480
tgcctnctga ggaaccaccc agagggtcca gcattgccca cttgagcagt cagcattaac 540
cagcttgaaa atacttggcc ctacanangg tgccatcatt accatctgaa gagctgtatc 600
g 601

<210> 339
<211> 440
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(440)
<223> n = A,T,C or G

<400> 339
agagggagga ggcccaactg gtgatgctgc tgctgctgct gctgccgccg ccgccgcctc 60
tattgctgat actctagtgg ggctggaagg gtggttccta ttcgcaccat cgccaaccag 120
agacagaggg aaaaaaaaaa ccggcagcca ctgctgatgt tgggttcgga ggctgcatcc 180
gactcggtca caaggaaaat ggattcagtt tgcatctctc cctcctttaa acagcttctc 240
cgggtctcag catggtatca aagcttgaaa gagagaagac tcaagaagcg aagaggattc 300
gtgagctgga gcagcgcaag cacacggtgc tggtgacaga actcaaagcc aagctccatg 360
aggagaagat gaaggagctg caggctgtga gggagaacct tatcaagcag cacgacagga 420
aatgtcaang acggtgaagg 440

<210> 340
<211> 450
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(450)
<223> n = A,T,C or G

<400> 340
gatttccagg ggcggatatt gagtgtcgac ccagaggaag aaagggagga gggcccgcct 60
aggattcctc aggccgacca gtggaagtct tcaaacaaga gcctggtgga ggctctgggg 120
ctggaagccg agggtgcagt tcctgagaca cagactttga ccggatggag taaggggttc 180
attggcatgc acagggaaat gcaagtcaac cccatttcaa agcggatggg gcccatgact 240
gtggtcagga tggacgcttc agtccagcca ggccctttc ggaccctgct ccagtttctt 300
tatacgggac aactggatga aaaggaaaag gatttggtgg gcctggctca gatcgcagag 360
gtcctcgaga tgttcgattt gaggatgatg gtggaaaaca tcatgaacaa ggaagccttc 420
atgaaccagg agattacgaa nnccttcac 450

244

<210> 341
<211> 451
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 341
aacagctatt aaaacagaaa atggatgaac ttcataagaa gttgcatcag gtggtggaga 60
catcccatga ggatctgccc gcttcccagg aaaggtccga ggttaatcca gcacgtatgg 120
ggccaagtgt aggctcccag caggaactga gagcgccatg tcttccagta acctatcagc 180
agacaccagt gaacatggaa aagaacccaa gagaggcacc tcctgttgtt cctcctttgg 240
caaatgctat ttctgcagct ttggtgtccc cagccaccag ccagagcatt gctcctcctg 300
ttcctttgaa agcccagaca gtaacagact ccatgtttgc agtggccagc aaagatgctg 360
gatgtgtgaa taagagtact catgaattca agccacagag tggagcagag atcaaagaag 420
ggtgtgaaac acataaggtt gccaacacaa g 451

<210> 342
<211> 498
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(498)
<223> n = A,T,C or G

<400> 342
ctcaagcagg ctattgaaga ggaaggaggc gatccagata atattgaatt aactgtttca 60
actgatactc caaacaagaa accaactaaa ggcaaaggta aaaaacatga agcagatgag 120
ttgagtggag atgcttctgt gggaagatga tgcttttatc aaggactgtg aattggagaa 180
tcaagaggca catgagcaag atggaaatga tgaactaaag gactctgaag aatttggtga 240
aaatgaagaa gaaaatgtgc attccaagga gttactctct gcagaagaaa acaagagagc 300
tcatgaatta atagaggcag aaggaataga agatatagaa aaagaggaca tcgaaagtca 360
ggaaattgaa gctcaagaag gtgaagatga tacctttcta acagcccaag atggtgagga 420
agaagaaaat gagaaagata tagcagggtt ctggtgatgg cncacaagaa gtatntaaac 480
ctcttccttc aaaaaggg 498

<210> 343
<211> 491
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 343
ccgaccccta ctcggcggcg caactccaca accagtacgg ccccatgaat atgaacatgg 60
gtatgaacat ggcagcagcc gcggcccacc accaccacca ccaccaccac caccccggtg 120
ccttttccg ctatatgcgg cagcagtgca tcaagcagga gctaatctgc aagtggatcg 180
accccgagca actgagcaat cccaagaaga gctgcaacaa aactttcagc accatgcacg 240
agctggtgac acacgtctcg gtggagcacg tcggcggccc ggagcagagc aaccacgtct 300
gcttctggga ggagtgtccg cgcgagggca agcccttcaa ggccaaatac aaactggtca 360
accacatccg cgtgcacaca ggcgagaaac ccttccctgc ccttccgggt gtggcaaagt 420
cttcgcgcgc tccgagaacc tcaagatcca caaaaggacc acacagggga gaagccgtcc 480
agtggagttg a 491

<210> 344
<211> 412
<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(412)
<223> n = A,T,C or G

<400> 344
gtgcgctgtc ttcccgcttg cgtcagggac ctgcccgact cagtggccgc catggcatca 60
gatgaaggca aacttttttgt tggagggctg agttttgaca ccaatgagca gtcgctggag 120
caggtcttct caaagtacgg acagatctct gaagtggtgg ttgtgaaaga cagggagacc 180
cagagatctc ggggatttgg gtttgtcacc tttgagaaca ttgacgacgc taaggatgcc 240
atgatggcca tgaatgggaa gtctgtagat ggacggcaga tccgagtaga ccaggcaggc 300
aagtcgtcan acaaccgatc ccgtgggtac cgtggtggct ctgccggggg ccggggcttc 360
ttccgtgggg gcccgangac ggggcccgtg ggttctctaa aagaagaggg ga 412

<210> 345
<211> 498
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 345
aactagtctc gggccatcct ttctgcgcac ccggtgtcgc tgggctgcac cccgggcggg 60
gacgtccgcc gggcacggga gggggccaag atgccgatca ataaatcaga gaagccagaa 120
agctgcgata atgtgaaggt tgttgttagg tgccggcccc tcaatgagag agagaaatca 180
atgtgctaca aacaggctgt cagtgtggat gagatgaggg gaactatcac tgtacataag 240
actgattctt ccaatgaacc tccaaagaca tttacttttg atactgtttt tggaccagag 300
agtaaacaac ttgatgttta taacttaact gcaagaccta ttattgattc tgtacttgaa 360
ggctacaatg ggactatttt tgcatatgga caaaccggaa caggcaaaac ttttaccatg 420
gaaaggtgtc gagctattcc tgaacttaga ggaataattc cccaatttct ttgctcacaa 480
tatttgggcc atatttgc 498

<210> 346
<211> 427
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(427)
<223> n = A,T,C or G

<400> 346
agatggcggt cgccgtgaga actttgcagg aacagctgga aaaggccaaa gagagtctta 60
agaacgtgga tgagaacatt cgcaagctca ccgggcggga tccgaatgac gtgaggccca 120
tccaagccag attgctggcc ctttctggtc ctggtggagg tagaggacgt ggtagtttat 180
tactgaggcg tggattctca gatagtggag gaggaccccc agccaaacag agagaccttg 240
aaggggcagt cagtaggctg ggcggggagc gtcggaccag aagagaatca cgccaggaaa 300
gcgacccgga ggatgatgat gttaaaaagc cagcattgca gtcttcannt gtagctacct 360
cccaaagagc gccccacgta gagaccttat ccagggatca aaattttgga tgaaaaaggg 420
gaaagcc 427

<210> 347
<211> 280
<212> ADN
<213> Homo sapiens

246

<400> 347
cacagaaagt tctccgctcc cagacatggg tccctcggct tcctgcctcg gaagcgcagc 60
agcaggcatc gtgggaaggt gaagagcttc cctaaggatg acccgtccaa gccggtccac 120
ctcacagcct tcctgggata caaggctggc atgactcaca tcgtgcggga agtcgacagg 180
ccgggatcca aggtgaacaa gaaggaggtg gtggaggctg tgaccattgt agagacacca 240
cccatggtgg ttgtgggcat tgtgggctac gtggaaaccc 280

<210> 348
<211> 411
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 348
caactatgat gtgcctgaaa aatgggcacg attctatact gcagaagtag ttcttgcatt 60
ggatgcaatc cattccatgg gttttattca cagagatgtg aagcctgata acatgctgct 120
ggataaatct ggacatttga agttagcaga ttttggtact tgtatgaaga tgaataagga 180
aggcatggta cgatgtgata cagcggttgg aacacctgat tatatttccc ctgaagtatt 240
aaaatcccaa ggtggtgatg gttattatgg aagagaatgt gactggtggt cggttggggt 300
atttttatac gaaatgcttg taggtgatac acctttttat gcagattctt tggttggaac 360
ttacagtaaa attatgaacc attaaaaatt cacttacctt tcctgatgat a 411

<210> 349
<211> 408
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 349
gatgggcatc tctcgggaca actggcacaa gcgccgcaaa accgggggca agagaaagcc 60
ctaccacaag aagcggaagt atgagttggg gcgcccagct gccaacacca agattggccc 120
ccgccgcatc cacacagtcc gtgtgcgggg aggtaacaag aaataccgtg ccctgaggtt 180
ggacgtgggg aatttctcct ggggctcaga gtgttgtact cgtaaaacaa ggatcatcga 240
tgttgtctac aatgcatcta ataacgagct ggttcgtacc aagaccctgg tgaagaattg 300
catcgtgctc atcgacagca caccgtaccg acagtggtac gagtcccact atgcgctgcc 360
cctgggccgc aagaagggag ccaaactgac ttctgaggaa gaagaaaa 408

<210> 350
<211> 409
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 350
ggttccccca gctctgggta cccggctctg catcgcgtcg ccatgatggg ccatcgtcca 60
gtgctcgtgc tcagccagaa cacaaagcgt gaatccggaa gaaaagttca atctggaaac 120
atcaatgctg ccaagactat tgcagatatc atccgaacat gtttgggacc caagtccatg 180
atgaagatgc ttttggaccc aatgggaggc attgtgatga ccaatgatgg caatgccatt 240
cttcgagaga ttcaagtcca gcatccagcg gccaagtcca tgatcgaaat tagccggacc 300
caggatgaag aggttggaga tgggaccaca tcagtaatta ttcttgcagg ggaaatgctg 360
tctgtagctg agcacttcct ggagcagcag atgcacccaa caggtgggg 409

<210> 351
<211> 226
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 351

aatcccaaac atataactga actcctcaca cccaattgga ccaatctatc accctataga 60
agaactaatg ttagtataag taacatgaaa acattctcct ccgcataagc ctgcgtcaga 120
ttaaaacact gaactgacaa ttaacagccc aatatctaca atcaaccaac aagtcattat 180
taccctcact gtcaacccaa cacaggcatg ctcataagga aaggtt 226

<210> 352
<211> 410
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 352
gcggaggggc tggctgggca ggaggggttg gcggggcagc agggccgcgg ccatggggag 60
cttgaaggag gagctgctca aagccatctg gcacgccttc accgcactcg accaggacca 120
cagcggcaag gtctccaagt cccagctcaa ggtcctttcc cataacctgt gcacggtgct 180
gaaggttcct catgacccag ttgcccttga agagcacttc agggatgatg atgagggtcc 240
agtgtccaac cagggctaca tgccttattt aaacaggttc attttggaaa aggtccaaga 300
caactttgac aagattgaat tcaataggat gtgttggacc ctctgtgtca aaaaaaacct 360
cacaaagaat cccctgctca ttacagaaga agatgcattt aaaatatggg 410

<210> 353
<211> 380
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(380)
<223> n = A,T,C or G

<400> 353
gagtttattt agaaagtatc atagtgtaaa caaacaaatt gtaccacttt gattttcttg 60
gaatacaaga ctcgtgatgc aaagctgaag ttgtgtgtac aagactcttg acagttgtgc 120
ttctctagga ggntgggttt ttttaaaaaa agaattatct gngaaccata cgtgattaat 180
aaagatttcc tttaaggcan aggctggtcn agatgctgct gttatcttct gcctcagaca 240
gacagtataa gnggtcttgt ttctaagatt cctaccacca gttactttgg gccaagtatc 300
cacatcccct tgcgtatggg aggngggtga anagtgttgg atgcaaagng gttattatgg 360
gaagnagctc natggtaaaa 380

<210> 354
<211> 379
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(379)
<223> n = A,T,C or G

<400> 354
caacacatct ttattaaaca cctgaagtta ctgggaggag gccatgatgc tggacacact 60
gtcaaagtca atcttctcca caatgttctt gggtttaatg ctctcttctt ggctacagan 120
gaanatctgc cccgactngt cggcactcca gccgtatttg ctcatccaca cctttagctg 180
gctgtccgac agancccccga gcatntcggc cagcagccan cggncaatgt gctggtaagt 240
gatacccaca acatggcaga taaactttcg gacanagtct tcaaagccag ttataccttc 300
caagaggtcc atgttttcat ccagggcttg ccanaagcct ggaaatggca ggtctccaac 360
aggtccccca ggtacaaaa 379

248

<210> 355
<211> 499
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(499)
<223> n = A,T,C or G

<400> 355
gtccagagct gctggtgctc ccgttcccca gaccctaccc ctatccccag tggagccgga 60
gtgcgggcgc gccccaccac cgccctcacc atggtgctgt tggcagcagc ggtctgcaca 120
aaagcaggaa aggctattgt ttctcgacag tttgtggaaa tgacccgaac tcggattgag 180
ggcttattag cagcttttcc aaagctcatg aacactggaa aacaacatac gtttgttgaa 240
acagagagtg taagatatgt ctaccagcct atggagaaac tgtatatggt actgatcact 300
accaaaaaca gcaacatttt agaagatttg gagaccctaa ggctcttctc aagagtgatc 360
cctgaatatt gcgagcctta gaagagaatg aaatatctga gcactgnttt gatttgattt 420
ttgcttttga tgaaaatgtc gcactgggat acccgggang aatgttaact tggcacagat 480
canaaccttt cacagaaaa 499

<210> 356
<211> 511
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(511)
<223> n = A,T,C or G

<400> 356
gggcttctgc tgaggggca ggcggagctt gaggaaaccg cagataagtt tttttctctt 60
tgaaagatag agattaatac aactacttaa aaaatatagt caataggtta ctaagatatt 120
gcttagcgtt aagtttttaa cgtaatttta atagcttaag attttaagag aaaatatgaa 180
gacttagaag agtagcatga ggaaggaaaa gataaaaggt ttctaaaaca tgacggaggt 240
tgagatgaag cttcttcatg gagtaaaaaa tgtatttaaa agaaaattga gagaaaggac 300
tacagagccc cgaattaata ccaatagaag ggcaatgctt ttagattaaa atgaaggtga 360
cttaaacagc ttaaagttta ntttaaaagt tgtaggtgat taaaataatt tgaaggcgat 420
cttttaaaaa gagattaaac ccgaaggtga ttaaaagacc ttgaaatcca tgacgccagg 480
gagaattgcc gtcatttaaa gcctagttaa c 511

<210> 357
<211> 511
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(511)
<223> n = A,T,C or G

<400> 357
gatacttcac atttccctag ggacgggagc ccgaggggtc cgttcggccc tcttcctctc 60
gctgggccga caccccgctg taggaccgta acccttagtc ccaatgcctc cgtaagcgga 120

gttgagtggg tgcctgtggt tggagctgtg gaggtgtccc cggtggcgag cgcggccaga 180
actgcggtca cttaagtttt ccgtgtgcgg gttgcaagga gcgtgcgtgc gtctggtata 240
atttggcttc ctgagattct gcttacaaga aaggagtggg aaataccctt ggaaagaaaa 300
ctaaaacagt aagaaaacca aaacttattt ttacatggnt gtcagcacat ttaccgatat 360
ggacactttt cccaataatt tcctcctggt ggagacagtg gattgacagg ttctcagtcg 420
gaattccaga aaaatgttaa ttgatgaaaa gggtacnatg tgagcatcat aaagntaatt 480
attaanacac tgaaggctga acacacaagg g 511

<210> 358
<211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(401)
<223> n = A,T,C or G

<400> 358
acggatgaag atgatgacct tcaagaaaat gaagacaata aacaacataa agaaagcttg 60
aaaagagtga cctttgcttt accagatgat gcggaaactg aagatacagg tgttttaaat 120
gtaaagaaaa attctgatga agttaaatcc tcctttgaaa aaagacagga aaagatgaat 180
gaaaaaattg catctttaga aaaagagttg ttagaaaaaa agcccgtggc agcttcaggg 240
ggaagtgaca gcacagaaga ggccagagaa cacctcctgg aggagaccct acctttgcca 300
tctgcccgat ggccctgtga ttacagagga acccccttca ctggagattt ctttaacnga 360
ngatagagat cngnttggga tatgtntcct taagaaaacc t 401

<210> 359
<211> 511
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(511)
<223> n = A,T,C or G

<400> 359
gcgatgcccg cgcgcccagg acgcctcctc ccgctgctgg cccggccggc ggccctgact 60
gcgctgctgc tgctgctgct gggccatggc ggcggcgggc gctggggcgc ccgggcccag 120
gaggcggcgg cggcggcggc ggacgggccc cccgcggcag acggcgagga cggacaggac 180
ccgcacagca agcacctgta cacggccgac atgttcacgc acgggatcca gagcgcccgc 240
gcacttcgtc atgttcttcg cgccctggtg tggacacttg ccagcggctt gcagccgant 300
ttggaatgac cttggganga acaaatacaa cagcatggaa agaatgccaa aagtctatgt 360
ggnttaaagt ggacttgcac nggccacttc gactngtgct cccccaaggg gnggggaagat 420
acccacctta aaacttttca accaagccaa aaactttgaa aaccaggtct cggattcaaa 480
atggaaaact gatgttcaac ctgaacaaga a 511

<210> 360
<211> 511
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(511)

<223> n = A,T,C or G

<400> 360
tactgggaga ctttgagatt gagtccaaac agctggaagc agagtcttgg agtcggataa 60
tagacagcaa gtttctaaaa cagcaaaaga aagatgtggt caaacggcaa gaagtaatat 120
atgagttgat gcagacagag tttcatcatg tcccgactct caagatcatg agtggtgtgt 180
cnagccnggg gatgatggcg gatctgnttt ttgagcanca gatggtagaa aaagctggtt 240
ccctgtttgg atgagcttga tcagtatccc atacccattc tttccagagg attcttggag 300
ccggaaagaa nggagtcttc ttggtgggat aaaaagtgaa aaagaacttt ctcttcaana 360
aggatagggg gatgtgcttt gtaaaatcan tttttcaggg nggana atgc cnnaaccgtt 420
ttaaagaaaa acatnttggg naagtttttg tgggccaaca ttacccggtc ttgtaaacct 480
accttcaaag aacctttttg cccagggtta a 511

<210> 361
<211> 411
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(411)
<223> n = A,T,C or G

<400> 361
gctcagcggc ccgatcccac ggaagcgcgc tcggaggggt gggacccggc cggaccggag 60
atggcgccgc cagcgggcgg ggcggcggcg gcggcctcgg acttgggctc cgccgcagtg 120
ctcttggctg tgcacgccgc ggtgaggccg ctgggcgccg ggccagacgc cgaagcacaa 180
cttgcggagg ctgcagctta acgcggaccc tgagaagcct ggcgcttncn gctggaactt 240
cttggcgcgg gacctggggc ggtaatttga gtggccctga gtcatttcta caccatccag 300
gcccaccaca cgactaagct cacaagaagg ctgaactnnc tgattctnaa cctagaanta 360
cgtgcatcta tcagtgccng aagaaatgac aacataccac tggcaactct g 411

<210> 362
<211> 511
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(511)
<223> n = A,T,C or G

<400> 362
cgggggaccg ggctgccttg gcccctcagc gctcgcgtct tttccggcag ttggaacgct 60
tcctgttgtc ctcacccgta accgcctgtt gccccctgtc tcagagtccc tcacgcgtcc 120
cctcccgtct ttggctcgtt ggctgccgcc gccggggctt cgccagcctt caagtcgaga 180
ctactggccg aaggggcgtc tgcggctctc cgccgtcccc agccctgcct ctccctgggc 240
tctgccatgg caatgacagg ctcaacacct tgctcatcca tgagtaacca cacaaaggaa 300
agggtgacaa tgaccaaaag tgacactgga gaatttttat agcaacctta tcgctcacat 360
gaagaacgag aaatgagaca aaagaagtta gaaaaagggg atggaagaag aaggcctaaa 420
aaaatgaagg agaaaaccaa cttccgaaga tcaaccacat tgcttcggaa anggaaacaa 480
aantttcttt cgtttgaaan aaaaacaaan a 511

<210> 363
<211> 401

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 363
caggatctgg ggagaaagag ccccatccct tctctctctg ccaccatttc ggacaccccg 60
cagggactcg ttttgggatt cgcactgact tcaaggaagg acgcgaaccc ttctctgacc 120
ccagctcggg cggccacctg tctttgccgc ggtgaccctt ctctcatgac cctgcggtgc 180
cttgagccct ccgggaatgg cggggaaggg acgcggagcc agtgggggac cgcggggtcg 240
gcggaggagc catccccgca ggcggcgcgt ctggcgaagg ccctgcggga gctcggtcag 300
acaggatggt actggggaag tatgactgtt aatgaagcca aagagaaatt aaaagaggca 360
ccagaaggaa ctttcttgat tagagatagc tcgcattcag a 401

<210> 364
<211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 364
agtcaaaggt ttcttttccc tttttaccat ggtttctaca aaaataacct tcaggaaaaa 60
gaaaatcagg aaaaaaattt tttttcaata atcttattcc ctatattaaa ttagatttga 120
agaggattaa cgttgtttta gtttgggtcc agatcagcct tatacaacat ttctaaactc 180
atttgtactt ttaaaaaatt taaacacaga cttctaaaat tacttgatgt aagtaattta 240
aatcacttat gaccaagtta ttaaccttat gaatcagaag tctgaccctt gtaggaaatt 300
atattcacat ataaagtaca tcagatcttt gccatatatt gatggttatt atgcataaac 360
acattgagtt gtgttggaag cagatttata aacctgcatg t 401

<210> 365
<211> 361
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 365
atctggagtt gcacaaatag ttctttagaa cataaaacta aatggattta tacataacag 60
ttacattcag catttaagag aggcagtaca aaaatgtgtt ctgcttttat ctgatataaa 120
ttgcatgtaa taccatgatt taaacaatat cagttatatt aactaatgcc atgagatata 180
tcttactcag aacgtctgat gtttcccata atagacagaa aaaatgcagt tgtatgagca 240
actgagtttc ttttcatctt caaattcatt tgtgatggtg ggaagatcta aggacaatcc 300
ttccattgaa gaagtaggaa aaacagttca gcactgttct gaactcatca aaaatgaaat 360
t 361

<210> 366
<211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 366
cgggagcagc agaggtctag cagccgggcg ccgcgggccg ggggcctgag gaggccacag 60
gacgggcgtc ttcccggcta gtggagcccg gcgcggggcc cgctgcggcc gcaccgtgag 120
gggaggaggc cgaggaggac gcagcgccgg ctgccggcgg gaggaagcgc tccaccaggg 180
cccccgacgg cactcgttta accacatccg cgcctctgct ggaaacgctt gctggcgcct 240
gtcaccggtt ccctccattt tgaaagggaa aaaggctctc cccacccatt cccctgcccc 300
taggagctgg agccggagga gccgcgctca tggcgttcag cccgtggcag atcctgtccc 360
ccgtgcagtg ggcgaaatgg acgtggtctg cggtacgcgg c 401

<210> 367
<211> 401

<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 367
catggagtcg ggcaagatgg cgcctcccaa gaacgctccg agagatgcct tggtgatggc 60
acagatcctg aaggatatgg gaatcacaga gtatgaacca agggttataa atcaaatgtt 120
ggaatttgct ttccgttatg tgactacaat tctggatgat gcaaaaattt attcgagcca 180
tgctaagaaa cctaatgttg atgcagatga tgtgagactg gcaatccagt gtcgtgctga 240
ccaatctttt acctctcctc ccccaagaga ttttttactg gatatcgcaa ggcagaaaaa 300
tcaaacccct ttgccactga ttaagccata tgcaggacct agactgccac ctgatagata 360
ctgcttaaca gctccaaact ataggctgaa gtccttaatt a 401

<210> 368
<211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 368
cggagcggta ggagcagcaa tttatccgtg tgcagcccca aactggaaag aagatgctaa 60
ttaaagtgaa gacgctgacc ggaaaggaga ttgagattga cattgaacct acagacaagg 120
tggagcgaat caaggagcgt gtggaggaga aagagggaat ccccccacaa cagcagaggc 180
tcatctacag tggcaagcag atgaatgatg agaagacagc agctgattac aagattttag 240
gtggttcagt ccttcacctg gtgttggctc tgagaggagg aggtggtctt aggcagtgat 300
ggaccctcca ttttacctct ttaccctgtc gctcataatg aggcatcata tatcctctca 360
ctctctggga caccatagcc ctgccccctc ccctggatgc c 401

<210> 369
<211> 174
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(174)
<223> n = A,T,C or G

<400> 369
gcgagnnggg cgccaagcgc ggggccggag cggccttccc ggagtccttt gcgcggcacc 60
tggcgacaaa atggctgccc gagggagacg ggcggagcct cagggccggg aggctccggg 120
ccccgcgggc ggtggcggtg gcgggagccg ttgggctgag tcgggatcgg ggac 174

<210> 370
<211> 375
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(375)
<223> n = A,T,C or G

<400> 370
tgcttttcca actttattta gaaaaacaaa tccaggtccc agtgcccccc gtaccctccc 60
cgaccccagc cataatttaa ataacttana gacagagttg gagggagggg acagganagg 120
ttggggtcac ggtggaagga ggaaganagc ccactacagc cgccgcagcg cccgcttctt 180
gtccgtcttt ttcttggccg ccagcttctt atcgcgctcg ccagcatgct tnttggccat 240

gggaccctca gcccctcccg ggccccctgg ggccccaggg tcggtggagg aagcttcagt 300
gccactggcc agggcccgac cggcttcggc cctgccgctg ggcccgccgg cgcccccgtg 360
gatctctgtg agcag 375

<210> 371
<211> 375
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(375)
<223> n = A,T,C or G

<400> 371
taaattctaa aaaatatttt aatacttgaa aacttctaaa acaaaaggta aggtaacatg 60
ttctttcaaa agtgaatttc acatgcaaac cattaattat atttatttta ctgngagata 120
aaagcaaaac ataacattcg gagaaagaga ccagtaactg acctatttat tttatattat 180
attaatgnga atcctcatta gaaatgtgat aacgttattg cacaaacaaa accgtgggca 240
gaaacatccc agcaatgcag gggcgcccat accgggttac aagggatgtc cagcatgtgt 300
ttccctggaa cactcanagt ctgcactttt cctgcaaatg ggaccatgtc tgattattta 360
ttatgaaaga acact 375

<210> 372
<211> 164
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(164)
<223> n = A,T,C or G

<400> 372
cgctctgtnt cctcaacctc tacctggcgg aggttatatg taaagtcaga tgtgccactg 60
aacttgacag acacaaaatt ctactgcatt tgggctttat aatggcaagc ctgctctttt 120
tagtggtgaa cttgacttgc gcaatgctag ttcatggaga tgtc 164

<210> 373
<211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 373
gcgctgttcg cctttgccta cctgcagctg tggcggctgc tcctgtaccg cgagcggcgg 60
ctgagttacc agagcctctg cctcttcctc tgtctcctgt gggcagcgct caggaccacc 120
ctcttctccg ccgccttctc gctcagcggc tccctgccct tgctccggcc gcccgctcac 180
ctgcacttct tcccccactg gctgctctac tgcttccccc cctgtctcca gttctccacg 240
ctctgtctcc tcaacctcta cctggcggag gttatatgta aagtcagatg tgccactgaa 300
cttgacagac acaaaattct actgcatttg ggctttataa tggcaagcct gctcttttta 360
gtggtgaact tgacttgcgc aatgctagtt catggagatg t 401

<210> 374
<211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 374
ggaatgatac cattcagatt gatttggaga ctggcaagat tactgatttc atcaagttcg 60
acactggtaa cctgtgtatg gtgactggag gtgctaacct aggaagaatt ggtgtgatca 120
ccaacagaga gaggcaccct ggatcttttg acgtggttca cgtgaaagat gccaatggca 180
acagctttgc cactcgactt tccaacattt ttgttattgg caagggcaac aaaccatgga 240
tttctcttcc ccgaggaaag ggtatccgcc tcaccattgc tgaagagaga gacaaaagac 300
tggcggccaa acagagcagt gggtgaaatg ggtccctggg tgacatgtca gatctttgta 360
cgtaattaaa aatattgtgg caggattaat agcaaaaaaa a 401

<210> 375
<211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 375
gagcggagtc cgctggctga cccgagcgct ggtctccgcc gggaaccctg gggcatggag 60
aggtctgagt acctcggccg cggcgcacgc tgcatcgcgg agccaggccg aggacgtgag 120
ggtggagggc tcctttcccg tgaccatgct tccgggagac ggtgtggggc ctgagctgat 180
gcacgccgtc aaggaggtgt tcaaggctgc cgctgtccca gtggagttcc aggagcacca 240
cctgagtgag gtgcagaata tggcatctga ggagaagctg gagcaggtgc tgagttccat 300
gaaggagaac aaagtggcca tcattggaaa gattcatacc ccgatggagt ataaggggga 360
gctagcctcc tatgatatgc ggctgaggcg taagttggac t 401

<210> 376
<211> 284
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(284)
<223> n = A,T,C or G

<400> 376
ggaacaaggt cgtgaaaaaa aaggtcttgg tgaggtgccg ccatttcatc tgtcctcatt 60
ctctgcgcct ttcgcagagc ttccancagc tggtatgttg ggccagagca tccggaggtt 120
cacaacctct gtggtccgta ggagccacta tgaggagggc cctgggaaga atttgccatt 180
ttcagtggaa aacaagtggt cgttactagc taagatgtgt ttgtactttg gatctgcatt 240
tgctacaccc ttccttgtan taagacacca actgcttaaa acat 284

<210> 377
<211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 377
atttatgtta ttgcactctc ggtgtgattt atcgtatgta tctgataggt tttatgaatt 60
gttttgagtt gtaaactcct atacccttta ttaaaatgga cctaattaag tgatttatgc 120
tttgtgcaat ttcttaaatc agatctctct aggattgaag ggatccatag gtatctttca 180
cttagtgtga agcctagtag tatactttta tattcctgaa gagagaccag cattaacata 240
aagagagaag tcttaggaaa aaatatacct aagaattatt tttaaaattc atactgtgaa 300
ggagaatctg cctgcctatt tcctctccaa atttcagaaa ataacacaga gtgctatttg 360
cctgaacttt aatgagcttg actttgttat gattcaggga g 401

<210> 378

<211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 378
ccagaacaca ggtgtcgtga aaactacccc taaaagccaa aatgggaaag gaaaagactc 60
atatcaacat tgtcgtcatt ggacacgtag attcgggcaa gtccaccact actggccatc 120
tgatctataa atgcggtggc atcgacaaaa gaaccattga aaaatttgag aaggaggctg 180
ctgagatggg aaagggctcc ttcaagtatg cctgggtctt ggataaactg aaagctgagc 240
gtgaacgtgg tatcaccatt gatatctcct tgtggaaatt tgagaccagc aagtactatg 300
tgactatcat tgatgcccca ggacacagag actttatcaa aaacatgatt acagggacat 360
ctcaggctga ctgtgctgtc ctgattgttg ctgctggtgt t 401

<210> 379
<211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 379
tcagatatca ggtggcttct tcaaatgatt tttaagtatc tcgatgatga tgaagaacaa 60
agacatcaat caggattcag gaagacagct tttgcggaaa atgcttaaag ggaagcatca 120
aggattggtg ttgatatttg aaagtttaag agtggtatac ttttattcag tcaacacatg 180
acaaatgtaa aaggcactca tttgttgttc ctggaagaag cctggcagca ttccattcag 240
acatctgccc tttcatcgtc ccacttttta cttattgcag tcctttcagt ctgaatattt 300
cctcctgacg catcttctgc cgtccgaaat gactccctgc tcccagatcc tgtagccctt 360
attattgaca cctttcattt agaaatttag cacatgtcac a 401

<210> 380
<211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 380
cctgactctc tgaggctcat tttgcagttg ttgaaattgt ccccgcagtt ttcaatcatg 60
tctgaaccaa tcagagtcct tgtgactgga gcagctggtc aaattgcata ttcactgctg 120
tacagtattg gaaatggatc tgtctttggt aaagatcagc ctataattct tgtgctgttg 180
gatatcaccc ccatgatggg tgtcctggac ggtgtcctaa tggaactgca agactgtgcc 240
cttcccctcc tgaaagatgt catcgcaaca gataaagaag acgttgcctt caaagacctg 300
gatgtggcca ttcttgtggg ctccatgcca agaagggaag gcatggagag aaaagattta 360
ctgaaagcaa atgtgaaaat cttcaaatcc cagggtgcag c 401

<210> 381
<211> 401
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(401)
<223> n = A,T,C or G

<400> 381
ggggcttcgc tggcagtctg aacggcaagc ttgagcaacg cggtaaaaat attgcttcgg 60
tgggtgacgc ggtacagctg tccaagggcn ttngtaacgg gaatgccgaa gcgtgggaaa 120
aagggagcgg tggcggaaga cggggatgag ctcaggacag agccagaggc caagaagagt 180
aagacggccg caaagaaaaa tgacaaagag gcagcaggag agggcccagc cctgtatgag 240

gacccccag atcagaaaac ctcacccagt ggcaaacctg ccacactcaa gatctgctct 300
tggaatgtgg atgggcttcg agcctggatt aagaagaaag gattagattg ggtaaaggaa 360
gaagccccag atatactgtg ccttcaagag accaaatgtt c 401

<210> 382
<211> 491
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 382
gagcagcccc cggcggctga aagccggggc agaagtgctg gtctcggtcg ggattccggg 60
cttggtccca ccgaggcggc gactgcggta ggagggaaga ggttttggac gcgctggcct 120
cccgccgctg tgcattgcag cattatttca gttcaaaatg aactatatgc ctggcaccgc 180
cagcctcatc gaggacattg acaaaaagca cttggttctg cttcgagatg gaaggacact 240
tataggcttt ttaagaagca ttgatcaatt tgcaaactta gtgctacatc agactgtgga 300
gcgtattcat gtgggcaaaa aatacggtga tattcctcga gggatttttg tggtcagagg 360
agaaaatgtg gtcctactag gagaaataga cttggaaaag gagagtgaca cacccctcca 420
gcaagtatcc attgaagaaa ttctagaaga acaaagggtg gaacagcaga ccaagctgga 480
agcagagaag t 491

<210> 383
<211> 491
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 383
gagtccatct cagcgcctgg aaaatgcagt gaaaaaacct gaagataaaa aggaagtttt 60
cagacccctc aagcctgctg gcgaagtgga tctgaccgca ctggccaaag agcttcgagc 120
agtggaagat gtacggccac ctcacaaagt aacggactac tcctcatcca gtgaggagtc 180
ggggacgacg gatgaggagg acgacgatgt ggagcaggaa ggggctgacg agtccacctc 240
aggaccagag gacaccagag cagcgtcatc tctgaatttg agcaatggtg aaacggaatc 300
tgtgaaaacc atgattgtcc atgatgatgt agaaagtgag ccggccatga ccccatccaa 360
ggagggcact ctaatcgtcc gccagagtac agttgaccaa aagcgtgcca gccatcatga 420
gagcaatggc tttgccggtc gcattcacct cttgccagat ctcttacagc aaagccattc 480
ctcctccact t 491

<210> 384
<211> 491
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 384
gagcctaatc tcaggtggtc cacccgagac cccttgagca ccaaccctag tcccccgcgc 60
ggccccttat tcgctccgac aaggtacaaa aaggctctgg acggcggcgt ggtaggagga 120
cgggagcggg ggcgggaagt tccctgaagg agcgagacag ggagggacag ggcagaggag 180
gagaggaagg cgatgcgacg gacaggcgca cccgctcagg ctgactctcg ggggcgaggt 240
cgagccaggg gcggctgccc tgggggcgag gcgacgctgt ctcaacctcc acctcgcggc 300
ggaacccgag gacaggagcc tcagatgaaa gaaacaatca tgaaccagga aaaactcgcc 360
aaactgcagg cacaagtgcg cattggtggg aaaggaactg ctcgcagaaa gaagaaggtg 420
gttcatagaa cagccacagc agatgacaaa aaacttcagt tctccttaaa gaagttaggg 480
gtaaacaata t 491

<210> 385
<211> 483
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 385
agccgctgcg aagggagccg ccgccatgtc tgcgcatctg caatggatgg tcgtgcggaa 60
ctgctccagt ttcctgatca agaggaataa gcagacctac agcactgagc ccaataactt 120
gaaggcccgc aattccttcc gctacaacgg actgattcac cgcaagactg tgggcgtgga 180
gccggcagcc gacggcaaag gtgtcgtggt ggtcattaag cggagatccg gccagcggaa 240
gcctgccacc tcctatgtgc ggaccaccat caacaagaat gctcgcgcca cgctcagcag 300
catcagacac atgatccgca agaacaagta ccgccccgac ctgcgcatgg cagccatccg 360
cagggccagc gccatcctgc gcagccagaa gcctgtgatg gtgaagagga agcggacccg 420
ccccaccaag agctcctgag ccccctgccc ccagagcaat aaagtcagct ggctttctca 480
cct 483

<210> 386
<211> 491
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 386
aggtggaagg aaaaaacata aatgaagtta atgcacttct tttcctagcc caaaagtcac 60
tgtgattata ttttttaat gaagtttaga aaaaaagctg ttgtcttctc aattgtaaaa 120
ttagtttcaa aatgctgctt ctcttatcat tagtctagta attgttgaac ttttctgcaa 180
actgcatttt acaaaattga aacttggaag ctgtattaac ttttatagtt aaacattgta 240
ttaaataaac tatactataa taaacagttt ggttttgtat tttttaaatt gtattatcca 300
gccttttaaa aattaaaagc taaataatga aaataaacca attaaaacat acttttactc 360
tcagatatac aggtatttac attatgaaaa aactgaacaa agttttaaca atactgagct 420
ttaagaattt agccagcagg gaaaatttcc aggtttgaga atgttctaat gtaaatattt 480
aatcataata c 491

<210> 387
<211> 491
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 387
ccacaccacc gtgtcccaag tccagccccc tccctccaag gcatcagcac ctgaaccccc 60
tgcagaagaa gaagtggcaa ctggtacaac ctcagcctct gatgacctgg aagccctggg 120
tacactgagc ctggggacca cagaggagaa ggcagcagct gaggcggctg tgcccaggac 180
cattggggcc gagctgatgg agctggtgcg gagaaacact ggcctgagcc acgaattatg 240
ccgggtggcc atcggcatca tagtgggtca catccaggcc tcggtgccgg ccagctcacc 300
agtcatggag caggtcctcc tctcactcgt agagggcaag gacctcagca tggccctgcc 360
ctcagggcag gtctgccacg accagcagag gctggaggtg atctttgcag acctggctcg 420
ccggaaggac gacgcccagc agcgcagttg ggcactatat gaggatgagg gtgtcatccg 480
ctgctaccta g 491

<210> 388
<211> 491
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 388
gagactatca aactcctgag ccaacaactt aatatgacta gcttacacaa tagcttttat 60
agtaaagata cctctttacg gactccactt atgactccct aaagcccatg tcgaagcccc 120
catcgctggg tcaatagtac ttgccgcagt actcttgaaa ctaggcggct atggtataat 180
acgcctcaca ctcattctca acccccctgac aaaacacata gcctacccct tccttgtact 240
atccctatga ggcataatta taacaagctc catctgccta cgacaaacag acctaaaatc 300
gctcattgca tactcttcaa tcagccacat agccctcgta gtaacagcca ttctcatcca 360

aacccccctga agcttcaccg gcgcagtcat tctcataatc gcccacggac ttacatcctc 420
attactattc tgcctagcaa actcaaacta cgaacgcact cacagtcgca tcataatcct 480
ctctcaagga c 491

<210> 389
<211> 511
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_misc
<222> (1)...(511)
<223> n = A,T,C or G

<400> 389
tactgatatc tctttaatac tttcatcatt caagtttgtt canaacatta caagaggcat 60
gaaagaaaaa ataattccat ttttaaaact ctgtctgtcc aaagtataac atatgaaacc 120
atgccattat ctnttaggaa acaaaagcat tcaaaattaa tttggtatta aagttcaaga 180
ttcanactaa cctcaaagta cggcatgtgc agtgtttaag tgcaanaagt attttcattc 240
caattatttt acananatgc tggagtgacg tgtgcaattt gaaatattca aatcctttaa 300
ggnttctgaa ctaagtgttt aaatgaaaac tgaaatgctg catagtttca gtggctttca 360
atttcctgtt tgatctcaga aatatatgga tgatctttgc cgtgagctac ttccatgatt 420
gcaatggcct tcttcagggc tttctcccct gcggctttgt gttccaggcc catgtagagt 480
ctccctagct tcaaccacat ggaggccacg t 511

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00024102 00000000 Folios: 261
Fecha (AMD): 2000-04-03 17:19:05
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

262-
259

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [ ]
- Resumen [ ]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____
Firma Responsable

Fecha:_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

263

250

430

2000/04/06

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-024102

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [ ] **NO [x] *** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [ ] **NO [x] *** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS: * El poder protocolizado bajo el número 19359 no puede ser admitido por dos razones, la primera consiste en que el poder no contiene, en el espacio asignado para ello, los nombres de los apoderados nombrados por el solicitante. La segunda razón tiene que ver con que la traducción del poder y de los documentos de su legalización, mediante los cuales se prueba la existencia y representación del solicitante, no es de caracter oficial al no tener el traductor que la realizó el reconocimiento del Ministerio de Relaciones Exteriores, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 2201 de 1997 en su artículo 8º del Ministerio de Relaciones Exteriores y en la Circular Externa 004 de 1997 de la S.I.C.

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

CONTINUACION DEL PRIMER EXAMEN DE FORMA JURIDICO.
EXPEDIENTE 00-024102

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,6 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

HACIA ABAJO LAHOJA ESTA EN BLANCO.

FOLIO no. 265

262

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Primer EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE no. 00024102

430.
2000/08/16.

CONCEPTO TÉCNICO no.: 1342.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES: C07K 14/82, C07H 21/00, C12N 15/10, C07K 19/00, A61K 45/05, C12Q 1/68

Practicado el examen de acuerdo lo establece el Art. 21 de la Decisión 344, se determinó que la presente solicitud de ***patente de invención:***

SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art. 8, Art 13-a).
SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Art. 13-a)
SI ☒ NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art. 13-e)
SI ☒ NO ☐	Contiene el titulo o nombre de la invención en forma correcta (Art. 13-b)
SI ☐ NO ☒	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art. 13-c)
SI ☒ NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art. 14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☒ NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art. 14-c junto con el Dto. 3464 del 26 de diciembre de 1980)
SI ☐ NO ☒	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual solicita protección mediante la patente (Art. 13-d).
SI ☒ NO ☐	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 de Dto 117 del 94.
SI ☒ NO ☐	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 del 94.
SI ☒ NO ☐	Contiene la tarjeta de archivo temático (forma P-104) en forma correcta (Art. 14-c junto con el literal b) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☒ NO ☐	Contiene la tarjeta de archivo de propietarios (forma P-105) en forma correcta (Art. 14-c junto con el literal b) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☐ NO ☒	***CUMPLE CON LOS REQUISITOS DE FORMA***

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ *Ver hoja(s) anexa(s).*

EXAMINADOR TÉCNICO : 202016

Santa Fe de Bogotá, D.C., 16 de Agosto ***de*** 2000.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2 16
263

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

372
SIN Fecha

CONCEPTO TÉCNICO: 1342
EXPEDIENTE: 00024102
IPC: C07K 14/82, C07H 21/00, C12N 15/10, C07K 19/00, A61K 45/05, C12Q 1/68.

Realizado el Primer Examen de Forma se hace la siguiente observación:

1. En general, el capítulo reivindicatorio carece de unidad de invención. El artículo 15 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena establece que: *"La patente sólo podrá comprender una invención o grupo de invenciones relacionadas entre sí, de tal manera que conformen un único concepto inventivo."* Esta solicitud no cumple con lo establecido en el mencionado artículo toda vez que la reivindicación 1 y las que de ella dependen hace referencia a polipéptidos completamente diferentes, que no conforman un único concepto inventivo, para dar tan solo un ejemplo, la secuencia de polinucleótidos SEQ ID N° 2, que según el folio 10 corresponde a una secuencia determinada de ADNc para L263C2.cons, es completamente diferente, es una secuencia de polinucleótidos totalmente distinta a la secuencia de polinucleótidos SEQ ID N° 22, que según el folio 10 corresponde a una secuencia determinada de ADNc para LT86-6. Si bien es cierto que los polipéptidos reivindicados tienen en común que se obtienen a partir de proteínas tumorales de pulmón y van a servir para el tratamiento y diagnóstico del cáncer, específicamente del cáncer de pulmón, las moléculas de polipéptidos en sí no guardan ninguna relación pues como se expuso anteriormente son completamente distintas y cada una de ellas constituye un concepto inventivo.

   Para hacer más ilustrativo el ejemplo, admitir que esta enorme variedad de objetos (polipéptidos) posee unidad de invención sería como reconocer que dos moléculas completamente diferentes, como el ácido acetil salicílico y el ibuprofeno tienen conforman un único concepto inventivo por el hecho de ser empleados para el tratamiento del dolor de cabeza.

   Ante lo discutido anteriormente, se recomienda que el capítulo reivindicatorio sea modificado para que se limite a un solo concepto inventivo, es decir a un solo polipéptido, el polinucleótido que lo codifica, el vector y la célula que comprende dicho polinucleótido, la proteína de fusión que comprende dicho polipéptido, la composición farmacéutico con el polipéptido, y demás productos y método donde del concepto inventivo "polipéptido único" se encuentre presente.

2. La reivindicación 1 se refiere a los polinucleótidos identificados como SEQ ID N° 380- 404 y otros más hasta el 668. Los folios 10 a 24 establecen que el número de secuencias es de 389, el listado de secuencias definen las secuencias 1 a 389, lo cual evidencia que no han sido definidas las secuencias 490 a 668. Según las modificaciones que se realicen para que la solicitud solo abarque un concepto inventivo, sírvase tener en cuenta que en la descripción hace falta la definición de la secuencias en cuestión y presente dichas secuencias de ser necesario.

3. Adicionalmente, la reivindicación 1 se refiere a tres clases de objetos que no guardan ninguna relación puesto que los polipéptidos que se obtienen de una cadena de ADN es completamente diferente a los polipéptidos obtenidos a partir de la traducción de su ADN complementario o del ADN que hibridiza con él. Además, decir que un polinucleótido se hibridiza con una secuencia determinada no es suficiente información para definir de manera precisa un objeto que se desea reivindicar. Por consiguiente se recomienda que: la reivindicación 1 se limite al punto a) con las modificaciones que surjan de las objeciones anteriores, que no se reivindique el polipéptido codificado por la secuencia que hibridiza con los polipéptidos de las secuencias mencionadas en a) puesto que este polipéptido es completamente diferente al polipéptido que se transcriba de la secuencia a) debido a que las hebras que hibridizan van a tener secuencias complementarias pero

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

no iguales, si en resumidas cuentas se quiere reivindicar un polinucleótido que hibridiza con las secuencias mencionadas en a), reivindíquelo en una cláusula independiente que se refiera a estas secuencias, indique las secuencia exacta de dichas hebras o determine las condiciones de hibridación y el porcentaje de homología de manera precisa, indicando explícitamente que dicho polinucleótido debe ser funcionalmente equivalente al nucleótido de a). Sírvase revisar que este defecto no se presente en las restantes reivindicaciones.

4. La reivindicación 10 no es clara, ella no define de manera precisa el objeto de la invención y por ende no cumple con el literal d) del artículo 13 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena donde se indica que: *"Las solicitudes para obtener patentes de invención deberán presentarse ante la oficina nacional competente y deberán contener: Una o más reivindicaciones que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente".* Es un hecho que un antígeno, en este caso un polipéptido determinado, puede unirse o enlazarse específicamente a más de un anticuerpo, por consiguiente, decir que el anticuerpo que se desea proteger es aquel que se une de manera específica a la proteína... no es suficiente información para establecer de manera precisa cual es el objeto para el que el solicitante desea protección. Siendo que un anticuerpo es una proteína, se requiere que para lograr establecer de forma exacta cual es el objeto de la invención dicho anticuerpo sea definido en función de la secuencia de aminoácidos que constituyen dicha proteína o del número de depósito mediante el cual se puede acceder a dicho anticuerpo, de lo contrario se requiere que se eliminen las reivindicaciones que hagan mención del anticuerpo pues sin los datos mencionados ellas no precisan el objeto de la invención.

5. Las reivindicaciones 16 y 17 no son claras puesto que abarcan más de un objeto de invención, una composición que comprende un polipéptido es completamente distinta a una cuyo compuesto activo es un nucleótido, por tanto, se recomienda que se presente una reivindicación por cada composición o vacuna que se desee proteger.

6. Sírvase aclarar que el método para estimular y/o expandir células T específica para una proteína tumoral de pulmón se realiza en células T aisladas y el método es in Vitro.

7. En consecuencia a lo anterior, sírvase presentar nueva tarjeta temática, nueva tarjeta para el archivo de propietarios y nuevo extracto de publicación.

Santa Fe de Bogotá,

/202016

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

268

255

EXPEDIENTE 00-024102

AUTO 0994

430.
2000|08|24

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 22 AGO 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 24 AGO. 2000 Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO 05-10-00

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI X NO ___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA 21-11-00

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia