

Cancer de Colon: Falta de Sorte Genética?

Anne M. Casper
Department of Molecular Genetics and Microbiology
Duke University

Parte I – É só falta de sorte mesmo?

Trimmm! Trimmm! Jane olha de quem é a chamada no seu telefone. “É o Sam! Que bom!”, pensou ela. Sempre bom quando seu irmão mais velho liga. Mas ela sentiu uma ponta de preocupação. Há umas semanas ele falou alguma coisa sobre uma consulta com seu médico para ver uma dor abdominal que vinha sentindo.

“Oi, Sam! Que bom que você ligou,” disse Jane.

“Oi, Jane. Fico feliz que tenha atendido, mesmo vendo que era eu! Você sabe que só ligo para chatear, né, minha irmãzinha...”

“Engraçadinho... Então, vai me chatear com o que hoje?”

“Para dizer a verdade, bem que eu queria que fosse brincadeira,” disse Sam. “Mas é coisa séria dessa vez. Lembra que contei que ia no médico? Bem, as notícias não são boas. Meu médico disse que tenho câncer de cólon.”

“Ai, não!!! Papai morreu disso quando erámos pequenos.” Ela falou sem pensar. E logo sentiu o nó no estômago.

“Calma,” disse Sam. “Ainda não é uma sentença de morte. O médico disse que apesar de ter achado vários tumores no cólon, ainda estou numa fase inicial, portanto tem tratamento. Mas é meio drástico. Meu médico acha que a melhor coisa é retirar cirurgicamente o colón todo. E sabe, Jane, ele disse que como tanto o papai quanto eu temos o mesmo tipo de câncer, que seria uma boa ideia você examinar seu colón também.”

Depois dessa ligação com seu irmão, Jane ficou pensando se havia mais do que má sorte no histórico médico de sua família. A morte precoce do pai de Sam e Jane por causa de um câncer de colón ainda era uma lembrança dolorosa. Ela sabia que seu avô paterno havia morrido de algum tipo de câncer antes mesmo dela nascer e a família não tocava muito nesse assunto, apesar de fazer tanto tempo. Ela se perguntou se seu avô não teria também morrido de câncer de colón. Será que ela seria a próxima? E que risco corriam Mark e Caroline, seus dois filhos gêmeos pequenos?

Perguntas

1. Faça a genealogia da família, com atenção às relações familiares, marcando os indivíduos afetados com câncer.

2. Você acha que Jane tem razão em estar preocupada? Justifique sua resposta.

Parte II – Uma consulta com o médico

“Boa tarde, Jane,” diz a Dra. Peters ao entrar no consultório. “Pelo o que entendi você está preocupada com câncer em sua família.”

Jane explica o histórico de câncer na família, incluindo a morte precoce de seu pai por causa de um câncer de colón e o diagnóstico recente de seu irmão para essa mesma doença e fala sobre seu irmão ter recomendado que ela também fizesse os exames necessários.

“O que quer dizer ‘examinar’ meu cólon, doutora?” Já ao fazer a pergunta, Jane se sente um pouco desconfortável.

“Sei que a ideia de realizar um procedimento para ver como está seu cólon não é muito animadora,” disse a Dra. Peters, “mas a verdade é que pode ser um dos exames mais importantes se sua família tem um histórico de câncer de colón.” E ela continuou a explicar: “O procedimento permite olharmos dentro do seu cólon, é chamado de colonoscopia. O objetivo desse tipo de varredura é buscar locais com algum crescimento anormal de células, chamados de pólipos ou adenomas. Esses adenomas são pequenos tumores benignos que se formam na parede do intestino. As pessoas que têm ou herdaram uma predisposição ao câncer de colón tem um risco maior de apresentar adenomas e normalmente de forma mais precoce. Apesar dos adenomas serem benignos, suas células estão a um passo de se tornarem malignas. Portanto, a colonoscopia não previne o câncer, apenas permite detectar as regiões com um crescimento anormal de células, para que um tratamento adequado possa ser iniciado. Ao detectar e retirar esses adenomas precocemente, antes que se tornem malignos, é possível prevenir o câncer de colón.

“Então, realizar colonoscopias regularmente, começando ainda jovem, é altamente recomendável para pessoas que tenham histórico familiar de câncer de colón,” continuou a Dra. Peters. “Até mesmo se o paciente não tem uma história de câncer de colón na família, recomendamos a colonoscopia uma vez por ano, a partir dos 50 anos de idade.”

“Agora entendi porque seria bom eu fazer esse exame,” disse Jane, “mas tem alguma outra maneira de saber se herdei essa predisposição ao câncer de colón?”

“Já ia chegar lá,” respondeu a Dra. Peters. “Em alguns casos, um teste genético pode indicar se você tem ou não a predisposição ao câncer de colón. Esses testes normalmente são primeiro realizados nos membros da família que são afetados pela doença. Como seu irmão mora perto, sugiro que você fale com ele para marcar uma consulta com um conselheiro genético, para ter mais informações sobre o exame.”

Perguntas:

1. O que significa a classificação ‘benigna’ para um tumor? O que se quer dizer quando um tumor é ‘maligno’?

2. Por que é mais fácil tratar de um tumor benigno do que de um maligno?

3. O que quer dizer 'ter uma predisposição' ao câncer?

4. Se uma pessoa tem uma predisposição ao câncer, isso quer dizer que inevitavelmente ela terá câncer algum dia?

Parte III – Testes Genéticos

“Oi, Sam! Oi, Jane,” sou Diane Meeker e serei sua conselheira genética. Pelo o que entendi, vocês dois estão aqui para falar sobre a possibilidade de realizar um teste genético para ver se herdaram uma predisposição ao câncer de cólon, certo?”

“Sim,” responde Jane, “estou preocupada porque nosso pai morreu de câncer de cólon quando ainda éramos pequenos e agora o Sam também foi diagnosticado e ele só tem trinta anos!”

“Então vamos começar por aí, e depois revemos o histórico familiar. Primeiro, vocês sabem se algum outro membro da família foi diagnosticado com câncer?” pergunta a Sra. Meeker.

“Bem, além do Sam e do nosso pai, sei que nosso avô paterno também teve câncer,” respondeu Jane. “Mas ele morreu muito antes de nascermos e não sei que tipo de câncer era. Mais ninguém teve câncer na nossa família, que eu saiba.”

“Bem, com base no que você me contou sobre sua família, preparei uma genealogia para diagramar as relações familiares e indicar que indivíduos tem ou tiveram câncer. O aparecimento de câncer de cólon tão cedo, tanto em você, Sam, quanto no seu pai, e o fato de que vocês tem outro parente direto que morreu cedo de algum tipo de câncer, indica que a polipose adenomatosa familiar (FAP, na sigla em inglês) pode ser a causa do câncer de cólon em sua família,” disse a Sra. Meeker.

“Mas o que exatamente está sendo herdado em nossa família que faz com que tenhamos câncer de cólon? Tem a ver com nosso DNA, certo?” pergunta Jane.

“Sim, é isso mesmo,” responde a Sra. Meeker, “tem a ver com seu DNA. O DNA de suas células contem genes, que são como instruções para produzir proteínas. As proteínas da célula controlam como elas vão crescer, se desenvolver e dividir. Uma mutação no DNA de uma sequência de um gene pode alterar a proteína resultante daquele gene, portanto ela não funciona mais como deveria. Algumas mutações podem causar uma mudança na função que determina como uma célula deve crescer, fazendo com que cresça de forma descontrolada e se torne cancerosa.”

“Então deve haver uma mutação no meu DNA,” diz Sam. “Mas se você fizer o teste genético em mim, como vai saber o que procurar no meu DNA? Os humanos não tem montes de DNA? O que exatamente você vai estar testando?”

“Achar uma mutação hereditária no DNA de uma pessoa soa como procurar agulha num palheiro, né?” responde Meeker. “Mas nós temos algumas evidências que nos mostram onde procurar. Por exemplo, usamos estudos com outras famílias que apresentam a FAP, já sabemos que essa síndrome pode ser causada por uma mutação herdada no gene da polipose adenomatosa coli (APC, na sigla em inglês).”

“Entendo,” responde Sam. “Então você não vai examinar todo o meu DNA. Só precisa ver um gene e verificar se há alguma mutação, certo?”

“Isso mesmo!” responde Meeker. “Então, ao coletar uma amostra do seu sangue, isolar seu DNA e sequenciar seu gene APC, podemos comparar sua sequência com a sequência APC normal e ver se há diferenças.”

“Então se encontrar uma mutação no meu gene APC você depois consegue ver se minha irmã herdou essa mutação também, certo?” diz Sam.

“Sim, e como você já foi diagnosticado com câncer de cólon, vamos começar por procurar uma mutação primeiro no seu DNA, Sam,” confirma a Sra. Meeker. “Mas eu bem que gostaria que fosse assim tão simples, mas na verdade tenho que adverti-los em relação a esse teste genético. O processo de busca por mutações pode levar tempo e sair caro, pois muitas vezes cada família FAP tem uma mutação num local singular do gene APC – e esse gene é grande! “.

Após 2 semanas, eles recebem o resultado do teste genético:

“Após sequenciamento dos exons do gene APC, encontramos a alteração G3073T em um dos alelos”.

Perguntas

Consulte a sequência do gene APC abaixo e responda:

1. Quais são as três consequências possíveis da mutação que encontrou na sequência APC de Sam?

Agora olhe a tradução do gene na mesma figura – os aminoácidos estão abaixo de cada códon que os codifica.

2. Das três consequências possíveis que você listou na resposta para a pergunta 2, acima, qual seria a consequência relacionada à mutação no gene APC de Sam?

Parte IV – A Proteína APC

“Sam, estou muito preocupada em buscar os resultados dos meus exames hoje,” Jane disse, enquanto iam para mais uma consulta com a conselheira genética. “Depois que a Sra. Meeker explicou seus resultados para nós, ando angustiada, com medo de saber se tenho ou não a mutação.”

Sam concorda e diz, “entendo perfeitamente como se sente. Pelo menos fico feliz por poder estar com você na consulta, para ajudar no que puder. Seja lá qual for o resultado, estaremos do seu lado.”

A Sra. Meeker entra na sala de espera. “Jane e Sam, que bom que vocês vieram. Entrem e vamos conversar,” diz ela, indicando a porta do consultório. “Sinto muito, Jane, mas os resultados indicam que você herdou a mesma mutação no gene APC que o Sam tem. Como falamos antes, a polipose adenomatosa familiar, ou FAP, é causada por uma mutação no gene APC. Você herdou uma cópia normal e uma cópia mutante do gene APC, e, por conta disso, você está um passo mais perto de desenvolver câncer de cólon do que uma pessoa que tenha herdado duas cópias normais do gene. Caso a cópia boa do gene APC de suas células seja danificada, levará ao desenvolvimento de câncer de cólon.”

Sam abraça sua irmã bem forte. “Não sei o que pensar,” diz Jane. “Acho que estou anestesiada. O que tem na proteína APC que a conecta com o câncer? E o que devo fazer a partir de agora?”

“Vamos começar dando mais informação sobre a proteína APC,” propõe a Sra. Meeker. “A proteína APC interage e se liga a outras proteínas na célula. A proteína APC é grande e sabemos que há sub-regiões nela. Cada sub-região é especializada em se ligar a alguma proteína diferente. Quando a APC se liga a outra proteína, vai influenciar suas funções. Tenho aqui dois esquemas que ajudam a entender como as coisas funcionam. Deixe eu mostrar o passo-a-passo no desenho,” diz ela, enquanto entrega a Jane e Sam dois desenhos impressos.

Os dois desenhos que a Sra. Meeker apresenta a Jane e Sam podem ser vistos abaixo. A Figura 1 é uma descrição do domínio da proteína APC, incluindo as regiões da APC que são conhecidas por se ligarem a outras proteínas. A figura 2 é o diagrama, visto abaixo, indicando as funções celulares da APC. Olhe cuidadosamente essas figuras e com essa informação responda as perguntas abaixo.

Figura 1

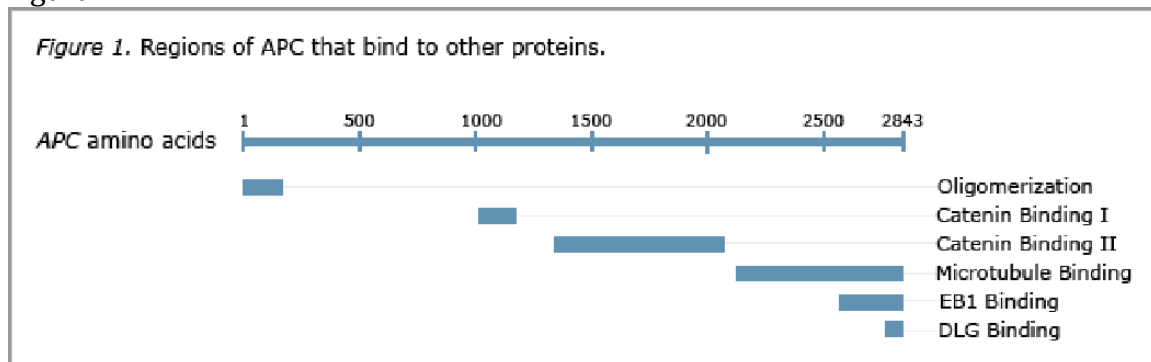
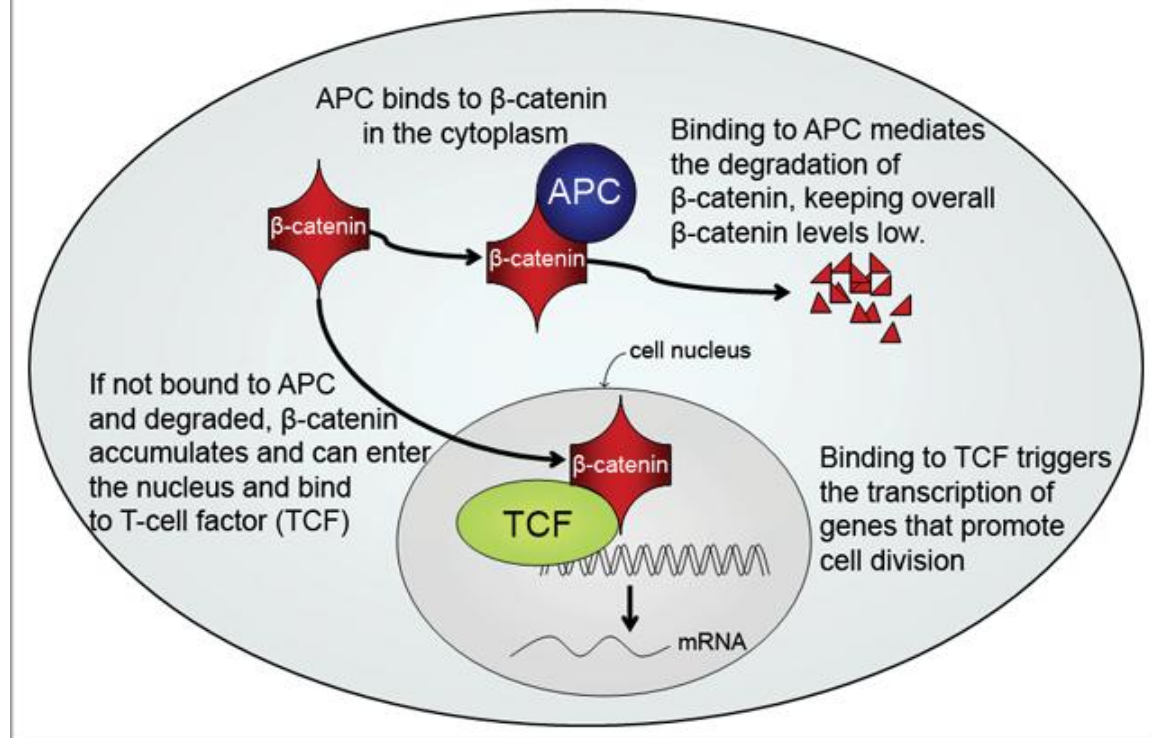


Figura 2

Figure 2. Diagram of one of APC's cellular functions.



Perguntas

1. Na sua opinião, a mutação que Jane e Sam tem irá aumentar ou diminuir a capacidade da proteína APC de se ligar à β -catenina?
2. Caso o alelo normal do gene APC de Jane seja danificado em uma de suas células, como isso afetaria a β -catenina naquela célula? Como isso mudaria o crescimento daquela célula?
3. Quais são as três categorias de genes que, ao sofrer mutação, leva à formação de um tumor? Descreva as características de cada categoria.
4. Em qual dessas categorias você classificaria a APC? Como você classificaria a β -catenina?
5. Com base no que aprendeu nesse estudo de caso, o que você acha que a Sra. Meeker deve recomendar para que Jane gerencie sua condição?

Créditos: A Figura 1 é baseada em figura por Kinzler & Vogelstein, *Cell* 87:159-170 (1996). A Figure 2 foi feita pela autora desse estudo de caso, Anne M. Casper.

Direitos autorais para esse estudo de casos ©2008 pelo National Center for Case Study Teaching in Science. Publicado originalmente em 19 de Dezembro de 2008 no site http://www.sciencecases.org/colon_cancer/case2.asp. Por favor leia nossas diretrizes de uso, que indicam nossa política a respeito das formas autorizadas de reprodução da presente obra.

SEQÜÊNCIA DO cDNA DO GENE APC E SUA TRADUÇÃO.

1 GTCCAAGGGTAGCCAAGGATCGCTGCAGCTTCATATGATCAGTTGTTAAAGCAAGTTGAGGCACTGAAGATGGAGAAGCTCAAATCTTCGA
 M A A A S Y D Q L L K Q V E A L K M E N S N L R
 91 CAAGAGCTAGAAGATAATCCAATCATCTTACAAAAGCTGAAAGCTAGGCATCTAATATGAAGGAAGTACTTAAACAACACAAAGGAAGT
 Q E L E D N S N H L A T K L E T E A S N M K E V L K Q L Q G S
 181 ATTGAAGATGAAGCTATGGCTTCTTGGACAGATGATTATAGAGCGTCTTAAAGAGCTTAACTTAGATAGCAGTAATTTCCCTGGGA
 I E D E A M A S S G Q I D L L E R L K E L N L D S S N F P G
 271 GTAAAAGCTGCGCTCAAAAATGTCCTCCGTTCTTATGGAAGCCGGGAAGATCTGTATCAAGCCGTTCTGGAGAGTGCAGTCTGTTCCCT
 V K L R S K M S L R S Y G S R E G S V S S R S G E C S P V P
 361 ATGGGTTCAATTCGAAGAGAGGGTTTGTAAATGGAAGCAGAGAAAGTACTGGATATTTAGAAGAAGCTGAGAAAAGAGAGGTCATTGCTT
 M G S F P R R G F V N G S R E S T G Y L E E L E K E R S L L
 451 CTTGCTGATCTTGACAAAAGAAGAAAAGAAAAGACTGGTATTACGCTCAACTTCAGAATCTCACTAAAAGAATAGATAGTCTTCCCTTTA
 L A D L D K E E K E K D W Y Y A Q L Q N L T K R I D S L P L
 541 ACTGAAAATTTTCCCTTACAAACAGATATGACCAGAAGGCAATTTGGAATATGAAGCAAGGCAATTCAGATGTCGATGGAAAGAACACTA
 T E N F S L Q T D M T R R Q L E Y E A R Q I R V A M E E Q L
 631 GGTACCTGCCAGGATATGGAAGAACAGGCACAGCAGAAATGCCAGAAATTCAGCAATCGAAAAGACATACCTCGTATACGACAGCCTT
 G T C Q D M E K R A Q R R I A R I Q Q I E K D I L R Q L
 721 TTACAGTCCCAAGCAACAGAGCAGAGAGTCTCAGAACAGCATGAAACCCGCTCACATGATGCTGAGCGGCAGAAATGAAGTCAA
 L Q S Q A T E A E R S S Q N K H E T G S H D A E R Q N E G Q
 811 GGAGTGGGAGAAATCAACATGGCAACTTCTGGTAAATGGTCAGGTTCAACTACAGCAATGGACCATGAAACAGCCAGTGTGTTGAGTCTT
 G V G E I N M A T S G N G Q G S T T R M D H E T A S V L S S
 901 AGTAGCACACTCTGCACCTCGAAGGCTGACAAGTCACTGGGAACCAAGGTTGAAATGGTGTATTCATTGTTGTCATGCTTGGTACT
 S T H S A P R R L T S H L G T T K V E M V Y S L L S M L G T
 991 CATGATAAGGATGATATGTCGCGAAGCTTTGCTAGCTATGCTAGCTCCCAAGACAGCTGTATATCCATGCGACAGCTGATGCTTCTTCT
 H D K D D M S R T L L A M S S S Q D S C I S M R Q S G C L P
 1081 CTCTCATCCAGCTTTTACATGGCAATGACAAAGACTTGTATTTGGGAAATTCCTGGGGCAGTAAAGAGGCTCGGGCAGGGCCAGT
 L L I Q L L H G N D K D S V L L G N S R G S K E A R A R A S
 1171 GCAGCACTCCACAACTCATTACTCACAGCCTGATGACAAGAGAGGCAGGCGTGAATCCGAGTCTTCTCATCTTTTGGAAACAGATACCG
 A A L H N I I H S Q P D D K R G R R E I R V L H L A G M A
 1261 GCTTACTGTGAAACCTGTTGGGAGTGGCAGGAAGCTCATGAACAGGCATGGACCAGGACAAAATCCAATGCCAGCTCTGTTGAACAT
 A Y C E T C W E W Q E A H E P G M D Q D K N P M P A P V E H
 1351 CAGATCTGCTGCTGTGTCTTAATGAACTTTCATTTGATGAAGCATAGACATGCAATGAATGAACAGGAGGACTACAGGCC
 Q I C P A V C V L M K L S F D E E H R H A M N E L G G L Q A
 1441 ATTGCAGAATTTGCAAGTGGACTGTGAAATGTACGGGCTTACTAATGACCACTACAGTATTACACTAAGACGATATGCTGGAATGGCT
 I A E L L Q V D C E M Y G L T N D H Y S I T L R R A G M A
 1531 TTGACAACTTGACTTTTGGAGATGTAGCCAACAGGCTACGCTATGCTCTATGAAAGGCTGCATGAGAGCACTTGTGGCCCACTAAAA
 L T N L T F G D V A N K A T T L C S M K G C M R A L V A Q L K
 1621 TCTGAAAGTGAAGACTTACAGCAGGTTATGCAAGTGTGTTGAGGAATTTGCTTGGCGAGCAGATGTAATAGTAAAAAGACGTTGCGA
 S E S E D L Q Q V I A S V L R N L S W R A D V N S K K T L R
 1711 GAAGTTGGAAGTGTGAAAGCATTGATGGAATGTGCTTTAGAAGTTAAAAAGGAATCAACCTCAAAGCGTATTGAGTGCCTTATGGAAT
 E V G S V K A L M E C A L E V K K E S T L K S V L S L S N
 1801 TTGTCAGCACATGCACTGAGAATAAAGCTGATATATGCTGTAGATGGTGCACCTTGCATTTTGGTGGCAGCTTACTTACCGGAGC
 L S A H C T E N K A D I C A V D G A L A F L V G T L T Y R S
 1891 CAGACAAACACTTTAGCCATTATTGAAAGTGGAGGTTGGAATATTCGGAATGTGTCAGCTTGTAGCTACAATGAGGACCGACGCAA
 Q T N T L A I I E S G G G I L R N V S S L I A T N E D H R Q
 1981 ATCCTAAGAGAGAACAAGTCTTACAACCTTTATTACAACACTTAAATCTCATAGTTTGAACAATAGTCAGTAATGCATGTGGAACCTTG
 I L R E N C L Q T L L Q H L K S H S L T I V S N A C G T L
 2071 TGGAACTCTCAGCAAGAAATCCTAAGACCAGGAAGCATTATGGGACATGGGGCAGTTAGCATGCTCAAGAACCTCATTCAATCAAAG
 W N L S A R N P K D Q E A L W D M G A V S M L K N L I H S K
 2161 CACAAAATGATTTGCTATGGGAAGTGTGACGCTTTAAGGAATCTCATGGCAATAGGCCCTGCGAAGTACAAGGATGCAATATTATGCT
 H K M I A M G S A A A L R N L M A N R P A K Y K D A N I M S
 2251 CCTGGCTCAAGCTTGCATCTCTTATGTTAGGAAACAAAAGCCCTAGAAGCAGAATTAGATGCTCAGCACTTATCAGAACTTTTGAC
 P G S L P S L H V R K Q K A L E A E L D A Q H L S E T T F D
 2341 AATATAGACAATTAAGTCCCAAGGATCTCATCGTAGTAAGCAGAGACACAAGCAAGTCTCTATGGTATTATGTTTTGACACCAAT
 N I D N L S P K A S H R S K Q R H K Q S L Y G D Y V F D T N
 2431 CGACATGATGATAAATAGGTCAGACAATTTAATCACTGGCAACACTGACTGTCCCTTACCATATTTGAATACTACAGTGTATTACCCAGCTC
 R H D D N R S D N F N T G N M T V L S P Y L N T T V L P S S
 2521 TCTTATCAAGAGGAAGCTTAGATAGTCTCCTTCTGAAAAGATAGAAGTTTGGAGAGAGAACCAGGAAATGGTCTAGGCAACTACCAT
 S S R G S L D S S R S E K D R S L E R E R G I G L S Y H
 2611 CCAGCAACAGAAAATCCAGGAAGCTTCTCAAGCGAGGTTTGCAGATCTCCACCCTGCAGCCAGATTGCCAAAGTCATGGAAGAAGTG
 P A T E N P G T S S K R G L Q I S T T A A Q I A K V M E E V
 2701 TCAGCCATTACCTCTCAGGAAGACAGAAGTTCTGGGCTACCCTGAATTACATTTGTTGACAGATGAGAGAAATGCACCTAGAAGA
 S A I H T S Q E D R S S G S T T E L H C V T D E R N A L R R
 2791 AGCTCTGCTGCCATACACATTCAAACACTTACAATTTCACTAAGTCGGAAAATCAAATAGGACATGTTCTATGCCCTTATGCCAAATTA
 S S A A H T H S N T Y N F T K S E N S N R T C S M P Y A K L
 2881 GAATACAAGAGATCTTCAAATGATAGTTTAAATAGTGTAGTAGTGTGTTATGGTAAAAGAGGTTCAAATGAAACCCCTCGATTGAA
 E Y K R S N D S L N S V S S E D G Y G K R G Q M K P S I E
 2971 TCCTATTCTGAAGATGATGAAAGTAAGTTTTGTCAGTTATGGTCAATTTACCAGCCGACCTAGCCATAAAAATACATAGTGAATCATATG
 S Y S E D D E S K F C S Y G Q Y P A D L A H K I H S A N H M
 3061 GATGATAATGATGAGAACTAGATACACCAATAAATATAGTCTTAAATATTCAGATGAGCAGTTGAACCTGGAAGGCAAGTCTTCA
 D D N D G E L D T P I N Y S L K Y S D E Q L N S G R Q S P S
 3151 CAGAAATGAAAGATGGGCAAGACCCAAACACATAATAGAAGATGAAATAAAACAAAAGTGAAGCAAGCAATCAAGGAATCAAAGTACAAT
 Q N E R W A R P K H I I E D E I K Q S E Q R Q S R N Q S T T
 3241 TATCCTGTTTATACTGAGAGCACTGATGATAAACCTCAAGTTCCAACCACTTTTGGACAGCAGGAATGTGTTTCTCCATACAGGTCA
 Y P V Y T E S T D D K H L K F Q P H F G Q Q E C V S P Y R S
 3331 CGGGAGCCCAATGGTTCAAGAAACAAATCGAGTGGTCTTAATCAAGAAATTAATCAAATGTAAGCCAGTCTTTGTGTCAGAAAGATGAC
 R G A N G S E T N R V G S N H G I N Q N V S Q S L C Q E D D
 3421 TATGAAGATGATAGCCTACCAATTAATGTAACGTTACTCTGAAGAAGAACAGCATGAAGAAGAAGAGAGCAACAAATTAATAGCATA
 Y E D D K P T N Y S E R Y S E E E Q H E E E E R P T N Y S I

3511 AAATATAATGAAGAAAACGTCATGTGGATCAGCCTATTGATTATAGTAAAAATATGCCACAGATATTCCTTCATCACAGAAAACAGTCA
K Y N E E K R H V D Q P I D Y S L K Y A T D I P S S Q K Q S
3601 TTTCATTCTCAAAGGTTTCATCTGGACAAAGCAGTAAAACCCGAAACATATGTCTTCAAAGCAGTGAAGTACGTCACACCTTCATCTAAT
F S F S K S S S G Q S S K T E H M S S S S E N T S T P S S N
3691 GCCAAGAGGCAGAAATCAGTCCATCCAAGTTCTGCACAGATAGAAAGTGGTCAGCCTCAAAGGCTGCCACTTGCAAAGTTTCTTCATT
A K R Q N Q L H P S S A Q S R S G Q P Q K A A T C K V S S I
3781 AACCAAGAAAACATACAGACTTATTGTGTAGAAGATACTCCAATATGTTTTCAAGATGTAGTTCATTATCATCTTGTGTCATCAGCTGAA
N Q E T I Q T Y C V E D T P I C F S R C S S L S S S L S S A E
3871 GATGAAAATAGGATGTAATCAGACGACACAGGAAGCAGATCTGTCTAATACCCTGCAAAATAGCAGAAATAAAAGAAAAGATTGGAACATAGG
D E I G C N Q T T Q E A D S A N T L Q I A E I K E K I G T R
3961 TCAGTGAAAGTCTGTGAGCGAAGTCCAGCAGTGTACAGCACCCCTAGAACCAATCCAGCAGACTGCAGGGTTCTAGTTCATCTTCA
S A E D P V S E V P A V S Q H P R T K S S R L Q G S S L S S
4051 GAATCAGCCAGGCAAAAGCTGTGAATTTCTTCCAGAGCGAAATCTCCCTCCAAAAGTGGTGCTCAGACACCCAAAAGTCCACCTGAA
E S A R H K A V E F S S G A K S P S K S G A Q T P K S P P E
4141 CACTATGTTCAGGAGACCCCACTGTTTAGCAGATGTAATCTGTCTGCTCACTTGATAGTTCGAGAGTTCAGTTCGATTCGATTCGATTCGACCTC
H Y V Q E T P L M F S R C T S V S S L D S F E S R S I A S S
4231 GTTCAGAGTGAAACATGCAGTGGAAATGGTAAGTGGCATTAAAGCCCCAGTGATCTTCCAGATAGCCCTGGACAAAACCTGCCCACCAAGC
V Q S E P C S G M V S G I I S P S D L P D S P P G Q T M P P G
4321 AGAAGTAAAACACCTCCACCACTCTCAACAGCTCAAACAAAGCAGAAAGTACCTAAAAATAAAGCACCTACTGCTGAAAAGAGAGAG
R S K T P P P P Q T A Q T K R E V P K N K A P T A E K R E
4411 AGTGGACCTAAGCAAGCTGCAGTAATGCTGCAGTTCAGAGGTTCTTCCAGATGCTGATACTTATACACTTTTGCACCGGAA
S G P K Q A A V N A A V Q R V Q V L P D A D T L L H F A T E
4501 AGTACTCCAGATGGATTTCTTTGTCATCCAGCCTGAGTCTGTAGCCCTGCATGAGCCATTATACAGAAAAGATGGAAATTAAGAATA
S T P D G F S C S S S L S A L S L D E P F I Q K D V R K N A I
4591 ATGCCCTCCAGTTCAGGAAAATGACAATGGGAATGAAACAGAAATCAGAGCAGCCATAAGAAATCAAATGAAAACCAAGAGAAAGAGCCAGAA
M P P V Q E N D N G N E T E S E Q P K E S N E N Q E K E A E
4681 AAAAATTTGATCTGAAAAGGCACTTATGATGATTCAGATGATGATGAAATACAGAAAGTGAATTTTGTCCATCCGATCCCA
K T I D S E K D L L D D S D D D D I E I L E E C I I S A M P
4771 ACAAAGTCATCAGTAAAGCAAAAGCCAGCCAGACTGCTCAAATACCTCCACCTGTGGCAAGGAAACCAAGTCCAGCTGCCTGTG
T K S S R K A K K P A Q T A S K L P P P V A R K P S Q L P V
4861 TACAACTTCTACCATCACAAAACAGGTTGCAACCCCAAAGCATGTTAGTTTTACACGGGGGATGATATGCCACGGGTGATTTGTT
Y K L L P S Q N R L Q P Q K H V S F T P G D D M P R V Y C V
4951 GAAGGACACCTATAAAGCTTCCAGTACATCTAAGTCTAAGCTAACAATCGAATCCCTCCAAATGAGTACGCTGGAGAAAGGA
E G T P I N F S T A T S L S D L T I E S P P N E L A A G E G
5041 GTTAGAGGAGGACAGCAGTCAAGTGAATTTGAAAACAGATAACCATTCTACAGAGGCAGAAAGTACAGATGAGGCTCAAGGAGGAAA
V R G A Q S G E F E K R D T I P T E G R S T D E A G G K
5131 ACCTCATCTGTAACATACTGAATGGATGACAATAAAGCAGAGGAAGTGAATTTCTGCGAATGCATTAATTCTGCTATGCCCAA
T S S V T I P E L D D N K A E E G D I L A E C I N S A M P K
5221 GGGAAAACCTCACAAAGCCTTCCGCTGTGAAAAGATAATGACACAGTCCAGCAAGCATCTGCGCTCTTCCACCCCAAAAATCAG
G K S H K P F R V K K I M D Q V V Q Q A S A S S S A P N K N Q
5311 TTAGATGGTAAGAAAAGAAACCACTTCACCAAGTAAACCTATACCACAAAATACCTGAATATAGGACACGCTGAAGAAAATGACAG
L D G K K K K P T S P V K P I P Q N T E Y R T R V R K A D
5401 TCAAAAATAATTAATGCTGAGAGAGTTTTCTCAGACAACAAAGATTCAAAAGAAACAGAAATGAAAATAATTCCAAGGACTTCAAT
S K N N L N A E R V F S D N K D S K K Q N L K N N S K D F N
5491 GATAAGCTCCCAATAATGAAGATAGAGTCAAGAGAAAGTTTTCCTTTTGATTCCACTCATTACACGCTATTGAAGGAACCTCTTAC
D K L P N N E D R V R G S F A F D S P H H Y T P I E G T P Y
5581 TGTTTTACGAAATGATTTTGAGTCTTAGATTTGATGATGATGTTGACCTTCCAGGAAAAGGCTGAATTAAGAAAAGGCA
C F S R N D S L S L D F D D D V D L S R E K A E L R K A
5671 AAAGAAAATGAAGAAAGTCAAGGCTAAAGTTACAGCCACACAGAACTAACTCCAAACAAATCAGCTAAAGACACAAAGTATGCA
K E N K E S E A K V T S H T E L T S N Q Q S A I A
5761 AAGCAGCCAAATGAAGTCAAGCTAAACCCATACTCAGAAAATCACTTTTCCCGAGTCAACAAAGATACAGACAGAGGG
K Q P I N R G Q P K P I L Q K Q S T F P Q S S K D I P D R G
5851 CGAGCAACTGATGAAAAGTTACAGAAATTTGCTATTGAAAATCTCCAGTTCCTTTCTCATAATCTCCTGATCTCTCAGTGAC
A A T D E K L Q N F A I E N T P V C F S H N S L S L S L S D
5941 ATTGACCAAGAAAACAATAAAGAAAATGAACCTATCAAAGAGACTGAGCCCCCTGACTCACAGGGAGAAACCAAGTAAACCTCAAGCA
I D Q E N N N K E N E P I K E T E P D S Q G E P Q A
6031 TCAGGCTATGCTCTAAATCATTTCATGTGAAAGATACCCAGTTGTTTCTCAAGAAAAGTCTCTCAGTCTCTTAGTATTGACTCT
S G Y A P K S F H V E D T P V C F S R N S S L S S L S I D S
6121 GAAGATGACCTGTTCAGGAATGTATAAGCTCCGCAATGCCAAAAGGAAAGGCTTCAAGACTCAAGGGTGAATGAAGAAAACATAGT
E D D L L Q E C I S S A M P K K K K P S R L K G D N E K H S
6211 CCCAGAAAATGGTGGCATATTAGTGAAAGTCTGACACTGATTTGAAAGATATACAGAGACCAGATTCAGAACATGGTCTTCCCT
P R N M G G I L G E D L T L D L K D I Q R P D S E H G L S P
6301 GATTAGAAAATTTGATTGAAAAGCTATTCAAGAAAGTGCAAAATCCATAGTAAAGTATTACATCAAGCTGCTGCTGCTGCTGTTA
D S E N F D W K A I Q E G A N S I V S S L H Q A A A A A C L
6391 TCTAGACAAGCTTCGTCTGATTTCAGATTCCATCTTCCTGAAATCAGGAATCTCCTGGGATCACCATTTCATCTTACACCTGATCAA
S R Q A S S D S D S I L S L K S G I S L G S P F H L T P D Q
6481 GAAGAAAACCCCTTACAAGTAAATAAGGCCACGAATTTCAAACCCAGGGGAGAAAAGTACATTGAAAATAAAAGATAGAAATGAA
E E K P F T S N K G P R I L K P G E K S T L E T K K I E S E
6571 AGTAAAGGAATCAAAGGAGGAAAAGTTTATAAAAAGTTGATTACTGAAAAGTTCGATCTAATTCAGAAAATTCAGGCCAAATGAA
S K G I K G G K K V Y K S L I T G K V R S N S E I S G Q M K
6661 CAGCCCTTCAAGCAACATGCCTTCAATCTCAGGAGCAGGCAATGATTCATATCCAGAGGTTGCAAAATAGCTCCTCAAGTACAAAGT
Q P L Q A N M P S I S R G R T M I H I P G V R N S S S S T S
6751 CCTGTTTCTAAAAGGCCCACCCCTTAAGACTCCAGCCTCAAAGAGCCCTAGTGAAGGTCAAACAGCCACCTTCCTCTAGAGGAGCC
P V S K K G P P L K T P A S K S P S E G Q T A T T S P R G A
6841 AAGCCATCTGTGAATCAGAATTAAGCCCTGTTGCCAGGCAGACATCCAAATAGTGGGTCAGTAAAGCACCTTCTAGATCAGGATCT
K P S V K S E L S P V A R Q T S Q I G G S S K A P S R S S G S
6931 AGAGATTCGACCCCTTCAAGACCTGCCAGCAACCTTAAAGTACGACTACAGTCTCCTGGCCGAACTCAATTCCTCGGTAGAAAT
R D S T P S R P A Q Q P L S R P I Q S P G R N S I S P G R N
7021 GGAATAAGTCTCTAACAATATCTCAACTTCAAGGACATCATCCCTAGTACTGCTTCAACTAAGTCCAGGTTCTGGAAAATG
G I S P N K L S Q L P R T S S P S T A S T K S S G S G K M
7111 TCATATACATCTCCAGGTCAGATGAGCCACAGAACCTTCAACCAACAGGTTTATCAAGAAATGCCAGTACTTCAAGAAAT

S Y T S P G R Q M S Q Q N L T K Q T G L S K N A S S I P R S
7201 GAGTCTGCCTCCAAAGGACTAAATCAGATGAATAATGGTAATGGAGCCAATAAAAAGGTAGAACTTCTAGAATGTCTTCAACTAAATCA
E S A S K G L N Q M N N G N G A N K K V E L S R M S S T K S
7291 AGTGAAGTGAATCTGATAGATCAGAAAGACCTGTATTAGTACGCCAGTCAACTTTCATCAAAGAAGCTCCAAGCCCAACCTTAAGAAGA
S G S E S D R S E R P V L V R Q S T F I K E A P S P T L R R
7381 AAATTGGAGGAATCTGCTTTCATTGAATCTTCTCCATCATCTAGACCAGCTTCTCCCACTAGGTCCAGGCACAAACTCCAGTTTA
K L E E S A S F E S L S P S S R P A S P T R S Q A Q T P V L
7471 AGTCCCTCCCTTCTGATATGTCTCTATCCACACATTCGTCTGTTGAGGCTGGTGGATGGCGAAAACCTCCCACTAATCTCAGTCCCACT
S P S L P D M S L S T H S S V Q A G G W R K L P P N L S P T
7561 ATAGAGTATAATGATGGAAGACCAGCAAAGCGCCATGATATTGCACGGTCTCATTCTGAAAGTCTTCTAGACTTCCAATCAATAGGTCA
I E Y N D G R P A K R H D I A R S H S E S P S R L P I N R S
7651 GGAACCTGGAAACGTGAGCACAGCAAACATTCATCCTCCCTTCTCGAGTAAGCACTGGAGAAGAACTGGAAGTTCATCTTCAATCTT
G T W K R E H S K H S S S L P R V S T W R R T G S S S S I L
7741 TCTGCTTCATCAGAATCCAGTGAAAAAGCAAAAGTGAGGATGAAAAACATGTGAACCTTATTCAGGAACCAAAAGTAAAGAAAAAC
S A S S E S S E K A K S E D E K H V N S I S G T K Q S K E N
7831 CAAGTATCCGCAAAGAACATGGAGAAAAATAAAAGAAAATGAATTTTCTCCCAAAATAGTACTTCTCAGACCGTTTCTCAGGTGCT
Q V S A K G T W R K I K E N E F S P T N S T S Q T V S S G A
7921 ACAAAATGGTGTGAATCAAAGACTTAATTTATCAAATGGCACCTGCTGTTTCTAAAACAGAGGATGTTGGGTGAGAATGGAGGACTGT
T N G A E S K T L I Y Q M A P A V S K T E D V W V R I E D C
8011 CCCATTAACAATCCTAGATCTGGAAGATCTCCACAGGTAATACTCCCCGGTGATTGACAGTGTTCAGAAAAGGCAAAATCCAAACATT
P I N N P R S G R S P T G N T P P V I D S V S E K A N P N I
8101 AAAGATTCAAAGATAATCAGGCAAAACAAAATGGGTAATGGCAGTGTCCCATGCGTACCGTGGGTTTGGAAAATCGCCTGAACCTCC
K D S K D N Q A K Q N V G N G S V P M R T V G L E N R L N S
8191 TTTATTCAGGTGGATGCCCTGACCAAAAAGGAACTGAGATAAAAACAGGACAAAATAATCCTGTCCCTGTATCAGAGACTAATGAAAGT
F I Q V D A P D Q K G T E I K P G Q N N P V P V S E T N E S
8281 TCTATAGTGAACGTACCCCATTCAGTTCTAGCAGCTCAAGCAAACACAGTTACCTAGTGGGACTGTTGCTGCCAGAGTGACTCCTTTT
S I V E R T P F S S S S S S K H S S P S G T V A A R V T P F
8371 AATTACAACCAAGCCCTAGGAAAAGCAGCGCAGATAGCACTTCAGCTCGGCCATCTCAGATCCCAACTCCAGTGAATAACAACAAG
N Y N P S P R K S S A D S T S A R P S Q I P T P V N N N T K
8461 AAGCGAGATCCAAAACGTGACAGCACAGAATCCAGTGGAAACCCAAAGTCTTAAGCGCCATTCTGGGCTTACCTTGTGACATCTGTTTAA
K R D S K T D S T E S S G T Q S P K R H S G S Y L V T S V *
8551 AAGAGAGGAAGAAATGAAACTAAGAAAATCTATGTTAATTACAACCTGCTATATAGACATTTGTTTCAAATGAAACTTTAAAAGACTGAA
8641 AAATTTGTAAATAGGTTTGTATTCTTGTAGAGGTTTTTGTTCGGAAGCCATATTGATAGTATACTTTGCTTCACTGGTCTTATTT
8731 TGGGAGGCACTCTGTGTTAGGAAAAAATAGTAAAGCCAAGTATGTTTGTACAGTATGTTTACATGTATTTAAAGTAGCACCCATC
8821 CCAACTCCCTTAAATATTGCTTGTCTTAAAATAATGAACACTACAGATAGAAAATATGATATATTG
8911