

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 643**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2008** **E 10196834 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014** **EP 2392668**

54 Título: **Genes control para la normalización de datos de análisis de expresión génica**

30 Prioridad:

02.03.2007 DE 102007010252

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

10.12.2014

73 Titular/es:

**ANALYTIK JENA AG (100.0%)
Konrad-Zuse-Strasse 1
07745 Jena, DE**

72 Inventor/es:

**RUSSWURM, STEFAN;
SALUZ, HANS PETER y
DEIGNER, HANS-PETER**

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 524 643 T3

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

DESCRIPCIÓN

Genes control para la normalización de datos de análisis de expresión génica

La presente invención se refiere a un procedimiento para la normalización de una cantidad de ARNm en varias muestras de acuerdo con la reivindicación 1, a un kit con una selección de secuencias de acuerdo con la reivindicación 9, a un uso de ácidos nucleicos como genes control para la normalización de datos de análisis de expresión génica de acuerdo con la reivindicación 10 así como a conjuntos de genes control para la normalización de análisis de expresión génica de acuerdo con la reivindicación 11 y 12.

Igual que antes existe una necesidad de identificar genes, en particular de células sanguíneas, que muestran variación sólo mínima en su expresión en condiciones distintas. Estos denominados genes "constitutivos" se usan como referencias, controles internos y valores de referencia en la cuantificación de la expresión génica y de ARN y ARNm con procedimientos tales como inmunotransferencia tipo Northern, ensayo de protección de ribonucleasa, electroforesis capilar, micromatrices y PCR en tiempo real cuantitativa así como por medio de otros procedimientos para la medición directa de la transcripción y medición tras amplificación anterior.

A continuación se resumen los términos genes constitutivos y genes control de expresión en el término genes control. Esta simplificación se realiza por motivos de legibilidad y no representa ninguna limitación de la invención.

Una normalización de datos cuantitativos por medio de genes control tiene numerosas posibilidades de uso. Los genes control permiten una identificación de genes cuya actividad se regula de manera diferencial en distintos estados patológicos así como el desarrollo de diagnósticos que se basan en esto.

Un gen control es un gen que muestra modificación mínima de la expresión y transcripción a través de distintas muestras de ARN y con ello sirve como control para la medición de actividades génicas variables a través de distintas muestras. Ningún gen muestra actividad no modificada por todos los tejidos. Por tanto existe una alta necesidad de nuevos genes control, en particular para sangre, dado que los valores de expresión de sangre se usan de manera diagnóstica.

Aunque distintos genes control se conocen en la bibliografía [1], no se conocen genes control y sus transcritos así como su uso combinado para la normalización de la expresión génica y la transcripción de muestras de sangre completa y células sanguíneas. Los transcritos (también ARNm y microARN así como otros ARN) con concentración constante en células sanguíneas y en células de órganos y tejidos periféricos que están localizados en la sangre completa, representan una condición previa para la normalización de actividades génicas y para la determinación de las modificaciones de otras actividades génicas y por consiguiente una condición previa para el diagnóstico basado en sangre. Del mismo modo están publicados ya distintos estudios para la medición de la actividad génica para el diagnóstico/pronóstico de SIRS y septicemia, por ejemplo [2, 3], sin embargo no se ha descrito aún un uso y una cuantificación de estas señales de actividad génica por medio de genes control de sangre.

Por consiguiente existe una necesidad de genes control de sangre y células sanguíneas robustos y que dispongan de una estabilidad, que permita una normalización y cuantificación de la expresión génica de genes o agrupaciones de genes específicos de enfermedad.

El punto de partida para la invención dada a conocer en la presente solicitud es el conocimiento de que se detectan actividades génicas de distintos genes, que se producen en células sanguíneas, en muestras de un individuo durante las apariciones de enfermedad típicas de septicemia (que corresponden a la definición en [4]), no se diferencian de las actividades génicas de los mismos genes de individuos, en los que no se diagnosticó septicemia y pueden usarse conjuntamente o de manera individual como genes control para la normalización de actividades génicas de células sanguíneas y para la determinación de la concentración de transcritos de sangre. Esto permite la normalización y la cuantificación relativa de las actividades de otros genes, lo que puede usarse para el diagnóstico, pronóstico, terapia y control de desarrollo.

Por consiguiente, la presente invención se basa en el objetivo de facilitar medios y procedimientos que posibiliten un punto de referencia para la diferenciación de modificaciones de expresión génica condicionada por la enfermedad y con ello un diagnóstico o control de desarrollo de la terapia.

De manera técnica de procedimiento se soluciona este objetivo mediante las características de la reivindicación 1.

El objetivo se soluciona además mediante un kit de acuerdo con la reivindicación 9 así como un uso de acuerdo con la reivindicación 10 y mediante conjuntos de genes control de acuerdo con las reivindicaciones 11 y 12.

La invención describe la identificación de nuevos genes control de sangre, sondas de micromatriz adecuadas y cebadores para PCR y su uso, también en combinación, para la normalización de datos de expresión cuantitativos de sangre y células sanguíneas en micromatrices, ensayos de PCR en tiempo real y otros sistemas con o sin amplificación y con distintas posibilidades de visualización para la determinación así como su uso para el diagnóstico

de modificaciones condicionadas patológicamente en inflamaciones locales de distinta localización y en la reacción sistémica a continuación tal como SIRS, septicemia, septicemia grave con fallo orgánico.

En estos estudios es importante de manera decisiva la normalización de análisis de expresión génica. Para los fines de la presente invención debe entenderse por normalización lo siguiente:

“Por una normalización se entiende hacer comparables las mediciones de distintas matrices o experimentos de PCR o en particular de RT-PCR, reduciéndose o eliminándose la variabilidad técnica. Dentro de estos experimentos existe una multiplicidad de fuentes que pueden falsificar las mediciones. Las posibles fuentes perturbadoras técnicas son una eficiencia distinta en la transcripción inversa, el marcado o las reacciones de hibridación así como problemas con las matrices, efectos de carga en los reactivos o condiciones específicas de laboratorio”.

El procedimiento de acuerdo con la invención está caracterizado por que puede diferenciarse en una muestra de sangre de individuo la actividad de uno o varios genes que van a someterse a estudio mediante detección de la presencia y de la cantidad del producto génico con respecto a las cantidades de los productos génicos de los genes control entre SIRS y septicemia.

Para ello se dan a conocer genes control y secuencias génicas de sangre y células sanguíneas así como cebadores y sondas derivados de los mismos, que pueden usarse para la determinación, visualización y normalización y cuantificación de actividades génicas y transcritos. Las secuencias de las sondas de oligonucleótidos en una realización preferente están expuestas en la tabla 1 y corresponden al protocolo de secuencias adjunto de Sec ID 1 a Sec ID 7, las secuencias de cebadores usadas en la tabla 2 corresponden al protocolo de secuencias adjunto de Sec ID 8 a Sec ID 21. A este respecto, las secuencias de las sondas de oligonucleótidos pueden adoptar también otras secuencias, en una realización preferente de una longitud de 50-100 nucleótidos, que se unen específicamente a transcritos de los genes expuestos en la tabla 3 con secuencias de Sec ID 22 a Sec ID 97. La longitud de las secuencias usadas en procedimientos de amplificación tal como PCR puede ser cualquiera en tanto que favorezcan la manipulación y amplificación enzimática deseada.

Tabla 1: sondas de oligonucleótidos de ADN

Símbolo de gen	SEC ID
ITGAL	1
SNAPC1	2
CASP8	3
C7	4
PPARD	5
IL18	6
F3	7

Tabla 2: Cebadores de ADN directos e inversos.

Símbolo de gen	SEC ID de cebador directo	SEC ID de cebador inverso
ITGAL	8	15
SNAPC1	9	16
CASP8	10	17
C7	11	18
PPARD	12	19
IL18	13	20
F3	14	21

Tabla 3: Genes control (secuencias de ARN)

N.º de acceso GenBank	SEC ID
NM_024081	22
AA398364	23
N34546	24
AA659421	25
AA682479	26
AK024118	27
AA923316	28
BM309952	29
AI093653	30
AI131415	31
AI263527	32
AA282242	33
CR740270	34

ES 2 524 643 T3

BG191861	35
AI301257	36
AI310464	37
AW964023	38
AI351933	39
AA100540	40
AI362368	41
AI817134	42
AI381377	43
AI520967	44
AA253470	45
AI559304	46
AI565002	47
AI587389	48
AI609367	49
AI635278	50
AI702056	51
AI707917	52
AI733176	53
AI769053	54
AI798545	55
AI801425	56
AI801595	57
AI809873	58
AI862063	59
AI923251	60
AI925556	61
AI932551	62
AI932884	63
AI933797	64
AI933967	65
AI935874	66
H06263	67
H22921	68
H54423	69
N22551	70
N73510	71
R06107	72
R42511	73
R43088	74
NM_181705	75
R92455	76
R93174	77
T77995	78
T79815	79
T83946	80
T95909	81
T98779	82
AK127462	83
W80744	84
W86575	85
AJ297560	86
NM_001562	87
BU629240	88
NM_001228	89
NM_001993	90
NM_002209	91
NM_002392	92
NM_000587	93
NM_004379	94
BC002715	95
NM_003082	96
AA664688	97

Los cebadores en la tabla 2 pueden usarse para preparar productos de amplificación que contenían la región deseada (secuencia) de los genes mencionados. En una realización habitual, el producto es de 150-200 nucleótidos de largo.

Los genes control pueden usarse individualmente o en combinación de varios. Habitualmente puede determinarse la actividad de genes control tal como se describe en el presente documento con sondas de hibridación para micromatrices o cebadores para PCR y PCR en tiempo real. Los genes control y sus productos de expresión pueden determinarse sin embargo también tras la amplificación con otros procedimientos conocidos por el experto tales como por ejemplo NASBA (*Nucleic Acid Sequence-based Amplification*, amplificación a base de secuencias de ácidos nucleicos) y en distinta combinación. Éstos pueden determinarse también con una serie de otros procedimientos o posibilidades de visualización tales como por ejemplo con ayuda de anticuerpos monoclonales. Los cebadores y las sondas pueden usarse para el gen, el producto de expresión (ARNm) o los productos de expresión que no se procesan completamente para dar ARNm.

En otras realizaciones, los cebadores y las sondas se unen a una región específica de los genes control dados a conocer en el presente documento o sus transcritos. Sin embargo, las sondas y los cebadores pueden interaccionar con cualquier región de las secuencias génicas dadas a conocer en el presente documento o secuencias transcritas a partir de las mismas. Los cebadores y las sondas pueden interaccionar a través del apareamiento de bases continuo, sin embargo no han de interaccionar continuamente con la secuencia complementaria completa. Las composiciones de tampón, concentraciones salinas, etapas de lavado y temperaturas pueden seleccionarse en el presente documento de manera variable.

Igualmente pueden compararse estas modificaciones de los genes control y de los genes de prueba con los valores de expresión (o datos derivados de los mismos, tales como por ejemplo valores promedio) de una o varias muestras de referencia, que no se determinan simultáneamente con la muestra objetivo.

Una forma de realización de la invención está caracterizada por que se determinan valores de expresión usando genes control de la tabla 3 así como ácidos nucleicos y transcritos de estos genes control de sangre y de células sanguíneas como genes control mediante comparación de los valores de expresión con uno o varios ácidos nucleicos de prueba y mediante cuantificación con respecto al ácido nucleico de prueba.

Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que se usan ácidos nucleicos y sondas de ADN con las secuencias según la tabla 1 y su unión de ARN incluyendo microARN y de transcritos (ARN o ARNm) en sangre o a partir de células sanguíneas de genes según la tabla 3 en disolución o de manera inmovilizada sobre superficies o partículas o perlas y el uso de los transcritos unidos de estos genes para la normalización mediante comparación de las cantidades unidas (valores de expresión) de los ácidos nucleicos con uno o varios ácidos nucleicos de prueba unidos a sondas y para la cuantificación con respecto al ácido nucleico de prueba unido.

Una forma de realización de la invención está caracterizada por que el procedimiento para la diferenciación *ex vivo*, *in vitro* entre SIRS y septicemia (ambas que corresponden a [4]) basándose en la correlación de las cantidades de ARN de gen control y gen de prueba, comprende las siguientes etapas:

- a) aislar ARN de gen control así como ARN de gen de prueba de una muestra de sangre
- b) marcar el ARN de gen control y de gen de prueba con un marcador detectable y llevar a contacto con el ADN en condiciones de hibridación, siendo el ADN un fragmento génico u oligonucleótido, que se une específicamente a transcritos, productos de amplificación o transcritos *in vitro* de genes control.
- c) detectar cuantitativamente las señales de marcación del ARN de gen control y gen de prueba de manera correspondiente a b) y
- d) comparar los datos cuantitativos de las señales de marcación para realizar una declaración de si un gen específico o fragmento génico se expresa de manera más fuerte o más débil en comparación con las señales de los genes control.

Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que se hibrida el ARN de gen control antes de la medición del ARN de gen de prueba con el ADN y se detectan las señales de marcación del complejo ARN control/ADN, eventualmente se transforman posteriormente y eventualmente se archivan en forma de tabla o curva de calibración.

Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que se identifican y se cuantifican ARN de los genes control o partes de los mismos por medio de secuenciación o secuenciación parcial por ejemplo por medio de pirosecuenciación.

Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que como ARN de gen control se usa ARNm o microARN.

Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que el ADN se dispone, en particular se inmoviliza, para la unión específica del ARN del gen control o sus transcritos in vitro en zonas predeterminadas sobre un soporte en forma de una micromatriz.

- 5 Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que en caso de la muestra biológica se trata de la de un ser humano.

10 Estas secuencias con la secuencia ID: 1 hasta la secuencia ID: 97 están comprendidas conjuntamente mediante el alcance de la presente invención y se dan a conocer en detalle en el protocolo de secuencias adjunto de 70 páginas, que comprende 107 secuencias, que por consiguientes parte de la invención.

15 Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que las sondas inmovilizadas o libres se marcan con secuencias que corresponden a la tabla 1. Para esta forma de realización se usan como sondas oligonucleótidos autocomplementarios, las denominadas balizas moleculares. Éstos llevan en sus extremos un par fluoróforo/inhibidor, de modo que se encuentran en ausencia de una secuencia complementaria en una estructura de horquilla plegada y proporcionan en primera lugar una señal de fluorescencia con una correspondiente secuencia de prueba. La estructura de horquilla de la baliza molecular es estable tanto tiempo hasta que la muestra se hibrida en la secuencia de captador específica, lo que conduce a una modificación de la conformación y con ello también a la liberación de la fluorescencia indicadora.

20 Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que se usan al menos de 1 a 14 sondas de ácido nucleico o sus complementarias para la unión de los transcritos o sus complementarias de los genes control.

25 Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que los análogos sintéticos de los genes control o los oligonucleótidos sintéticos que se unen a los transcritos de los genes control, comprenden en particular aproximadamente 60 pares de bases.

30 Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que como ADN de genes enumerados en las reivindicaciones se sustituyen por secuencias derivadas de su ARN, análogos sintéticos, aptámeros así como ácidos peptidonucleicos.

Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que como marcador detectable se usa un marcador radiactivo, en particular ^{32}P , ^{14}C , ^{125}I , ^{33}P o ^3H .

35 Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que como marcador detectable se usa un marcador no radiactivo, en particular un marcador de color o de fluorescencia, un marcador enzimático o marcador inmunitario y/o puntos cuánticos o una señal eléctricamente medible, en particular modificación del potencial y/o de la conductividad y/o capacidad durante la hibridación.

40 Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que el ARN de muestra y ARN de gen control y/o derivados enzimáticos o químicos llevan la misma marcación.

45 Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que el ARN de gen de prueba y ARN de gen control y/o derivados enzimáticos o químicos llevan distintas marcaciones.

Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que las sondas de ADN se inmovilizan sobre vidrio o plástico.

50 Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que las moléculas de ADN individuales se inmovilizan a través de un enlace covalente en el material de soporte.

Otra forma de realización de la invención está caracterizada por que las moléculas de ADN individuales se inmovilizan por medio de interacciones electrostáticas y/o de dipolo-dipolo y/o hidrófobas y/o puentes de hidrógeno en el material de soporte.

55 Otra forma de realización de la invención consiste en el uso de secuencias de ácido nucleico de gen control específicas recombinantes o preparadas de manera sintética, secuencias parciales de manera individual o en cantidades parciales como calibrador en ensayos de septicemia y/o para la valoración de la acción y toxicidad en la selección de principios activos y/o para la preparación de agentes terapéuticos y de sustancias y mezclas de sustancias que están previstas como agente terapéutico, para la prevención y el tratamiento de SIRS y septicemia.

60 Está claro para el experto que las características de la invención individuales expuestas en las reivindicaciones pueden combinarse entre sí de manera discrecional sin limitación.

65 Como genes control en el sentido de la invención se entiende todas las secuencias de ADN derivadas, secuencias parciales y análogos sintéticos (por ejemplo ácidos peptidonucleicos, PNA). La descripción de la invención en

relación con la determinación de la expresión génica en el plano de ARN no representa ninguna limitación sino únicamente un uso a modo de ejemplo.

Un uso del procedimiento de acuerdo con la invención se encuentra en la normalización de datos de medición de la expresión génica diferencial de sangre completa, por ejemplo para la diferenciación entre SIRS y septicemia y sus grados de gravedad (ambas que corresponden a [4]). Para ello se aísla el ARN de los genes control de la sangre completa del correspondiente paciente y una muestra control de una persona de experimentación sana o pacientes no infecciosos. El ARN se marca a continuación, por ejemplo de manera radiactiva con ^{32}P o con moléculas colorantes (fluorescencia). Como moléculas de marcación pueden usarse todas las moléculas y/o señales de detección conocidas en el estado de la técnica para este fin. El experto conoce igualmente las correspondientes moléculas y/o los correspondientes procedimientos.

El ARN así marcado se hibrida a continuación con moléculas de ADN inmovilizadas sobre una micromatriz. Las moléculas de ADN inmovilizadas sobre una micromatriz representan una elección específica de los genes de acuerdo con la presente invención para la normalización de datos de expresión génica en la diferenciación de SIRS y septicemia.

Las señales de intensidad de las moléculas hibridadas se miden a continuación mediante aparatos de medición adecuados (reproductor de imágenes de fósforo, escáner para micromatrices) y se analizan mediante otras valoraciones soportadas por software. A partir de las intensidades de señal medidas se determinan las relaciones de expresión entre los genes de prueba de la muestra del paciente y los genes control. A partir de las relaciones de expresión de los genes subregulados y/o sobreexpresados pueden sacarse conclusiones, tal como en los experimentos descritos a continuación, sobre la diferenciación de SIRS y septicemia.

Otro uso de las actividades génicas determinadas por medio de análisis de micromatrices con cuantificación posterior para la normalización de datos de expresión génica consiste en el uso para la diferenciación de SIRS y septicemia para el tratamiento posterior electrónico con el fin de la preparación de software para fines diagnósticos (por ejemplo para la determinación de la localización de una inflamación y para la evaluación de la gravedad de la enfermedad de una respuesta inmunitaria individual en particular en infecciones, también en el contexto de sistemas de gestión de datos de pacientes o sistemas de expertos) o para la modelación de vías celulares de transmisión de señales.

Para la realización de la evaluación de las micromatrices para los fines de la presente solicitud de patente se aplica lo siguiente:

Descripción de experimentos de micromatrices

(Según la Minimum Information About a Microarray Experiment [MIAME] Checkliste - nueva edición enero de 2005, basándose en Brazma A *et al.*, Minimum information about a microarray experiment (MIAME)-toward standards for microarray data, Nature Genetics 29, 365 - 371 (2001) [17], al que se hace referencia por el presente documento en su totalidad)

Lectura de los portaobjetos / especificaciones técnicas del escáner

a) escáner:	GenePix 4000B escáner de fluorescencia de luz incidente confocal (Axon Instruments)		
b) Software para el escaneado:	GenPix Pro 4.0		
c) parámetros de escaneado:	potencia de láser:	canal Cy3 - 100%	
		canal Cy5 - 100%	
	voltaje PMT:	canal Cy3 - 700 V	
		canal Cy5 - 800 V	
d) resolución espacial (espacio de píxeles) -	10 μm .		

Lectura y procesamiento de los datos

En el contexto de los experimentos se hibridaron más de 1000 muestras de sangre de pacientes. Cada par de ARN (ARN de paciente contra ARN de comparación) se hibridó conjuntamente sobre una micromatriz. A este respecto se marcó el ARN de paciente con un colorante fluorescente rojo y el ARN de comparación con un colorante fluorescente verde. Las imágenes digitalizadas de la matriz hibridada se evaluaron con el software GenePix Pro 4.0 o 5.0 de Axon Instruments. Para la detección de puntos, la cuantificación de señales y la evaluación de la calidad del punto se usó el software de análisis GenePix™. Los puntos se marcaron de manera correspondiente a los ajustes en el software GenePix™ con 100 = "buena", 0 = "hallada", -50 = "no hallada", -75 = "ausente", -100 = "mala". Los datos brutos se depositaron en un correspondiente archivo *.gpr.

Normalización, transformación y procedimiento de selección de datos

e) Transformación y normalización de los datos de señales

Para la normalización y transformación de varianza estabilizada de los datos brutos se usó el procedimiento de Huber *et al.* [5], en el que se estimaron los errores aditivos y multiplicativos de bloque en bloque. Para ello se consultan aproximadamente el 75 % de todos los puntos. Las señales se transforman a continuación con la función arcsen. (así corresponde la relación transformada de $\pm 0,4$ a aproximadamente una modificación de 1,5 veces {para números grandes es arcsen (x) casi idéntico con el Ln (2x)}).

Rocke DM, Durbin B, A model for measurement error for gene expression arrays., J Comput Biol. 2001;8(6):557-69 [18] han desarrollado un modelo para la estimación del error de medición en matrices de expresión génica como función del nivel de expresión, haciéndose referencia a éste por el presente documento en su totalidad. Este modelo de error permite junto con otros procedimientos de análisis, transformaciones de datos y valoraciones ya una comparación más exacta de los datos de expresión génica y proporciona directrices para análisis de fondo, determinación de intervalos de confianza y tratamiento de los datos de análisis para su análisis o tratamiento posterior multivariado.

Debido al modelo de error mencionado anteriormente de Rocke y Durbin [18] han desarrollado Huber W, Heydebreck A, y Suetmann H, Variance stabilization applied to microarray data calibration and to the quantification of differential expression., Bioinformatics. 2002;18 supl. 1: pág. 96-104 [19], un modelo estadístico para datos de expresión génica de micromatrices, al que se hace referencia por el presente documento en su totalidad. El modelo comprende una calibración de datos, la cuantificación de distintos niveles de expresión así como la cuantificación del error de medición. Huber *et al.* [19] han deducido para ello una transformación de datos para mediciones de intensidad de señal y una estadística de la diferencia, que usando la función de área arcsen conduce a una estabilización de la varianza y normalización de un conjunto de datos de señal a través de todo su intervalo de intensidad. Este procedimiento se mostró en particular por medio de datos de expresión génica de micromatrices, sin embargo puede transferirse en el contexto de la presente invención también a otros procedimientos para la medición de la expresión génica.

Por consiguiente, mediante la transformación mencionada por medio de la función de área se compensa la dependencia de la varianza, observada con frecuencia en la evaluación de señales, de la intensidad de señal.

f) Filtrado

Las replicas técnicas (múltiples puntos de la misma muestra) en la micromatriz se separaron por filtración de las intensidades de señal corregidas y transformadas dependiendo de su calidad de punto. Para cada punto se seleccionaron las replicas con la caracterización más alta y se promedió la correspondiente intensidad de señal. La expresión de puntos con replicas exclusivamente no medibles se caracteriza con "NA" (*not available*, no disponible).

Otro uso del procedimiento de acuerdo con la invención consiste en la medición de la expresión génica diferencial para la determinación concomitante de la terapia de la probabilidad de que pacientes respondan a la terapia planificada y/o para la determinación de la respuesta a una terapia especializada y/o a la determinación del final de terapia en el sentido de una "monitorización de fármacos" en pacientes con SIRS y septicemia y sus grados de gravedad. Para ello se aísla el ARN (ARN de prueba y ARN control) de las muestras de sangre del paciente recogidas en intervalos temporales. Las distintas muestras de ARN se marcan juntas y se hibridan con genes de prueba seleccionados así como genes control que están inmovilizados sobre una micromatriz. A partir de las relaciones de expresión entre genes control individuales o varios y genes de prueba tales como por ejemplo TNF alfa puede calificarse por consiguiente que probabilidad existe de que pacientes respondan a la terapia planificada y/o si la terapia iniciada es eficaz y/o cuanto tiempo deben someterse a terapia aún los pacientes de manera correspondiente y/o si el efecto de terapia máximo se ha conseguido ya con la dosis y la duración usadas.

Otro uso del procedimiento de acuerdo con la invención consiste en el uso del ARN de los genes de acuerdo con la invención para la obtención de información cuantitativa mediante procedimientos dependientes de la hibridación, en particular hidrólisis enzimática o química, procedimiento de resonancia de plasmón de superficie (procedimiento SPR), cuantificación posterior de los ácidos nucleicos y/o de derivados y/o fragmentos de los mismos.

Los transcritos amplificados por medio de PCR (también otros procedimientos de amplificación tales como por ejemplo NASBA) y cuantificados de genes control representan otra forma de realización de acuerdo con la presente invención para la normalización de datos de expresión génica en la diferenciación de SIRS y septicemia y sus grados de gravedad. Las señales de intensidad de los transcritos amplificados se miden a continuación mediante aparatos de medición adecuados (PCR-detector de fluorescencia) y se analizan mediante otras evaluaciones asistidas por el software. A partir de las intensidades de señal medidas se determinan las relaciones de expresión entre los genes de prueba de la muestra de paciente y los genes control. A partir de las relaciones de expresión de los genes subregulados y/o sobreexpresados pueden sacarse conclusiones, tal como en los experimentos descritos a continuación, sobre la diferenciación de SIRS y septicemia y sus grados de gravedad.

Otro uso del procedimiento de acuerdo con la invención consiste en el uso de las actividades génicas determinadas por medio de PCR u otros procedimientos de amplificación con cuantificación posterior para la normalización de datos de expresión génica para la diferenciación de SIRS y septicemia y sus grados de gravedad para el tratamiento posterior electrónico con el fin de fabricar software para fines diagnósticos (por ejemplo para la determinación del foco de una inflamación y para la estimación de la gravedad de una respuesta inmunitaria individual en particular en caso de infección bacteriana, también en el contexto de sistemas de gestión de datos de pacientes o sistemas de expertos) o para la modelación de vías celulares de transmisión de señales.

Otro uso del procedimiento de acuerdo con la invención consiste en la determinación de una cantidad de ARNm en una muestra que comprende a) aislamiento de los ácidos nucleicos, b) una medición del valor de expresión de uno o varios ácidos nucleicos seleccionados de SEC ID 22 a SEC ID 97; c) una comparación de los valores de expresión de los ácidos nucleicos seleccionados con valores de porcentaje conocidos de los ácidos nucleicos en la cantidad total de ARNm; d) extrapolación de los valores de expresión de uno o varios ácidos nucleicos seleccionados de SEC ID 22 a SEC ID 97 con respecto a la cantidad total de ARNm y d) determinación de la cantidad total de ARNm en la muestra.

Otro uso del procedimiento de acuerdo con la invención consiste en la normalización de una cantidad de ARNm eventualmente amplificada en varias muestras de sangre que comprende a) una comparación de los valores de expresión de uno o varios ácidos nucleicos seleccionados de SEC ID 22 a SEC ID 97 a través de distintas muestras; b) deducción de un valor para la normalización de valores de expresión de uno o varios ácidos nucleicos seleccionados de SEC ID 22 a SEC ID 97 a través de varias muestras y c) una normalización de la expresión de otros ácidos nucleicos que se aislaron de otras muestras, basándose en la etapa b).

La invención puede referirse además a un kit que contiene una selección de secuencias de acuerdo con SEC ID 22 a SEC ID 97 y/o fragmentos génicos de las mismas con al menos 1-100, en una realización preferente 1-5 y 1-10 nucleótidos para la determinación de perfiles de expresión génica *in vitro* en una muestra de paciente, para su uso como genes control.

La invención puede referirse además también a un kit que contiene una selección de sondas de hibridación de acuerdo con SEC ID N.º 1 a SEC ID N.º 7 y/o fragmentos génicos de las mismas con al menos 50 nucleótidos para la determinación de perfiles de expresión génica *in vitro* en una muestra de paciente, para su uso como genes control.

La invención puede referirse igualmente a un kit que contiene una selección de sondas de cebador de acuerdo con SEC ID N.º 8 a SEC ID N.º 21 y/o fragmentos génicos de las mismas con al menos 15 nucleótidos para la determinación de perfiles de expresión génica *in vitro* en una muestra de paciente, para su uso como genes control.

En su versión más amplia y más general, la presente invención se refiere a las siguientes formas de realización:

A) al menos un gen control para la normalización de datos de análisis de expresión génica de muestras de sangre de un paciente, seleccionándose el gen control de las siguientes secuencias de ARN : SEC ID 22 a SEC ID 97, en particular SEC ID 87, SEC ID 89, SEC ID 90, SEC ID 91, SEC ID 93, SEC ID 95 y SEC ID 96.

B) Al menos un cebador, derivado de los genes control de acuerdo con A) para la normalización de datos de análisis de expresión génica basados en la amplificación de ácido nucleico, de muestras de sangre de un paciente, seleccionándose el cebador de las siguientes secuencias de ADN: SEC ID 8 a SEC ID 21.

C) Al menos una sonda, derivada de los genes control de acuerdo con B) para la normalización de datos de análisis de expresión génica de muestras de sangre de un paciente, comprendiendo el conjunto de sondas las siguientes secuencias de ADN: Sec ID 1 a Sec ID 7 así como sus secuencias de ácido nucleico complementarias.

D) Un procedimiento para la normalización de datos de análisis de expresión génica con al menos un ácido nucleico control, seleccionado de los genes control de acuerdo con A) o un conjunto de cebadores de acuerdo con B) o un conjunto de sondas de acuerdo con C), en el que

- a) se realiza *in vitro* al menos un ensayo de análisis de expresión génica de muestras de sangre de un paciente;
- b) como base para la normalización de los datos de análisis de expresión génica de las muestras que van a someterse a prueba se somete a prueba conjuntamente al menos un ácido nucleico control en el mismo ensayo;
- c) se detectan señales de los análisis de expresión génica, que reproducen la magnitud de la expresión génica de una multiplicidad de genes así como del al menos un ácido nucleico control;
- d) los datos de señales obtenidos en la etapa c) se someten a una transformación matemática para al menos atenuar la variabilidad técnica de los datos de señales; y por consiguiente
- e) normalizar los datos de señales de las muestras que van a someterse a estudio.

E) Las formas de realización preferentes del procedimiento de acuerdo con D) son:

Un procedimiento según D), en el que la transformación matemática de los datos de señal se realiza por medio del arccsen o por medio de una aproximación logarítmica;

y/o

5

el ensayo de expresión génica se selecciona de:

- f) aislamiento de ácidos nucleicos de una muestra de sangre;
- g) eventualmente una amplificación conjunta de un conjunto de ácidos nucleicos control así como los ácidos nucleicos que van a someterse a ensayo; y
- h) hibridación de sondas;

10

y/o

15

los ácidos nucleicos comprenden ARNm o microARN;

y/o

20

los ácidos nucleicos se amplifican por medio de PCR, PCR en tiempo real, NASBA, TMA o SDA;

y/o

25

los valores de expresión de los ácidos nucleicos control y de prueba se determinan por medio de procedimientos de hibridación; y/o

se realiza la medición de los valores de expresión de los ácidos nucleicos control y/o de prueba en disolución o de ácidos nucleicos que están inmovilizados en un soporte;

30

y/o

el soporte es una micromatriz, partícula, perla, vidrio, metal o membrana;

y/o

35

los ácidos nucleicos control y/o de prueba están acoplados al soporte indirectamente a través de otros componentes de unión tales como anticuerpos, antígenos, oligonucleótidos, balizas moleculares o enzimas;

y/o

40

los valores de expresión de los ácidos nucleicos control y de prueba, determinados *in vitro* a partir de una muestra de paciente, se usan como parámetro de entrada para la fabricación de software para la descripción del pronóstico individual de un paciente, para fines de diagnóstico, para decisiones de terapia y/o sistemas de gestión de datos de pacientes.

45

F) Un uso al menos de un ácido nucleico control, seleccionado de los genes control de acuerdo con A) o un cebador de acuerdo con B) o una sonda de acuerdo con C), para la normalización de un procedimiento de análisis de expresión génica para el diagnóstico de enfermedades con reacción inmunitaria sistémica.

G) Las formas de realización preferentes del uso de acuerdo con F) son:

50

Un uso según F), en el que las enfermedades se seleccionan de: septicemia, septicemia grave, choque septicémico o fallo multiorgánico;

y/o

55

en un procedimiento para el diagnóstico *in vitro* de SIRS, septicemia, septicemia grave, choque septicémico o fallo multiorgánico en un individuo usando conjuntos de ácidos nucleicos control y ácidos nucleicos de prueba, cuya expresión es específica para SIRS o septicemia, que comprende las siguientes etapas:

60

- a) aislamiento simultáneo de los ácidos nucleicos control y de prueba de una muestra del individuo,
- b) eventualmente amplificación de los ácidos nucleicos control y de prueba,
- c) determinación de los valores de expresión de los ácidos nucleicos control y de prueba
- d) una normalización de la expresión génica de los ácidos nucleicos de prueba basándose en los valores de expresión de los ácidos nucleicos control

65

- e) determinación de si los valores de expresión normalizados del ácido nucleico de prueba han alcanzado un valor específico para SIRS, septicemia, septicemia grave, choque septicémico o fallo multiorgánico.

Básicamente para la transformación de datos/normalización en el contexto de la presente invención se aplica también lo siguiente:

- 5 1ª Variante: (se propone en experimentos de PCR o también en pequeñas matrices diagnósticas como normalización)

10 Las señales de los genes control se agregan y a continuación se calcula la relación de las señales de los genes de prueba con respecto a la señal agregada de los genes control. En el caso de señales logarítmicas está constituida la relación entonces por la diferencia.

2ª Variante: (por ejemplo Huber *et al.* [19] en enfoques de “genoma completo” o matrices grandes)

15 Las señales de los genes control se usan para estimar los parámetros de una transformación adecuada o la propia transformación.

A continuación se aplica esta transformación en los genes de prueba.

Otras ventajas y características de la presente invención resultan debido a la descripción de ejemplos de realización.

20 Ejemplo de realización 1

Identificación de genes control de sangre y de células sanguíneas

25 Medición de la expresión génica:

Se midió la expresión génica de 372 pacientes de unidad de cuidados intensivos (pacientes UCI). Todos los pacientes se trataron con medicina de cuidados intensivos. A este respecto se consideraron por paciente siete días en UCI como máximo. En caso de pacientes con más de siete días en UCI se seleccionaron siete días al azar. En total se introdujeron los datos de 1261 experimentos de micromatrices en los análisis.

30 Las características seleccionadas de los pacientes están representadas en las tablas 4 y 5. Se realizan indicaciones con respecto a la edad, sexo y categorías ACCP/SCCM. Como muestras de referencia sirvieron el ARN total de líneas celulares SIG-M5. Todas las muestras de pacientes se hibridaron conjuntamente con la muestra de referencia respectivamente en una micromatriz.

35 Tabla 4: Datos generales de los pacientes

Número de pacientes (micromatrices)	372 (1261)
Mortalidad	94 (25,3 %)
Sexo [M/H]	113/259
Edad en años	68 (15)
APACHE-II	16 (9)
SAPS-II	32 (15)
SOFA	8 (4)
Duración de estar tumbado en días	8 (22)

Están indicados respectivamente la mediana y entre paréntesis el intervalo intercuartil (IQR)

40 Tabla 5: Indicaciones condicionadas por operación para el registro IST (es posible seleccionar una o más opciones)

Indicación	Número de pacientes
Vasos coronarios	153
Válvulas	65
Gastrointestinal	34
Tórax	17
Politraumatismo	13
Vasos periféricos	8
Urogenital	8
Neurocirugía	6

Descripción experimental:

Extracción de sangre y aislamiento de ARN

45

La sangre completa de los pacientes se extrajo en la unidad de cuidados intensivos de los pacientes por medio del kit PAXGene de acuerdo con las especificaciones del fabricante (Qiagen). Tras la extracción de la sangre completa se aisló el ARN total de las muestras usando el kit PAXGene Blood RNA de acuerdo con las especificaciones del fabricante (Qiagen).

5

Cultivo de células

Para el cultivo de células (muestras control) se usaron 19 criocultivos celulares (SIGM5) (congelados en nitrógeno líquido). Las células se inocularon respectivamente con 2 ml de medio Iscove (Biochrom AG) complementado con suero de ternero fetal (FCS) al 20 %. Los cultivos celulares se incubaron a continuación durante 24 horas a 37 °C con un 5 % de CO₂ en placas de 12 pocillos. Después se dividió el contenido de 18 pocillos en 2 partes con respectivamente el mismo volumen, de modo que finalmente estaban a disposición 3 placas del mismo formato (en total 36 pocillos). El cultivo se continuó a continuación durante 24 horas en las mismas condiciones. A continuación de esto se combinaron los cultivos resultantes de 11 pocillos de cada placa y se centrifugaron (1000 x g, 5 min, temperatura ambiente). El sobrenadante se descartó y el sedimento de células se disolvió en 40 ml del medio mencionado anteriormente. Estos 40 ml de células disueltas se dividieron en dos matraces de 250 ml en partes iguales y tras incubación de 48 horas y adición de 5 ml del medio mencionado anteriormente se incubaron de nuevo. De los 2 ml restantes de las dos placas que quedan se añadieron 80 µl en pocillos vacíos de las mismas placas, que ya estaban preparadas previamente con 1 ml del medio mencionado anteriormente. Tras incubación de 48 horas se procesó únicamente una de las placas de 12 pocillos tal como sigue: de cada pocillo se tomaron 500 µl y se combinaron. Los 6 ml que resultan de esto se añadieron en un matraz de 250 ml, que contenía aproximadamente 10 ml de medio fresco. Esta mezcla se centrifugó con 1000 x g durante 5 minutos a temperatura ambiente y se disolvió en 10 ml del medio mencionado anteriormente. El recuento de células posterior dio el siguiente resultado: $1,5 \times 10^7$ células por ml, 10 ml de volumen total, número total de células: $1,5 \times 10^8$. Dado que el número de células aún no era suficiente se añadieron 2,5 ml de la suspensión celular mencionada anteriormente en 30 ml del medio mencionado anteriormente en un matraz de 250 ml (75 cm²) (en total 4 matraces). Tras un tiempo de incubación de 72 horas se añadieron respectivamente 20 ml de medio fresco en los matraces. Tras incubación siguiente de 24 horas se realizó el recuento de células tal como se describió anteriormente, que dio como resultado un número de células total de $3,8 \times 10^8$ células. Para conseguir el número de células deseado de 2×10^6 células se resuspendieron las células en 47,5 ml del medio mencionado anteriormente en 4 matraces. Tras un tiempo de incubación de 24 horas se centrifugaron las células y se lavaron dos veces con tampón fosfato sin Ca²⁺ y Mg²⁺ (Biochrom AG).

35

El aislamiento del ARN total se realizó por medio del kit NucleoSpin RNA L (Machery&Nagel) de manera correspondiente a las indicaciones del fabricante. El procedimiento descrito anteriormente se repitió hasta que se consiguió el número de células necesario. Esto era necesario para conseguir la cantidad necesaria de 6 mg de ARN total, lo que corresponde a una eficiencia de 600 µg de ARN por 10^8 células.

Transcripción inversa / marcación / hibridación

Tras la extracción de la sangre completa se aisló el ARN total de las muestras usando el kit PAXGene Blood RNA (PreAnalytiX) de acuerdo con las especificaciones del fabricante y se sometió a prueba su calidad. De cada muestra se tomaron alícuotas de 10 µg de ARN total y junto con 10 µg de ARN total de células SIGM5 como ARN de referencia se transcribieron en ADN complementario (ADNc) con la transcriptasa inversa Superscript II (Invitrogen) y a continuación se eliminó de la mezcla el ARN mediante hidrólisis alcalina. En la mezcla de reacción se substituyó una parte del dTTP por aminoalil-dUTP (AA-dUTP) para permitir más tarde el acoplamiento del colorante de fluorescencia al ADNc.

50

Tras la purificación de la mezcla de reacción se marcaron covalentemente el ADNc de las muestras y controles con los colorantes de fluorescencia Alexa 647 y Alexa 555 y se hibridaron en una micromatriz de la empresa SIRS-Lab. Sobre la micromatriz usada se encuentran 5308 polinucleótidos inmovilizados con una longitud de 55 - 70 pares de bases, que representan respectivamente un gen humano y puntos control para el control de calidad. Una micromatriz se subdivide en 28 submatrices con un patrón de 15x15 puntos.

55

La hibridación y el lavado o secado posterior se realizó en la unidad de hibridación HS400 (Tecan) según las indicaciones del fabricante durante 10,5 horas a 42 °C. La disolución de hibridación usada está compuesta de las respectivas sondas de ADNc marcadas, 3,5x SSC (1x SSC contienen cloruro de sodio 150 mM y citrato de sodio 15 mM), un 0,3 % de dodecilsulfato de sodio (V/V), un 25 % de formamida (V/V) y en cada caso 0,8 µg µl⁻¹ cot-1 de ADN, ARN-t de levadura y ARN poli-A. El lavado posterior de las micromatrices se realizó con el siguiente programa a temperatura ambiente: en cada caso lavar durante 90 segundos con tampón de lavado 1 (2x SSC, un 0,03 % de dodecilsulfato de sodio), con tampón de lavado 2 (1x SSC) y finalmente con tampón de lavado 3 (0,2x SSC). Después se secaron las micromatrices bajo una corriente de nitrógeno con una presión de 2,5 bar a 30 °C durante 150 segundos.

60

Tras la hibridación se leyeron las señales de hibridación de las micromatrices con un escáner GenePix 4000B (Axon) y se determinaron las relaciones de expresión de los genes expresados de manera diferenciada con el software GenePix Pro 4.0 (Axon).

5 Evaluación:

Para la evaluación se determinó la intensidad promedio de un punto como el valor de mediana de los correspondientes píxeles de punto.

10 Preselección de muestras de genes:

Para una primera preselección de las sondas de genes se realizó la corrección de errores sistemáticos según el planteamiento de Huber *et al.* [5]. A este respecto se estimaron los sesgos estadísticos aditivos y los multiplicativos dentro de una micromatriz del 75 % de las muestras de genes existentes.

15 A continuación se evaluaron las relaciones normalizadas y transformadas de las señales de las muestras de pacientes contra los controles generales. Es decir, para el j-ésimo de la k-ésima matriz, el cálculo dio como resultado el valor

$$20 \quad G_{j,k} = \arcsen(\text{Scy5}(j,k)) - \arcsen(\text{Scy3}(j,k))$$

en el que [Scy3(j,k), Scy5(j,k)] designa el correspondiente par de señales de fluorescencia. Para todas las sondas de genes se calculó a continuación la mediana de las desviaciones absolutas de la mediana (MAD), es decir MAD($G_{j,1}, \dots, G_{j,1261}$), y el 10 % de las sondas de genes se seleccionaron con la MAD más pequeña. Como segundo criterio para la preselección se consulta la intensidad de señal promedio $\arcsen(\text{Scy5}(j,k)) + \arcsen(\text{Scy3}(j,k))$. En los análisis posteriores se consideraron únicamente sondas de genes, cuya mediana de la intensidad de señal promedio se encontraba en el denominado intervalo de señal dinámico, preferentemente entre 6 y 8 (en la escala logarítmica).

30 Selección de los genes control:

Para las sondas de genes preseleccionadas se calcularon cantidades relativas, colocándose el valor de expresión más alto en 1. A continuación se calculó la medida de estabilidad génica M de Vandesompele *et al.* [6]. Por medio del procedimiento por etapas descrito igualmente en Vandesompele *et al.*, en el que en cada etapa se separa el gen con la estabilidad más baja, se dispusieron las sondas de genes según su estabilidad. Como valor umbral superior para la selección de las sondas de genes sirvió de base el valor (redondeado) 0,6 para el valor promedio de la medida de estabilidad M (Tabla 6).

La definición matemática para la medida de estabilidad génica M era de acuerdo con Vandesompele *et al.*

40 Para cada combinación de dos genes control internos j y k, se proporciona una matriz A_{jk} de m elementos, que está constituida por las relaciones de expresión transformadas con $\log_2 a_{ij}/a_{ik}$ (ecuación 1). La variación por parejas V_{jk} para los genes control j y k se define además como desviación estándar de los elementos A_{jk} (ecuación 2), siendo SD la desviación estándar. La medida de estabilidad génica M_j para el gen control j es entonces la media aritmética de todas las variaciones por parejas V_{jk} (ecuación 3):

45 (para todas las j,k se aplica $\in [1,n]$ y $j \neq k$):

$$A_{jk} = \left[\log_2 \left(\frac{a_{1j}}{a_{1k}} \right), \log_2 \left(\frac{a_{2j}}{a_{2k}} \right), \dots, \log_2 \left(\frac{a_{mj}}{a_{mk}} \right) \right] = \left[\log_2 \left(\frac{a_{ij}}{a_{ik}} \right) \right]_{i=1 \rightarrow m} \quad (1)$$

$$V_{jk} = SD(A_{jk}) \quad (2)$$

$$M_j = \frac{\sum_{k=1}^n V_{jk}}{n-1} \quad (3)$$

50 Se determinó una agrupación de 76 secuencias específicas con actividad génica no modificada que corresponden a las SEC ID N.º 22 a SEC ID N.º 97, que son parte constituyente del protocolo de secuencias adjunto.

55

Tabla 6: genes control (base de ARN) determinados y sus valores de estabilidad

Sec ID	Número de registro GenBank	MAD de las relaciones de señales	Mediana de las intensidades promedio	Estabilidad M
22	NM_024081	0,200	7,190	0,368
23	AA398364	0,179	6,730	0,385
24	N34546	0,171	6,265	0,401
25	AA659421	0,212	7,127	0,380
26	AA682479	0,218	6,209	0,373
27	AK024118	0,172	6,601	0,457
28	AA923316	0,197	6,891	0,374
29	BM309952	0,205	7,533	0,417
30	AI093653	0,156	7,120	0,355
31	AI131415	0,156	6,881	0,413
32	AI263527	0,173	6,614	0,379
33	AA282242	0,181	6,758	0,381
34	CR740270	0,191	6,360	0,346
35	BG191861	0,191	6,292	0,377
36	AI301257	0,244	6,039	0,401
37	AI310464	0,202	6,229	0,423
38	AW964023	0,204	6,776	0,380
39	AI351933	0,171	6,478	0,414
40	AA100540	0,196	7,180	0,365
41	AI362368	0,199	6,967	0,397
42	AI817134	0,167	6,592	0,362
43	AI381377	0,193	6,179	0,401
44	AI520967	0,188	6,534	0,386
45	AA253470	0,182	7,002	0,365
46	AI559304	0,195	7,408	0,369
47	AI565002	0,182	7,149	0,381
48	AI587389	0,197	7,006	0,355
49	AI609367	0,206	6,648	0,354
50	AI635278	0,200	6,629	0,427
51	AI702056	0,208	6,370	0,391
52	AI707917	0,177	6,392	0,414
53	AI733176	0,209	6,211	0,411
54	AI769053	0,210	7,570	0,383
55	AI798545	0,167	7,289	0,394
56	AI801425	0,174	6,780	0,406
57	AI801595	0,188	7,061	0,409
58	AI809873	0,200	7,207	0,413
59	AI862063	0,173	7,001	0,347
60	AI923251	0,197	7,085	0,359
61	AI925556	0,178	6,924	0,329
62	AI932551	0,177	7,191	0,415
63	AI932884	0,182	7,430	0,409
64	AI933797	0,204	6,834	0,423
65	AI933967	0,193	7,007	0,443
66	AI935874	0,203	7,166	0,388
67	H06263	0,169	7,140	0,337
68	H22921	0,241	6,445	0,408
69	H54423	0,175	7,046	0,385
70	N22551	0,205	6,830	0,387
71	N73510	0,181	7,084	0,388
72	R06107	0,164	7,067	0,352
73	R42511	0,212	6,110	0,371
74	R43088	0,215	6,067	0,398
75	NM_181705	0,208	6,821	0,383
76	R92455	0,203	6,629	0,410
77	R93174	0,211	7,164	0,358
78	T77995	0,201	7,251	0,423
79	T79815	0,197	7,270	0,417
80	T83946	0,196	7,388	0,363
81	T95909	0,177	7,109	0,414

82	T98779	0,186	6,964	0,416
83	AK127462	0,198	6,784	0,367
84	W80744	0,194	6,995	0,364
85	W86575	0,236	6,761	0,438
86	AJ297560	0,175	7,063	0,380
87	NM_001562	0,192	7,021	0,516
88	BU629240	0,214	6,696	0,401
89	NM_001228	0,235	6,286	0,423
90	NM_001993	0,192	6,874	0,451
91	NM_002209	0,201	7,676	0,425
92	NM_002392	0,197	6,969	0,431
93	NM_000587	0,199	6,848	0,334
94	NM_004379	0,222	7,135	0,415
95	BC002715	0,182	6,685	0,502
96	NM_003082	0,214	6,327	0,469
97	AA664688	0,192	6,610	0,396

Ejemplo de realización 2

- 5 Ensayo de estabilidad de los genes control por medio de ensayos de expresión génica de pacientes con y sin septicemia.

Se muestra en este ejemplo de realización que los genes control determinados en el primer ejemplo de realización son estables también en pacientes tratados con medicina de cuidados intensivos con y sin septicemia. Para ello se consideraron datos de micromatrices de 118 pacientes. En total se analizaron 394 días de paciente (micromatrices), considerándose como máximo siete días por paciente.

10

Tabla 7: Datos generales de los pacientes

Número de pacientes (micromatrices)	118 (394)
Mortalidad	31 (26,3 %)
Sexo [M/H]	41/77
Edad en años [mediana (IQR)]	68,5 (14,8)

- 15 Tabla 8: Distribución de los días de paciente según la categoría ACCP/SCCM así como otros parámetros diagnósticos

	Pacientes UCI*	SIRS	Septicemia	Septicemia grave	Choque septicémico
Número de días	33	158	24	90	89
Puntuación SOFA	7 (3)	7 (4)	6 (3,25)	8 (4)	10 (3)
Número de ODF	2 (2)	2 (1)	1,5 (1)	3 (2)	3 (2)
PCT [ng/ml]	1,6 (3,8)	1,8 (5,4)	1,2 (5,1)	2,5 (4,9)	6,4 (11,5)
CRP [mg/l]	144 (53,9)	112,5 (106,4)	141 (87,1)	133 (105,9)	170 (146)
WBC [no/l]	7750 (4075)	11100 (7100)	13350 (8800)	12900 (6675)	16100 (10600)

* pacientes tratados con medicina de cuidados intensivos que no han desarrollado SIRS o septicemia
Está indicado respectivamente la mediana y entre paréntesis el intervalo intercuartil (IQR)

- 20 Para demostrar la aplicabilidad de los genes control por medio de una comparación de pacientes con SIRS y septicemia se seleccionaron los siguientes genes de prueba (véase la tabla 9).

Tabla 9: Genes de prueba para la comparación de pacientes con SIRS y septicemia

Nombre	Número de registro GenBank	Bibliografía	Sec ID
CARD8	NM_014959	[7]	98
CCBP2	NM_001296	[8]	99
CCL26	NM_006072	[9]	100
FADD	NM_003824	[10]	101
IL6R	NM_181359	[11]	102
ITGB2	NM_000211	[12]	103
MAPK3	NM_002746	[13]	104
MYD88	NM_002468	[14]	105
TNF	NM_000594	[15]	106
TREM1	NM_018643	[16]	107

- 25 Estos genes de prueba se han descrito en la bibliografía científica en relación con septicemia.

Para los análisis estadísticos se seleccionaron 6 pacientes con SIRS grave (SIRS + disfunciones orgánicas) y 9 pacientes con septicemia grave (septicemia + disfunciones orgánicas) (tabla 10).

5 Tabla 10: Características seleccionadas de los pacientes con SIRS y septicemia

	SIRS grave	Septicemia grave
Número de pacientes	6	9
Mortalidad	0 (0 %)	5 (55,6 %)
Sexo [H/M]	4/2	7/2
Edad [años]	70,5 (7)	74(7)
Puntuación SOFA	8 (2,25)	10 (4)
Número de ODF	3,5 (1,75)	3 (1)
PCT [ng/ml]	3,1 (5,5)	28,2 (38,8)
CRP [mg/l]	71,2 (15,6)	206 (180)
WBC [no/l]	14250 (3800)	15800 (4600)

Está indicado respectivamente la mediana y entre paréntesis el intervalo intercuartil (IQR).

La normalización de los diez genes de prueba se realizó por medio de los siguientes cinco genes control seleccionados al azar. Para ello se usa el procedimiento de Vandesompele *et al.* [6] (tabla 11).

10

Tabla 11: Genes control seleccionados (conjunto 1)

Número de registro GenBank	Sec ID
AI263527	32
AW964023	38
AI933797	64
T98779	82
NM_004379	94

Una comparación por medio de la prueba de t de dos muestras al azar proporcionó el siguiente resultado (tabla 12)

15 Tabla 12: Actividad génica de los genes de prueba normalizados con el conjunto 1 de los genes control

Símbolo de gen	Sec ID	SIRS media	Septicemia media	Valor de p
CARD8	98	1,85	4,32	0,045
CCBP2	99	1,25	2,69	0,004
CCL26	100	1,52	2,69	0,041
FADD	101	1,26	3,45	0,028
IL6R	102	1,58	2,15	0,175
ITGB2	103	1,04	2,60	0,074
MAPK3	104	1,26	2,49	0,052
MYD88	105	1,11	2,34	0,025
TNF	106	1,41	2,47	0,055
TREM1	107	1,09	1,52	0,154

Para demostrar la reproducibilidad de los resultados se repitió la comparación estadística, seleccionándose al azar de nuevo cinco genes control (conjunto 2) (tabla 13)

20 Tabla 13: Genes control (conjunto 2)

Número de registro GenBank	Sec ID
AI609367	49
AI862063	59
H06263	67
R92455	76
BC002715	95

Tras la normalización por medio del procedimiento de Vandesompele *et al.* se obtienen los siguientes resultados para la prueba de t de dos muestras al azar (tabla 14):

25

Tabla 14: Actividad génica de los genes de prueba normalizados con el conjunto 2 de los genes control

Símbolo de gen	Sec ID	SIRS media	Septicemia media	Valor de p
CARD8	98	1,67	3,71	0,029
CCBP2	99	1,15	2,35	0,001
CCL26	100	1,37	2,34	0,033
FADD	101	1,15	2,98	0,015
IL6R	102	1,44	1,88	0,210
ITGB2	103	0,97	2,27	0,050
MAPK3	104	1,15	2,34	0,065
MYD88	105	1,03	2,05	0,028
TNF	106	1,28	2,20	0,057
TREM1	107	0,99	1,34	0,145

Los resultados muestran una reproducibilidad muy buena de los resultados. En las dos comparaciones, los marcadores idénticos son significativos hasta el nivel del 5 % o el 10 %.

Ejemplo de realización 3

Determinación de los valores de estabilidad de genes control seleccionados mediante sus cebadores específicos por medio de PCR en tiempo real

Aislamiento de ARN

A partir de sangre completa se aisló ARN con ayuda del kit PAXgene (PreAnalytiX) según las indicaciones del fabricante.

PCR con transcriptasa inversa cuantitativa (RT-PCR)

Mediante transcripción inversa se transcribieron con ayuda de un cebador de oligo-dT ARNm, independientemente de su secuencia, en ADNc. Las cadenas de ADNc que se producen a este respecto de manera complementaria al ARNm usado se usaron a continuación como moldes para distintas reacciones de PCR.

a) Para la mezcla de reacción se pipetearon conjuntamente los siguientes componentes:

- 1 µg de ARN concentrado
- 10 µl de H₂O
- 1 µl de dNTP (dGTP, dATP, dCTP, dTTP)
- 1 µl de oligo dT (0,5 µg/µl)

b) 5 min a 70 °C, a continuación 5 min hasta hielo

c) A continuación se añadió la siguiente mezcla:

- 4 µl de tampón RT
- 2 µl de DTT 0,1 M
- 1 µl de ARNasa out (inhibidor de ARNasa)
- 1 µl de transcriptasa inversa SuperScript

d) Incubar durante 1 h a 42 °C

e) Incubar durante 15 min a 70 °C

Reacción en cadena de la polimerasa

Con ayuda de la PCR se amplificó la sección de ADN seleccionada y se cuantificó a continuación y con ello se determinó la intensidad de la expresión génica de los genes control:

Para la PCR se usó el sistema de AccuPrime Taq ADN polimerasa de Invitrogen.

Para una mezcla de 25 µl se pipetea conjuntamente los siguientes componentes en un tubo de 200 µl:

- 2,5 µl de 10X tampón para PCR AccuPrime
- 20 µl de ARNasa libre de H₂O
- 1 µl de molde de ADN diluido 1:10 (aproximadamente 0,82 ng/µl)
- 1 µl de mezcla de cebadores (en cada caso 0,5 µl de cebadores directos/inversos que corresponden a la tabla 2)

0,5 µl de AccuPrime Taq ADN polimerasa

Se realiza el siguiente programa en el termociclador de PCR en tiempo real (corbett research RG 3000):

5 94 °C 2 min
 94 °C 30 s
 58 °C 30 s } 30 ciclos
 68 °C 1 min
 68 °C 2 min

10 En primer lugar se desnaturalizó completamente a 94 °C el molde de ADN y se activó la enzima. A continuación siguieron 30 ciclos de amplificación que están constituidos por desnaturalización a 94 °C, apareamiento a 58 °C y elongación a 68 °C. A continuación de la PCR se aplicaron las muestras en un gel de agarosa al 1,5 % para comprobar a través del tamaño de los fragmentos la autenticidad de los productos.

15 Tabla 15: Valores de estabilidad de genes control seleccionados (base de ARN) determinados mediante cebadores específicos y PCR en tiempo real

Sec ID	Número de registro GenBank	Estabilidad M
87	NM_001562	1,1028295
89	NM_001228	1,0377301
90	NM_001993	1,9214240
91	NM_002209	1,1226082
93	NM_000587	1,1679851
95	BC002715	1,1285312
96	NM_003082	0,9456845

20 Bibliografía

[1] Warrington JA, Nair A, Mahadevappa M, *et al.*, Comparison of human adult and fetal expression and identification of 535 housekeeping/maintenance genes., *Physiol Genomics*. 27 de abril de 2000;2(3):143-7

25 [2] Documento US 10/551.874, Method for recognising acute generalized inflammatory conditions (SIRS), Sepsis, Sepsis-like conditions and systemic infections

[3] O'Dwyer MJ, Mankan AK, Stordeur P, The occurrence of severe sepsis and septic shock are related to distinct patterns of cytokine gene expression. *Shock*. Diciembre 2006;26(6):544-50.

30 [4] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, *et al.* (1992) The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (1992) Definitions for Sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in Sepsis. *Chest* 101:1656-1662; y *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.

35 [5] Huber W, Heydebreck A, Suetmann H, *et al.* (2003) Parameter estimation for the calibration and variance stabilization of microarray data. *Stat. Appl. in Gen. and Mol. Biol.*. volumen. 2, número 1, artículo 3

[6] Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, *et al.*, Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biology* 2002, 3(7):research0034.1-0034.11

40 [7] Razmara M, Srinivasula SM, Wang L, *et al.*, CARD-8 protein, a new CARD family member that regulates caspase-1 activation and apoptosis. *J Biol Chem*. 19 de abril de 2002;277(16):13952-8. Epub 30 de enero de 2002.

[8] Coelho AL, Hogaboam CM, Kunkel SL. Chemokines provide the sustained inflammatory bridge between innate and acquired immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. Diciembre de 2005;16(6):553-60. Epub 20 de enero de 2005.

45 [9] Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Intraperitoneal cytokine productions and their relationship to peritoneal sepsis and systemic inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. Mayo de 2005;48(5):1005-15.

50 [10] Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzler M, Moldawer LL. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. *FASEB J*. Abril de 2001;15(6):879-92.

55 [11] Andrejko K.M., Chen J., and Deutschman C.S. Intrahepatic STAT-3 activation and acute phase gene expression predict outcome after CLP sepsis in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 275: G1423-G1429, 1998.

- [12] Piguet P.F., Vesin C., Rochat A. $\beta 2$ Integrin modulates platelet caspase activation and life span in mice. European Journal of Cell Biology, volumen 80, número 2, Febrero de 2001, págs. 171-177(7).
- 5 [13] Riedemann NC, Guo RF, Hollmann TJ, *et al.*, Regulatory role of C5a in LPS-induced IL-6 production by neutrophils during sepsis. FASEB J. Febrero de 2004;18(2):370-2. Epub 19 de diciembre de 2003.
- [14] Weighardt H, Kaiser-Moore S, Vabulas RM, *et al.*, Cutting edge: myeloid differentiation factor 88 deficiency improves resistance against sepsis caused by polymicrobial infection. J Immunol. 15 de septiembre de 2002;169(6):2823-7.
- 10 [15] Hedberg CL, Adcock K, Martin J, *et al.*, Tumor necrosis factor alpha -- 308 polymorphism associated with increased sepsis mortality in ventilated very low birth weight infants. Pediatr Infect Dis J. Mayo de 2004;23(5):424-8.
- 15 [16] Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, *et al.*, A soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 modulates the inflammatory response in murine sepsis. J Exp Med. 6 de diciembre de 2004;200(11):1419-26.
- [17] Brazma A, Hingamp P, Quackenbush J *et al.*, Minimum information about a microarray experiment (MIAME)-toward standards for microarray data, Nature Genetics 29, 365 - 371 (2001)
- 20 [18] Rocke DM, Durbin B, A model for measurement error for gene expression arrays., J Comput Biol. 2001;8(6):557-69
- [19] Huber W, Heydebreck A, Sueltmann H, Variance stabilization applied to microarray data calibration and to the quantification of differential expression., Bioinformatics. 2002;18 supl. 1:págs. 96-104.
- 25

Protocolo de secuencias

	<110> SIRS-lab GmbH		
5	<120> Genes control para la normalización de datos de análisis de expresión génica		
	<130> SL0630		
	<140>		
10	<141>		
	<160> 107		
	<170> Patent Prepare 0.5.2		
15	<210> 1		
	<211> 67		
	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 1		
	gagtttagagg ccagcctggc gaaaccccat ctctactaaa aatacaaaat ccaggcgtgg	60	
	tggcaca	67	
	<210> 2		
25	<211> 69		
	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 2		
	ttataggtgt gagctactgt acccagcctt aacctgtttc acagttgatt atacttcatg	60	
30	ctgttttcc	69	
	<210> 3		
	<211> 69		
	<212> ADN		
35	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 3		
	ccacactacc acattaaaaa aattagaaag tagccacgta tgggtggctca tgtctataat	60	
	cccagcact	69	
40	<210> 4		
	<211> 64		
	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
45	<400> 4		
	cccaaagtgt gggattacag acatgaacca ccacgcctgg ctggaatact tactcttgtc	60	
	ggga	64	
	<210> 5		
	<211> 65		
50	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 5		
	acgtagatag aggtggagac aggaaaaaga ctaagccaga cgtggtggct cacacctgta	60	
55	atccc	65	
	<210> 6		

ES 2 524 643 T3

	<211> 70		
	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 6		
	gttcaaaacg aagactagct attaaaattt catgccgggc gcagtggctc acgcctgtaa	60	
	tcccagccct	70	
	<210> 7		
	<211> 70		
10	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 7		
	cttggcctcc caaagtgcta gtattatggg cgtgaaccac catgcccagc cgaaaagctt	60	
	ttgaggggct	70	
15	<210> 8		
	<211> 19		
	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
20	<400> 8		
	tgacagagcc agtgggaag	19	
	<210> 9		
25	<211> 19		
	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 9		
30	agggtgtgagc tactgtacc	19	
	<210> 10		
	<211> 20		
	<212> ADN		
35	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 10		
	gctaaattcc acactaccac	20	
40	<210> 11		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
45	<400> 11		
	ccacgctcgt ctccaactcc	20	
	<210> 12		
	<211> 20		
50	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 12		
	cactgtgcct gagctctgac	20	
55	<210> 13		
	<211> 20		
	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
60	<400> 13		

	gatgaattgg gggatagatc	20
	<210> 14	
	<211> 19	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 14	
10	gagatgggggt ttcaccatc	19
	<210> 15	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 15	
	caattctcct acctcaacc	19
	<210> 16	
20	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 16	
25	ggattacagg catgcaacc	19
	<210> 17	
	<211> 20	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 17	
	ttgagtgcag cggtgtgaac	20
35	<210> 18	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 18	
	ccacagcata atgaattctg c	21
	<210> 19	
	<211> 20	
45	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 19	
	tgttggccag gctggtttcg	20
50	<210> 20	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
55	<400> 20	
	cctgacctct ggtgatctg	19
	<210> 21	
60	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 21	

ttagaaaagt cctagaaatg c

21

<210> 22

<211> 2015

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

5

<400> 22

cccggaccga ggcaggacct caccgccgcg gtgttccccg ggcgcccctc tgcgaacccc	60
agggcccttcc caggttttgcg cgcgggggcc atccagacct tgcggagagc gaggcccgga	120
gcgtcgccga ggtttgaggg cgccggagac cgagggcctg gcggccgaag gaaccgcccc	180
aagaagagcc tctggcccgg gggctgctgg aacatgtgcg gggggacaca gtttgtttga	240
cagttgccag actatgttta cgcttctggt tctactcagc caactgcca cagttacctt	300
ggggtttcct cattgcgcaa gaggtccaaa ggcttctaag catgcgggag aagaagtgtt	360
tacatcaaaa gaagaagcaa actttttcat acatagacgc cttctgtata atagatttga	420
tctggagctc ttcactcccg gcaacctaga aagagagtgc aatgaagaac tttgcaatta	480
tgaggaagcc agagagattt ttgtggatga agataaacg attgcatttt ggcaggaata	540
ttcagctaaa ggaccaacca caaaatcaga tggcaacaga gagaaaatag atgttatggg	600
ccttctgact ggattaattg ctgctggagt atttttggtt atttttggat tacttggcta	660
ctatctttgt atcactaagt gtaataggct acaacatcca tgctcttcag ccgtctatga	720
aagggggagg cacactccct ccatcathtt cagaagacct gaggaggctg cttgtctcc	780
attgccgcct tctgtggagg atgcaggatt accttcttat gaacaggcag tggcgctgac	840
cagaaaacac agtgtttcac caccaccacc atatcctggg cacacaaaag gatttagggg	900
atttaaaaaa tctatgtctc tcccatctca ctgactacct tgtcattttg gtataagaaa	960
tttgtgttat ttgataggcc gggcatggtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga	1020
ggccaggagt tcgagaccag cctggccaac atggtgaaac ccggtctcta ctaaaaattc	1080
aaaaattacc taggcgtcat ggggcatgcc tgtagtccca cctacttggg aggctgaagc	1140
aggagaattg ctcgaacctg ggaggcagag gttgcagtaa gctgagatca cgccactgca	1200
ttccagcctg ggcgacagag caagactcca tctcaaaaat aaaataaaaa aagaaagaaa	1260
gaaaagaaga agaaaagaga agaaggagaa ggagatgaag gaggaggagg aggagaagga	1320
gaagaagaag aagaagaaga ccacaaaaga catgactatc caacttttta tgacaaactg	1380
caaggaataa aggaagaata agtccatgta ctgtaccaca gaagttctgt ctgcatcttg	1440

ES 2 524 643 T3

gacctgaact tgatcattat cagcttgata agagactttt tgactctata tccttgcagt 1500
taagaagaaa gcactttttt gtaatgtttg ttttaatggg tcaaaaaaaaa tctttcttat 1560
aaagagcata ggtagaatta gtgaactcct tggatccttt gtacagataa aggttataga 1620
tttcttgtgt tgaatattaa aaaagcaagg atgtctaacc attaagatta tccaaagtca 1680
ggctgggagc agtggctcac gcctgtaatc ccagcacttt gggagggata ggtgggagga 1740
tcacctgagg tcaggagttt gagaccagcc tggccaacat ggcaaaaccc cgtctctaca 1800
aaaatacaaa agaaattagc cagacatgat ggcgggtgcc tctaatacca gctactgggg 1860
aggctgaggt gggagaatcg cttgaactcg ggaggtggag gttgtagtga ggcgagattg 1920
tgccattgca ctccaacctg ggcgacagag tgagactcca tctcaaaaaa aaaaaaaaaa 1980
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 2015

<210> 23
<211> 356
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

<400> 23
gttttggttg ttttggtttt ttttttaata ttttttaaga gctgtaaaga aggagaagag 60
gaatgagaaa atgagaaaga attattatta ttattggtgg tagtagtgat agagactgta 120
tgtggcctat aaaggctaac atattcactg tctgaccctt tagagaaagt ttgtcaaccc 180
ctggcctaga acatgggtgg cttcttacta gggctcagta agtgtctgaa tgaaggaagg 240
aacagtttaa aactcagctt tgccgggagc agtggctcac gcctgcaatc ccagcacctt 300
gggaggccga ggcgggagga tcatgaggtc aggagttcga gaccagcccg gccaac 356

<210> 24
<211> 451
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

<400> 24
aatggagacg agttcttact atgttgccca ggcaagtctc aaactcctgg gttcaagcga 60
ctctcccacc tactctccc aaagtgttgg gattacaggc gtgaggcact gcacctggcc 120
taatccacaa actgtctaga agcaaacac caaacatata gagaattttt ctgagtgtaa 180
aaataaatct ctttgtggca tgattctatt acagatcact ggtatgcctg attaaagtgg 240
actacaataa agattacata caccagactt taaataattg caatccactg aaataacagc 300
atttactaat ctgagcgaat gctcaattta ttgagcattt acacctgacc aaatgtctta 360
attcaacctt ttactcaatc ctgaatcatc tgtataaatt ggaaataaca gttgtcatac 420
aaactttaag taattccttc actgggtacc n 451

<210> 25
<211> 397
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

<400> 25

ES 2 524 643 T3

```

tttttttttt tttttgagac gtagtcctttc tctgtcacct aggttgaagt gcagtgggtgc      60
aatcttggct cactgcaacc tccacctccc aggttgaagc gattctcctg cctcagcctc      120
ctgagtagct gggattacag gcatgcacca tcacacctga ctttgtatit ttagtagaga      180
cgggggtttcg ccatgttgcc aggctgggtct caaactcctg agctcagcca atctgcccgc      240
cttggcctcc caaaatgctg ggattacagg cgtgacacta gtgcctggcc tggctcttca      300
gtaccatata caagcctgca ataaatctgt ttagacataa tgtcatagaa gtgagtgtat      360
ctgtgggaca aatccctaga attgctgggt caaaggg      397

```

<210> 26
 <211> 457
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

```

<400> 26
tgaccaggat ctcaactcagt cactcaggct agagtgcagt ggcatgatca tggctcacca      60
cagacttgac ctcccagact cagggtgattc tcccacctca gcctcccgag tagctacgac      120
tacaggcgtg cgccaccacg cctggactaa tttttccata gaaacggggg tttaccatgt      180
tgccccaggc tgggtctcgaa ctcttgtgct taagagatcc tcctgcctca cactcccaaa      240
gtgctgggat tacagggtgtg agccacgggtg cctggcctat actatctctt tcaactctct      300
caataactta caaatgaaga aactagggct tacagagggt aagggttaag taggggcaca      360
tggtaggaaa tcagaattct aacctacatc tatgcaaccc cgacatctgt gctccttcca      420
ttccattaaa aacatgtagg ctgcaaaaaa ccacagg      457

```

<210> 27
 <211> 2811
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

```

<400> 27
acaaggcagg atgtgtgctg gggaggaaga ttgacagtga ctgagcctgg acgggggaga      60
ccagggtatga ggtctgaagc acctggaaca gaaaggacag gacagatgtg ggcacactgc      120
acgtgtagaa tcaaaggact gacagcaggc cgaatgtgag gaatgaggga gggaaagaat      180
caggactcaa gtgccatcct ggctgcctca aaaaatgata ctgtcttcca gagggaaagg      240
aaagataaca atagtacttg ctttgtggcg tacatgtgat gaatttcatt ttggacattc      300
cagtaggata tccaagtgga aatgcccagt aagccttaga cataaggatc tggatctcaa      360
gagaaaaatt gaggttgaac cataatatgt ctttcccctc gaatcatgta ggtttctctt      420
ttgccttctt tcattggcct aagtggctct aaatgctact gctgatgctg tcttagtttg      480
cgactgttgt ttgcacccca ctttttccca aaggtaatct gtagacttgc atggattggg      540
ttaagggtgt taacctgcag ctttctgtgt caaagcttgg cttcccacta ccagtttgcc      600
aacttaatga gtacttcaac ttgagtcaaa ttagtattgt tccaaatatc ctaatagtat      660
cctctatgtg tgactctagg tcttcaaaa tcaagggtgtc ctttctcatt gagacttctt      720

```

ES 2 524 643 T3

tattaataaaa	atatttcttc	tattaaattc	aacctggcac	caagcatagt	aggtaatagg	780
cacacacaat	gactgtttat	tgaatgaatg	aataaaatga	ttatgttagg	gcattctgag	840
caattcatcc	taagcagcta	attttctcct	acttctttta	ttatagtgtg	tgtttgtgtg	900
tgtgtgtgtg	tgtgtctgaa	atgtcccatc	ctacaggttc	attaatattt	aatagaaatg	960
aaagaagaaa	aatacctatt	aagtgttttg	atttcatcct	tttcattgaa	ttgaaaaagt	1020
atatcattta	ttcctgaaga	gaaatctaga	ttttgctcta	tattaaacat	ttgacattta	1080
ttggtcctta	atgctaatat	agataccagc	ctgctgggtg	tcacattcta	tctgtttata	1140
cgaaggttgt	agacacacag	cgtatgtaca	tatgcctagt	tgctctcatt	ccttttgttt	1200
cacatctcaa	gcctaacca	gactgaaaag	gttttgaagg	ctgagattat	tcacacccc	1260
atcattatag	aaagcagggc	tggcccaagg	ttctcacagt	gggagcaagg	tggattttaa	1320
ctctgatcag	tgttgtagct	caaatataaa	aagaactgca	gcacaaaagt	cacaaggata	1380
aatgatcccc	tcgttcttct	cccataaaaa	taagcagcca	attgaagggtg	gaagtcagta	1440
cagtgcggca	ttcccagagg	cgacagaacc	taagattcca	tttctaaaga	cactgctcaa	1500
caagaagacc	acctgggatg	tcttacataa	aaccattggc	ctggcagctt	ttggctgagt	1560
tctctattct	ggttcaagcc	agcatcacag	cctatctgtg	gttttaacaa	ctgatggaat	1620
ttgtattttg	agaaccctca	tccgttagca	tgaagcaaac	tcaaagcatt	gttgctcatc	1680
agttgtcatc	tgtttgagaa	agattttgat	ttgtttactt	gtagtgaagc	ttgaccatac	1740
ttctccaggg	gctttttaaa	aagatgaatg	tgtcagcttg	tagatttgtc	cccataaatg	1800
aaaccacaag	caaattctct	tctctcttcc	agcctccctt	cctccctctt	gtttcttcag	1860
tggccatctg	tgcatatgt	tcccattgcc	aggccctctt	caagcagctt	atctatgagt	1920
gaattcagaa	acttcaaatt	ataaaggaca	cccagataat	tggcctgttc	tccaaagtat	1980
ctgtcccctg	tgctgtgcc	agattccttc	ttaatgaata	catccagtga	cagtgggatt	2040
cttgagcttg	tccgtatctg	tgagaaaatg	agctctcctg	ctttgtaaca	gcttggtgct	2100
cagggaaaaa	aatgacagcc	attgcacaag	tttcctttga	atgtagtttt	ctttcccata	2160
aatgatactt	tgagaataca	gttaaggggt	tattagtttt	ctatttcatg	cctggcctgt	2220
gtgtgagaat	aacacaagct	gtcactgcaa	atcagtagct	aaaaatgctt	tgtctgtgta	2280
atgtgaacat	ttaatatttg	gctcaattaa	aaattaaccg	atgaaagtac	atgtcattgg	2340
aatttgaaaa	taccttttgt	acggaatact	taaagggcat	cacccatgac	taaaccagtg	2400
cttttaaaat	atggagaata	tggggaaaatt	taatatgagt	tgggatactt	gactcttttt	2460
taaaacctct	ctacctgttt	ggcacaacag	ggtattgata	aagagtgggc	tcattgttat	2520
ggcaaaggat	tcacttgcat	ctctgtgttt	ttaagtgggt	aattgttttt	ttgcactcag	2580
tcacatgatt	aaagcagaca	gaacaagaga	tcagttattc	atttatacca	tacttttaaa	2640
aaaatattga	gccaggccct	ggggaaagtgg	gaagtgaag	ccagagcggc	gtggctgata	2700
gtctagggca	gtgctatcca	atcttttggc	ttccctgggc	cacattggaa	gaagaagaat	2760
tgtcttgggc	cacacgtaaa	atacgctaac	acgaatgata	gctgatgagc	t	2811

ES 2 524 643 T3

	<210> 28	
	<211> 394	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
5	<400> 28	
	ttttttggag acggagtcgt ccccgtcacc caagctggaa cgcattggtgt ggatctcggc	60
	tcactgcaaa ctctgcctcc caggtttaag tgattctcct gccccagcct cccaagtagc	120
	tgggattaca gaagcgcgcc actacacca gctaattttt gtatttttag tagagacagg	180
	gtttcagtat gttggtcagg ctggtctcga actcttgacc tagtgatcca cccgcctcgg	240
	cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtgc gactgcgtcc ggcctgattc acatatattt	300
	taagagacta aacataggaa agctaggaga tcttgtgtgg tggcagggtt cttctgccac	360
	tcaggggtag gacactgggg cagggggagt ggcc	394
10	<210> 29	
	<211> 497	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 29	
	gcacgagaag agtctcattc caggaaccct ttgtagttag ttggctggca tgtttacttg	60
	ctgctgtagc cagccaagat gagtgcacct aggccctcaa aaaggatttt tttttacctc	120
	aatctagcct gaccctcata tctgtggttg cctctgagac gaacatccat gctagtataa	180
	aaatagttag gaatgccctt ggcagaactg aagctcttat taaatggtgg acagagctct	240
	tgccagcttt gatccagccc ctcatgtctg gagttatggg gcaggggttg ggggcagtgc	300
	tacactgtaa agaatttcca ggctgggccc ggtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt	360
	gggaggccga ggaggcgga tcacaaggtc aagagattga gatcatcctg gccaacatgg	420
	tgaactccg tctctactaa aaatacaaaa attagctggg catggtggca cgtgcctgta	480
15	gtcccagcta cttggga	497
20	<210> 30	
	<211> 206	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 30	
	tgagacagtg tcttactcag ttgggactac aagtgtgtgc caccatgccc ggctatctta	60
	tctacctatc gacctgagac agggctctccc cttctgttgc ctgggctgga gtgcaccggt	120
	gtgatctcgg ctccctatag cctccacctc ttgggcccga gtgatcctcc aacctcagtc	180
	tcacgagtag ctgggattac agctgc	206
25	<210> 31	
	<211> 376	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 31	

ES 2 524 643 T3

	tttttttttt taagtgtcag tgttcataaa ggcccttttt ctttttcaag gatgggtata	60
	aagtgttact cggccgaacg cgggtggctca cacctgtaat tccaacactt tgggattaca	120
	ggcgtgagcg accgcgcccc gccgaacttc tgcctcttaa atccaggggt ctccctgtca	180
	gtacagtgag gtggtaacta gcaaaagcta tgagatatga ctgcctgggt acatatccca	240
	gctctttcac ttatctttgt ggctttacgc aaattactta acctctttat gattgtttct	300
	tcatttgtaa aaggaagata ataacagtgc ctatatatag ggtttttatg aagaataaat	360
	gagatagtat atataa	376
	<210> 32	
	<211> 337	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 32	
	tttttttttt ttttattttt agacaaagtc ttgctctatt gcccaggctg tagtgcagtg	60
	gcacaatcat agctcactat aaccctcgac ctcccgggct caagcaatcc tcccacctca	120
	gcctcccgaa tagctgggac tacaggcatg caccaccaag cctggctaatt ttgctatttt	180
	tgtttttcat agagacagag tctggccatg ttgcttaggc aggtttcgaa ttccttgcc	240
	cagcctctca aggaatttgc attgttttta atgaaaaaac acacatatgg tgaacagtaa	300
	aagtgggaga attgaacagc cctaaaatca agtagtc	337
10	<210> 33	
	<211> 381	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 33	
	aagatggagt cttactctgt cgcccagact ggagtgggtgc gatctcggct cactgcaacc	60
	tccaactcct gggttcaagc aattctcctg cctcagcttt ccaagtagct gggactacag	120
	gtgtgcgccg ccacaccag ctaatttttg tatttttttag tagagacagg gcttcactat	180
	atgttggcaa gactgggtctc gaaccctga cctcaggtaa tctgcctgcc ttggcttccc	240
	taagtgtctg gattacagtt gtgagccacc acgccagcc agcactacct tttctattgt	300
	gcacctaata ggtctgtagt atagacatat ttatagggga aagaaaggaa tagatgtggg	360
	caaaaagaag ctaaaaaaca t	381
	<210> 34	
20	<211> 494	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 34	
	ttatttggct aaattattga tcctacttca gagggaaagt gtaccaggca gttttggtgg	60
25	gtggtgctga agtctgggga gtgagtttag tcttcagact attcttggcg acatcaccag	120

ES 2 524 643 T3

	tgttgcaagc accaccattc ccagttaggc actttttgtc cctggtaaga cttgaccttt	180
	atctggaaca ctccctttgt ccctagagtg gggacctaag gctcagcaaa agggcagaat	240
	caggaaagcc tttatggtgt ggctaaagga gtggccagag ccttgggact cctttgctgc	300
	cttctccctg gttccagttg tcttttagatt ttcacggctc ttactgctgt tacttaacag	360
	tattttccag ccaggcatgg tggttcacgc ctctgggtccc tgcactttgg gaggccgagg	420
	caggcggatc acctgggatt gggagtccgg gaccagcctg tccaacatgg cgaacctcgt	480
	ctcttctgag agta	494
	<210> 35	
	<211> 521	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 35	
	tttttttttt tttttacttg ataatagatt aagatttatt tattcagtaa gcgataacaa	60
	ttttgaattt ttatgcctaa tgggtattaac ttaaaataat aatacaagca atattgagaa	120
	atctataaga aataacagac aaatctataa tcatagaagg aaatttcagc cactgctaga	180
	taaggtagac acaaaagtca gtaagggttg aaaagggtgag cagaatgatt aaaaatttaa	240
	caagttggca gggcacagtg gctcatgcat gtaatcccag cacttttagga ggccgaggca	300
	ggctgatcac gaggtcagga gttcaagacc agcctggcca acatggtaaa accccatctc	360
	tactaaaaat acaaaaatta tccgggtgta gtgggtgcatg cctgtaatcc cagctactcg	420
	ggaggctgag gcaggagaat tgcttgaatc caggagggag agattgtggt gagccaagat	480
	tgccctactg cactccagcc tggggaacag agaaaggccc t	521
10	<210> 36	
	<211> 351	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 36	
	tttgggtctct ctttttatat ttattaactt ttgtagtaaa taagtataat ttataaatt	60
	gtctgaacag aatgggcatg gtgggtcatg cctgtaatgc caacacatcc agccttgat	120
	gtgttcttga ccggcatata ttgttagtgt gcatgtatgt taactgatat aaatgataag	180
	ttccctattg ctatgtgaac atataatcca ttactttgaa tctactacaca ttttcacatt	240
	ttacttacct tccccataca gacttccaat tcctgcccc aacaattaat attgtgacca	300
	gcatccatac tgtgcctctt gcggtcctct gtgagagctt cctgagagac g	351
	<210> 37	
20	<211> 451	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 37	
	tttttgagac acagtcttgc tctgtcacc gggctggaat acagtggtag aatcttggcc	60
25	tccacctccc aagttcaagc aattctcctg cctcagcctc ccaagtagct aggattacag	120

ES 2 524 643 T3

gcacccacca ccacgcccgg ttaacttttg gttttaagac ggtgtcttgc tctgttgccc 180
aggctagggg gcaatggtgc catcttggtc caccgcaacc tccacctcat gggttcaagc 240
aattctcctg cctcagcctc ccgagtagct gggattacaa ggcgacccca ccacacccgg 300
ctaatttttg tatttttagt agagacggag tttcaccatg ttggccaggc tgggtctggaa 360
ctcctgacct caagtgatcc gcccgcctcg gcctcccaag gtgctaggat tacaggcgtg 420
agccaccgct cccagccgca ccgttttttt c 451

<210> 38
<211> 674
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 38
ttatttggtg ttaaacaggt ttaatgacgg tcatggcaac tttttggcac aatgaaaaat 60
atcgcccatg atcaacgtgt tctgttctgg ggaagggggc aaaggcaggg tgaatcactt 120
tcttaaaaag tatagctcaa gttgggagtg cagagggaat ggggagaaaa cccttccgct 180
gcctgtgtcg aagtgcagga gccccaccc ccatactcac ctgagtccag cccctctggg 240
gaaagaaggg gtgcatgaac tccccctagt ccacaggcgc ctccctgtgg cccaaggccc 300
tcttcacact ccatcttgta gccccagcag gagctatatt cggaaaagtg ctgggattac 360
aggcgtgagc cactgtgccc agctgagatc tgatggtttt aaaaagagga gctcccctgc 420
atgagatctc actttttgcc tgctaccatt tatgtaagat gtgacttgct ctttcttgcc 480
ttccatcatg actgtgaagc ttccccacc atatggaatt gtaagttcaa ttaaacttct 540
tttctttgga anttcnaaag ccctcccttt acacttgcaa aggggcccaa aatacttcct 600
tgaggggggg gccccgtacc ccaattcgcc ctttgggtgga gtcgttttaa caattccctg 660
gcccgccgtt ttaa 674

10

<210> 39
<211> 330
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 39
tttttttaga aagaagtggg gtctcacatg ctgtccaggc tagtctcaaa ctctgggct 60
caagccatcc tctcacctcg gcctcccaaa gtgctgggat tcaggcatga gccaccactc 120
ccggccctca attaataact tgacttaaga taatctagtt catattaact taatttcata 180
gcatacaaaa actatgcttc atttcttcct tccattattc tatcatgaat atggcacctt 240
tttgtgttat aagcccattg acacagttta taattattgc ttatgcaggg ggggtgtctt 300
taaatcagag ataagagaat aaaatatcta 330

20

<210> 40
<211> 446
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

<400> 40

ES 2 524 643 T3

	ccagtttgta tttattttatt tattttattta tttagagaca gagtctcgct ctgtcgccta	60
	ggggggtgca gtggcgcaat ctcagctcac tgcaacctcc acctcccggg ttcaagcgat	120
	tctcctgcct cagcctcctg agtagctggg attacaggcg tgtgccacca tgcccagcta	180
	attttttgta ttttttagtag agacagggtt tcaccgtgtt agccagggtg gtcttgatct	240
	cctgacctca tgatccgtcc gcctcagcct cccagagtgc tgggattaca ggcattgagcc	300
	actgcgctg gcccaattta ttttttttg tagtttcatt ctcctcacat ccaaacagct	360
	acagctttcc ctccttttgt ggggtcccca aaccaagtct cttttcagga gagcagacat	420
	gtgcctccac acagttctga agttcn	446
	<210> 41	
	<211> 406	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 41	
	ttttttctga gacggagtct tgctctgtcc cccaggccgg agtgcagtgg cgccatctca	60
	tctcactgca agctccgcct cccgggttca cgcccttctc ctgcctcagc ctcccagatt	120
	gctgggacta caggcgcccc ccaccacgcc cggctaattt ttgtattttt agtagagaag	180
	gggtttcacc gtgttagcca taatggtctc gatctcctga cctcatgac caccgtctc	240
	agcctcccaa agtgctagga ttacaggcgt gagccagcgc gcccggccta ccctccctat	300
	tttcaaaaac attgtggcaa tggacaaaat tcacatgtac aaccgatcat tacaatcaga	360
10	cgctctgtga tacgtgtacc aacgacaagg gctgaaataa tgactg	406
	<210> 42	
	<211> 320	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 42	
	cacaccagc taactttttg tttttttgt agacagggtt tcaccttatt tctcaggctg	60
	gtcttcaact tctgggctca agcaatccac ccgcctcagt caccctaaat gctaggatta	120
	caggcgtag ccatcgccc cagcctcaa actcttctac ctaaaatcac cttcagagcc	180
	atgctagaaa attagtatca ttcctttaca atcggaatcc aacttggcca ctaaaatgtt	240
	tccttagact tggtcctaaa tgatttttgg attgtttcaa aacctgaaaa acaccttcac	300
	aggataaaga taaaagaatg	320
	<210> 43	
20	<211> 448	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 43	
	tttcttttag acagggtctc actctgttgc ccagactgga atgcagtggg gcagtcttgg	60
25	ctcactgcag cctcaacgtc ttgggctcaa gcgatcctcc catctcagcc tttcaagtac	120

ES 2 524 643 T3

	ttgggactac aggcattgctc caccacatcc agctaatttt tgtattntgc gtaaagatgg	180
	nngtttttgcc atgctgcttc tcgaactcct ggaggggggnc aagtaattct gtccacctca	240
	acctacaaaa gtgccggaac tataagcatg agccactgac ccagcttgaa atggtaant	300
	aataaaatat atcattttatt tttcaaagac tagatctacc catganccac agatctgaat	360
	attttaaatt gtcttccctg gtacatcatt gccattacct nnnaatggta cactctacan	420
	tatgctannn nnnggtgcat anaangaa	448
	<210> 44	
	<211> 270	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 44	
	tttttttttt tttttgctca cagaatgtat acgtttattt ttttaacggag ttaattcatg	60
	gccgggtggt gtggctccca cctgtaatcc cagcactttg ggaggctgag gcgggtggat	120
	cacctgaggt caggagttca agatcagcct ggccaaaatg gtgaaacctc atctctacta	180
	aaaatacaaa aattagccag gtgtgatggc atgtacctat aatcccagct actcaggagg	240
	ctgagacagg agaatcgctt gaatctggga	270
10	<210> 45	
	<211> 386	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 45	
	taaaataata gaggcatagt ctctctatgt caggctgggtc tcaaaactcc tggcctcaag	60
	caatcctccc acctcagcct cccaaagtgc tgggattaca ggcatgagcc actgtgccta	120
	gccaacatgg gacatttcta actcgaggggt attgtcaggc catgtaggaa agggagcaga	180
	gattgccctt gaggagatgc tcccaggtgg cagatttgct ctacttgata gattccaaaa	240
	tggaaaacgg atttttctgc tgcctctggg gacactgaaa aaagaacctc cacatgagtt	300
	cagaggcagc accggcagct taggggaagt catggcttcc actgcgtgtc taggaagcgc	360
	tctttcagga tgctctgagg ctgcca	386
	<210> 46	
20	<211> 413	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 46	
	tggtagagaca gagatttact cttgttgccc aggctggagt gcaatggcat gatctcagct	60
	caccgcatcc tccacatcct ccgcctccca ggttcaagtg attctcctgc ctcagcctcc	120
	tgagtatctg ggattacagg catgtgccac cagccccggc taattttgta cttttttagt	180
	agagacgggg tttcatagtg ttgcctaggc tgatctcaaa ctcttgacct cagggtgatct	240
25	gccccctct gcctcccaaa gtactgggat tacaggcgtg agccactgag cccggcctac	300
	cagaactaat ttttaataaa atttcataaa taaatctagc caatcttagc tggttcatta	360
	aggaccagca aaatcatctg ttgggacttg ttagtggagc tctcctagat agt	413

ES 2 524 643 T3

<210> 47
<211> 438
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 47
ttcttttctc cttttttttt tttctttttt tgagtcagag tctgtcgccc agcctggagg 60
gcagtgggtg gatcttggct cactgcaatc tctgccttcc aggcctcaagc aattctcctg 120
cctcagcctc ctgagtagct gggactacag gcctgcacta ccacacctgg ctaacttttg 180
tatttttagg agacaggggt tcaccatggt ggccaggctg gtctcgaact cctggcttca 240
agtgattcgc ctgcctccca aagtgatggg attacaggcg tgagccactg tgcccggcca 300
gggttttttt ttcctgaagg gctgatcatg gctttgttcc actcactgtg cccttcttcc 360
tctgcttgga actggacaga agttccaata agctactgtc ttctattaag taaggaccag 420
acatgaaaaa ctttatgg 438

<210> 48
<211> 651
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 48
tccatttgaa agacactcat ttatttggtt ataacacaag ccaaacaaaa acatatctgg 60
ggatgaatct gcgaaaccta ctaggggttaa aattttactt ctcttaattg tttggcttcc 120
aaaacatat tggcttccaa aacagattca aattcaaaaa atatttacgg ccagctgtgg 180
tggctcatgc ctgtaatccc agcacttttg gaggccaagg tgggcggatc acgaggtcag 240
gagatggaga ccattctagc caacatggtg aaaccccgtc tctactaaaa atgcaaaaat 300
tatctgggta tgggtggtacg tgcctggagt cccagctact tcggaggctg aggctggaga 360
atcactttca cctggaaggg cgagggttga gtgagctgag atttgccact gcactccaac 420
ttggtgacag agtgagactc tgtctcanaa aaatggaata attaaataaa aaataattgt 480
tcagagtgcc actagggaga ggtatattca ttagaatgga caatgccttt taatggtatg 540
gttgccggtg gctggctcac gcctgatccc acaacttttg agggcgaggg gggcgaacaa 600
gaggtcaggt cgaaccagcc tgacccaaat gtgaaacctg ctactaaaa a 651

15

<210> 49
<211> 428
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 49
ccactgttgc tgagacattt ttattggcat aggttatatg tttgtgtgtg tgtgtgtgtg 60
tgtccctaaa caatatttag caagttgact gtttttaaac tttatatcaa tgggttatat 120
taaatatgat cgtctacagt ttgctttttac agctcaatag tttaaaaaca aaacaaaaca 180

ES 2 524 643 T3

	aaaagctgca gtaatcccc tgccgttatt catgaggatt acatttcacg acccccagtg	240
	gatgtctaaa actagattag tactaaatcc tgtatacatt ttcctataca tatgtaccta	300
	tgatggttta atttataatg ttgacacggg agattaaaa caataactaa taataaaata	360
	gaataactag agcaggccag gcaagggtgac tcacgcctgt aatcccagct ctttgggagg	420
	ctgagggtg	428
	<210> 50	
	<211> 436	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 50	
	ttttttttta aaggatgaga aaaaattggt acacacgaac aatgctcaca aaacggctgg	60
	gagaaaggca aaatctaagc atattataag ggtgggattc agaatacagg agggcagagg	120
	gggctgccac tgtgatgggt gggaatgaag aaagggaaact gctactgctc tgaaggagaa	180
	gggaaagccc gctgtcgggc agtgtgtgtg cagagacagg aaactggctg aagcatccac	240
	tgtgaagaat ggaagactgg gactacattt cccaaattct acttgtgtat tataaactgc	300
	tacccatgaa gatgggttcta ttgtaaagta atatttaggc cgggcgtaat ctcagcactt	360
	tgggattaaa cgcgtagacc accacacccg gcccaagtct taaaagaaa aaacaaaacg	420
	acagggatat attatt	436
10	<210> 51	
	<211> 475	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 51	
	tatgagatgg gggctcttact atgttgccca ggatggattt gaaatcctgg gcttaagga	60
	tcctcctgct caggctctgg actagctggg attacaggtg tgtgccacca caccttgctt	120
	tcccactaat tctgttcttg ctagtctctt cccttacaag taagggtgggt catatttacc	180
	tgtgagaaac tcagaaatac tcacttttcc aggacagctg ggggtgaagag aatatgtagt	240
	ggccactgta ctttgttaga aagacctagg gctgccagc cagatgcagg ggcttcccgg	300
	ggagaagttt cccgagaagg cccttctctt gcctgagtag catctttgtg ctcctttccg	360
	tgatactcga ttgtcaagtg caacagaggg agaaggttgt catcatctag caataccttg	420
	tgtgctgact gttgaaaggc cacattcaca tcatgctcag ttactgcagt ggggtg	475
	<210> 52	
20	<211> 439	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 52	
	tggagagttg gatctcgtat cctgcctaga ctggctctga acacctgggc taagcgatcc	60
25	tccacttcag cctccccaag ttcttggact acaggcgta gccaccatgc ccagctccta	120

ES 2 524 643 T3

	gtgtcctttt tagggtctta agcaccacaa agggaatctt gattaactag tgacaatcac	180
	aacaagtcca cagccttgct cctagcctgc ctccatacag acagcaatta aataccacct	240
	gtgtaaactg caggagagta gttcaaattt ggctgagtaa ctttttcctg gcatgaaaga	300
	accggctcta atgactagtt cattccagat ttcactggac attagatcta gtgctttgtt	360
	ttgtttgcaa catttcctat ttgcccacac ataaatggac tttgggggtct aaggccccac	420
	tgctcttcaa atggacatg	439
	<210> 53	
	<211> 519	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 53	
	tctttcctca aatctttatt gtcagtctat cacctatata tctatagtta gggaagcttt	60
	catatagagc aaggggtgcac tccagatata tgattcatct actaattaat aatgaataac	120
	ttgcaatgtg ccagggtgctc ttttaaaagc atttagatgt ttttaacttat ttaaactctgt	180
	aaacatttct tttaaaagta tgttatcagt aatgaaaatg gcctacatcc tactctataa	240
	aggccagtag tttacttctt ggaatatcat cttgggtcagt catgatctga ggagaatata	300
	cacctgtttc aacagtgatt atcattgtat aaaatTTTTg aaacaccttt tggaattact	360
	aaagggttgt gacacatctc tatgtacatt ctgagtaatg aaaatTTTTa acttcagggg	420
	gaattaaatt ttggaaagaa taaaaaatat ctaggccagg catggtggct ctaaaggtaa	480
	ttntaaaagt cctcaaaatg ttttaattgt agcattgcg	519
10	<210> 54	
	<211> 319	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 54	
	ttttttaatg tgaccattt atttatttat ttatttatga tggagtctca aaaaaaaaaa	60
	aaagaaagaa aaacaattct tgtaatccca gcactttggg aggcataatca cttgagggtca	120
	ggagtgggag acgagcctga ccaacatgaa accctatctc taaaaaagaa aaagacctct	180
	ttgcaaacaa ccttggtgca aaagtttact actaccattt cattctcaac attaaggacc	240
	tagtggtgctt ggtgggtgga caagaaaaca aatctaggaa agggaaagct tttctacaca	300
	aagagtagta gcacctcaa	319
	<210> 55	
20	<211> 352	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 55	
	tttttttttt tttttttaat ttttttttat ttatttatTT tgagacagag tctcattctg	60
	tccccaggc tggagtgcag tggtagatc ttggctcact gcagcctccg cctcctggat	120
25	tcaagcgatt ctctgcctc agcctgccga gtggctggga ttacagggtg gcaccaccat	180

ES 2 524 643 T3

	gccccggctaa tcttttgtat ttttagtaga tatgggggttt caccatgttg gccaggttgg	240
	tctcaagctc ctgacctcaa ggatccgccc accttggtt cccaaagtgg ctgggttaca	300
	ggcgtgagcc accatgcccc gccagaatgc aaccatatgt ttaaagataa ta	352
5	<210> 56 <211> 232 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 56 ttgagacgaa gtgtcgctct tgttggccag cctggagtgc aatagcgcaa tctccaccca	60
	ctgcatcctc cacctcctgg gctcaagtga ttctcccgcc tgagcctccc gagtagctag	120
	gactacaggc gccaccacc gggcccagct aattttttgt attttttagta gagatggggt	180
10	ttcaccatgt tggccaggct ggtctggaac ttctgacctc aggtgatcca cc	232
	<210> 57 <211> 446 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 57 tgagacggag tcttagttgt ccaggctgga gtgcagtggc acgatctcag ctactgcaa	60
	ccactgactc ccagggttcaa gcaattcttc tgtgtcagcc tcctgaggag ttggggctgc	120
	aggcaagtgc caccacgcct ggctaacttt tgtattttta gtagagacgg ggtttcacca	180
	tatcgctcag gctggtctca aacttctgac ctcatgacct gcccgcctct acctcccaaa	240
	gtgttgggat tacaggcgtg agctaccacg cctggccaga actatcattt gattcagaaa	300
	tctcatcatt ggggtatctac ccaaagaaaa atagttttatt atatgaaaat gatacgata	360
	cttgcacatt tattgcagca tgctcacaac agcaaactgt atatatcaga aaagcttaat	420
	attcaaaata tatagaaaat tcaaag	446
20	<210> 58 <211> 510 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 58 aattagctgg gcatggtggt gcacacctat agtcctaact acttaggagg ctgaggtggg	60
	acgactgctt gagccgagga gtttgaaggc aatagagaga gactctgttt caaagaaata	120
	aaatgtaaag acaaatttct ccttcctctt caaatatgag aatcatcata gccctcccta	180
	actcctatat tttttagatt aatcaaactc agattttctca aacattctag aacacaactt	240
	gatcttgcct cccaagatta acccttccag aactttttta ctttgttaaa gtgcctgtct	300
	ttccatcttt ttaaaataga gcttatcaaa gaatttctgt gaaagtttcc ctttgcttcc	360
	tcaccggaat gatctgtgat cacattagga ttccatcttt gaaaactact atctaagcca	420
25	tctttccatt ttaagatttc tgaatacaaa aaaaaaatcc ctttttctta atttctctaa	480
	aattcactga cttaatgggt cttattcttt	510
	<210> 59 <211> 245	

ES 2 524 643 T3

<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

<400> 59
ttctttaaga gatggggcct ctctatgttg ctcaggctgg tcatgaattc cagccctcaa 60
atgatcctcc caccttggct tctccaagtg ctgggattac aggtgtgact caccatgctc 120
ggccagatca tcacttttct gtcacttaaa tctcttgata aaggtgcttg atctcaaatt 180
ttctcttctt taccttagct cctataccac taaagtcttc tttgaaaaaa aaaaaaatca 240
ctttt 245

5

<210> 60
<211> 479
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 60
tttttttgag atgggggtctc gctctgtcgc ccaggctgga gtgcgtgcag tggcacaatc 60
tcggctcacg gcaaactctg cctcccagat accacacaag gacttctccg agccagcttt 120
ctgaggggta actgagggct gaggggttca agaaggagga cacgggcaca gggactcacg 180
ggcagtgaga ggcagtgggg ccaatggcgt gaggagcacc agagagcagg agggaaacggg 240
cccggggcgt gaatccggcc ccatgagtgc tcttcggccg cccaaaaccg gtcccatggg 300
taacagcgtg gccttcggca agtgactaaa gggcttcctg cctcagcttc cccacctgta 360
aacagaggat aacaatggca tgtactggat ctggcataaa gtaaattgtt aatagatagc 420
tagaaaagaa tgtttttaaaa cctcagagat acattaggcg aaaataaaaag ctgggctac 479

15

<210> 61
<211> 480
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 61
tgagacagag tctcaccctg tcacccaggc tggatggagt gcagtgggtg gatctcggct 60
cactgcaagc tccgcctcct gggttcacac ttctcctgcc tcagcctcct gagtagctgg 120
gactacaggc gcccgccacc acgcccagct aatttttttt gtagtttttag tagagtcggg 180
gtttcaccgt gttaaccagg atggtctcga tctcctgccc ttgtgatccg cccgcctcgg 240
cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gctaccacgc ccggccgtct tgtgtcttct 300
ttactgtgac tgggtcgttt ttaagaaagg ttatcagctt tgtgtttggg ttcccacagt 360
tgataaaaaat ctatcaaaaa cattataatt tgcaaggaaa aagggtttttc aatggctgca 420
ggaaccagaa agaaatagca tttcttatct gtataaacac aaacatttaa agctagtcac 480

25

<210> 62
<211> 179
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

<400> 62

ES 2 524 643 T3

	tttttttttta atttcagaca gaatctcact cggctcgccca ggctggagtg caatgggtgcg	60
	atctcggctc actgcaacct ctgcctcctg gattcaggca attctcctgg ctcagcctcc	120
	tgagtagctg ggattacagg caccaccac catgcccagc tattntctgt atttttagt	179
5	<210> 63 <211> 307 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 63 gtattttttag tagagacggg gtttcacccat gttgggttagg ctggtctcga acccctcacc	60
	ttgtgatcca cccacctcgg cctcccaaag tgctgggatt acaggcatga gccaccgcac	120
	ccggccctaa acatttgta gacaatactt ccgaatgttt tgtctatgta atttagttca	180
	caaatcattc agctcataaa tcaacttgtc tagactcatg ccctgggttc acagaattag	240
	aaataatact attttacatt agggactact aagaacaacc aggatgatga taatagtcac	300
	cactaaa	307
10	<210> 64 <211> 275 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 64 tgtattttca gtagagacaa ggtttcagtc ttgaattcct aacctccggt gatccacctg	60
	cctcagcctc ccaaagttct gggattacag gcatgagaaa ccatgcccag ccgatttctc	120
	tcattttttt tttttttttt ttttaagaga caagggtgctc gctgtgttgc ccaggncctg	180
	tctcaaactc ctgggctcaa gcaatcctcc tgccttggcc tcctgagtca aaaagtgcac	240
	ctcanatagt tttaaaatgg atgtgcaata tttag	275
20	<210> 65 <211> 306 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 65 tttttttttt ttgagacagt ctcactttgt cgccaggctg gagtgtggag tgcagtggca	60
	caatcttggc tcaactgcaac ctctgcctcc tgggttcaag cgattctcct gcttcagcct	120
	cctaagtagc tgggattaca ggcacacccc accacacccg gctaattttt atatttttag	180
	tagaaagggg gtttaccat gttggccagc tgggtcttga actcctacct ntntggatcc	240
	acccgcctcg gcttcacaaa gggggaagtc actgcacca gccttgctgg atttttctaa	300
25	aacctt	306
30	<210> 66 <211> 444 <212> ARN <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 66	

ES 2 524 643 T3

tttttttttt tttttttttt ttttgagatg gaattttgtt cttgttgtcc aggctggagt 60
 gcaatggggg gatctcggct caccgaaacc tccagcctgg gtgacagagt gacaccctat 120
 ctcaaaaaaa aaaaattctt cattgctcat atacgtcaga ttattacaat tttggtatgc 180
 ttaaaaatca cagagagcca aataagggtg ccaagagaga agaaaatgat aagttgtcca 240
 cacaagcgct ctgatccaag ttaaaaacaa gcaaagtaag gtatgggagt acaaaatcac 300
 aaaaatattt tagagcattt taaaaagggg gctattataa ttatcttctt ttaattatta 360
 attttaatat cttaacatgc caccaaatta aattcttctt gaatagagaa agataagctt 420
 ttaaaaattc tgcatcatta ctgg 444

<210> 67

<211> 311

5 <212> ARN

<213> *Homo sapiens*

<400> 67

tttttttttt tttttttttt tttttttttt atttagagat ggggttttgc tctgttgccc 60
 aggntggagt gcagtggcat gatcatagct cacagcagcc tctaactcat gggctcaagc 120
 aactcttaca cttcagcctc caaagtagct gggactacag gcatgagaaa ccacacttgg 180
 ctaacacaca cacacacaca cacacacaca cacacataat tgctatcatc tctatcaaat 240
 atacacatat atttgatata tatgtatat tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tatatatata 300
 tatatatatg t 311

10

<210> 68

<211> 441

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

15

<400> 68

tttttttttt tttgagacag ggtctcactc tgtcaccag gctagagtac agtggcacia 60
 tctcggctta ctgcaacctc tgcctcccag gttcaagcga ttctcctgcc tcagcctccc 120
 gagtaactag gaccacaggc acacaccacc atgcccggct aatttttgca ttttagtag 180
 agacagggct tcaccatgtt ggccagggct ggtctcaatt tcttgacctc atgatccacc 240
 agcatcggcc tcatgatgtg ctggggatta cagggcatga gncaacgcac tcgggcctag 300
 tattcaattt tacagggcag ggccacctct tacctatttt cacaggaaaa ccagntttta 360
 cacagganca gtnaggaacc actggaattc agtnngtctt ttcngggggg ttntaggttc 420
 acantggatt taaantacag g 441

20

<210> 69

<211> 435

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

<400> 69

ES 2 524 643 T3

	tggttggtgaa tattccttaa tggagtcgat gaatttgcag agaccctcc aagattcttt	60
	tgtttgattc ctttcatgac catcacccta gaccttcaag tttgctgact agatttgggg	120
	gttgtgtgtt tagaaaggat aacaagcttg tcatgggcta gaacctgtgg tcttcataaa	180
	tagcttagta ggatataatgg ctttttctat gaaaggtgga gaacatgcat taaaaatggg	240
	caaattcttg cctggggcat ggtggcttat gcctgttaat cccagcactt ggggaggctg	300
	aagcgggcag gtcgtctgag ggtcagggag ttttgagacc agcctggccc aaaataatgn	360
	aatcctgtct cntgctaaaa ctaccaaaan tagcntgggc ntggtagcac acccntagtc	420
	ccngctactt gggga	435
	<210> 70	
	<211> 348	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 70	
	tttttttttt tttttttttt tttttttttt aaagagatgg agtcttgcca tcttacgcag	60
	gatggtctca aactcctggg ctcaagcgag tctcctgcct tgggtgtttca aagtgtctggg	120
	attacagggtg tgagccactg tgcccagcca acttctcatt ttaaaagaat ttcagattta	180
	aaaaaattgc aaaaatactg cgagagaatc cncatatact tttcacccag atccaccaaa	240
	tgtaaacatc ttaaataacc atattatgnt gatcaaaacc agaaatacta ttaactactc	300
10	tacagacttg actcaaaatt caccaactgt ctgcctaatt ttagtcca	348
	<210> 71	
	<211> 304	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 71	
	tgtagagaca ggcgcttact atgttgccca ggctcggttt taaactccaa gcctcaagtg	60
	atcctcctgc cttggattcc aaagtgtctg gattatagtt gtgagccact gcgccaaca	120
	ttcccatgac ttttttgtga aggaggcatt caccaagctt ttcctaattct ttaccataag	180
	ccaggctctg cggtaaacac cccacaataa atgtttatca gaggacttag caggggaagta	240
	cattaaatgt taacgcctta atctgatact gaaaataaaa gataatttca acttgggttt	300
	tnaa	304
	<210> 72	
20	<211> 192	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 72	
	gggcgtctcc ctatgttacc caggctgggc ttgaagtcct gggctcaagc aatgctcctg	60
	cctcagcctc ccaaagtact gggattatgg gcatgagcac tgccctgcac ccagtcagaa	120
25	atgcttctct tgaataagca gttattagag gaattaaaca ttcaagaacc ctaacatgcc	180
	cccaaacatc gt	192
	<210> 73	

ES 2 524 643 T3

<211> 487
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 73
 tttttttttt tntctatttt tagcagagac ggggtttcac catgttggtc aggctggtct 60
 agagctcctg acctcaggcg atccacccgc ctcagcctcc caaaatgctg gtataacagg 120
 catgagccac agcgtctggc cagaatcata tcttaatagc aatcccataa tgtagtttta 180
 ccagaaatac catagtcaat tttacagggt gggttcagtt tttcttaaact tacttacccc 240
 taagattaaa gaatatTTTA aaatattgtt ataagngaca taactaaact attaggtttn 300
 tgcaaaagta attgtagttt ttgccattaa aaggcaatta taaaggaaaa cggggatatt 360
 aataggngtt acttctaggc ttgnaagggn taacattctt ttttggctac ttaaaagtaa 420
 tgggcaaaaa ctggcaattg tttttggcac caacctatta gggcaagaga acccnatggg 480
 ctttttg 487

<210> 74
<211> 446
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 74
 tttttttttt aatagagatg ggggatctca tcgtcaccca ggttggaatg cagtataacc 60
 atcacagctc gctgcagcct ccacctcctg ggatcaaccc ctacctcatt ctctgactg 120
 ggactacagg cactcaccac cacactgggc taattaaaaa aaaaaattct tttttgtagg 180
 gaagtgggtc tgctatgtca cccagggtga tctagaactc ctgacctcaa gtcacccgtc 240
 cgcattatcc tcccaaagtg ctgaggatta cagacgtgag gccactgcac ttgggcctat 300
 ttaggggctt ctaattcact ttccttttcc ttcttgtcta aattcttgtg tttttagaat 360
 ctggcatttt attttaaggt natcttcaan tccttttggg aagtagtgag gggagtaaatt 420
 gcttaacctg tgtaggaaac cntttt 446

15 <210> 75
<211> 6213
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 75
 cagtctttga ttggttgctg agaggcgggg ctactcgact gctctggagg tagcggccgc 60
 ggtgaggaga gccatgggac gggcagtcac ggtttttacag ctcttttaaaa cactgcacag 120
 gaccagacaa caagttttta aaaatgatgc cagagcatta gaagcagcca gaataaagat 180
 aaatgaagaa ttcaaaaata ataaaagtga aacttcttct aagaaaatag aagagctaatt 240
 gaaaataggt tctgatgttg aattattact cagaacatct gttatacaag gtattcacac 300
 agaccacaat aactgaaac tgggtccctag gaaagacctt cttgtagaaa atgtgccata 360

ES 2 524 643 T3

ttgtgatgca	ccaactcaga	agcaatgagt	tttctagaat	acaacaagtc	tttgtacttt	420
ttaactttta	aatctacaac	tctggcaaaa	gtcctggaaa	tgcagacatt	ttccctgaac	480
tggcatattg	aaaatgaatg	aattacagaa	tagcttcata	tttaaatttc	atgttaaaaag	540
gtcattactg	agaactaaag	aacataatta	agtattttcta	aaggaaatta	gataagaaaa	600
catttcattt	tcattgaaaa	tcaaatttca	taaagcaaag	taaatgctta	gggagatata	660
ttcaatcttt	gaccttgatg	agtattttgat	cttaccatag	ctatttgaga	atgtggtgct	720
tttacaaatt	ggtgagtttt	cctgccatgt	gaaatgcaat	tattacattt	aaattgtag	780
attaaaatga	tatttagtcc	tgaaaaatat	taaattggtc	aaaaaaatca	cagtgtatgc	840
cagctctcta	cagaaagtgg	cctttgtttt	ctaaagcact	gggattattt	ctgtagctaa	900
tatataattg	tacagtttct	ttttagagat	agagagtatc	tctgtgttct	tatgaagaca	960
ttttttatca	gttttctgaa	aatagatgaa	taaaatatta	tagtcaccta	gggtcactat	1020
ggaataaaga	aatcctagtt	taaagaggaa	atagtggccc	ttgatcaaac	tatttaatat	1080
ggccttagta	gaattagctg	tatttagaca	aagttagact	ttagtgtgaa	atgtaatcgg	1140
tggctacatt	ctcatcggtt	taattaatga	aacttaaag	gcttctcttc	ttccacatgt	1200
cctgtccttg	acaagatggg	cagtatcaca	aaaggctctg	gcattctacc	atctaacact	1260
aggaactgta	aaatactggt	taatattctt	cttgtttctc	ttttatctgt	gtatctttgc	1320
cattctattt	tctcagtga	tagtatgttt	tctcccatc	actgataaat	tctctcattt	1380
gatgatgata	caggggtttt	aatttttgca	agattctcaa	tgcaagcatt	gttatgtatc	1440
tagaaattat	acctagagaa	aaatgaaagt	cgtttcaa	ttgaaatttg	cccttttaag	1500
agaatgctga	atgtcatcgc	agtatataat	cactatataa	atgtgctgac	ttacagttat	1560
tttagtgtct	atatgacata	ttttgaggaa	agttggctga	cgttatttaa	atttaataata	1620
tattctatat	tttagtggtt	ttgaatattt	tatcactgag	cttttttctt	taacctgaat	1680
tccctgttcc	atttttcatt	catattaatt	taaataactc	cagatttctt	tcttatagtc	1740
attattagta	gcagatgaga	ttaataattc	acatgtttat	taaagatagt	ggcttagaaa	1800
ttttaagata	tattgatata	ggcccggg	ctgtggctca	cacctgta	cccgcacttt	1860
gggaggctga	ggcgggcaga	tcacaagg	aggagttcga	gaccagcctg	gccaatgtgg	1920
tgaaaccca	tctctactaa	aaacacaaaa	attagccagg	tatggtggcg	ggcgctgta	1980
gtcccagcta	ctcgggaggc	tgaggcagga	aatcacttg	aaccgggag	gtggagggtg	2040
cagtgaactg	agattgtgcc	actgcactcc	agcctggggg	acagagtgag	actctgtctc	2100
aaaaaaaaa	aagaaaaaaa	aaggaaaaag	gaaaaaaaaa	agatatattg	atacagatag	2160
gtagatatga	tattgtactt	tcatgccata	agactacaca	ataaagttcc	tgaaagttcc	2220
tggctggg	cagtggctca	cgctgtaat	cccagcactt	tgggaggccg	aggcaggcag	2280
atcacctgag	gtcaggagtt	ctagaccagc	ctgaccaaca	tggggaaacc	ctgtctctac	2340
taaaaaaaa	acagaattag	ccagggtgtg	tggcacatgt	ctgtaatccc	agctactcgg	2400

ES 2 524 643 T3

gagactgagg	caggagaatt	gcttgaaccc	aggagacgga	ggttgacgtg	agccgagatc	2460
gcaccattgc	actccagcct	aggcaacaag	agtgaactc	cgtctcaaaa	ataaataaat	2520
aaataaagtt	cctgtgaagt	atataaacat	gtcaacaaca	ggcttgactg	tcacaaaatt	2580
ctgaaagatg	tcgcactcta	ttcttatata	gcatatgcta	atttatttat	ttattttttg	2640
agattgagtt	ctgctgtgtc	accaggttg	gagtgacgtg	gcatgggtcat	ggtccactaa	2700
agccttgacc	cctggggctc	agcagttatg	ccaactaagc	ctcccaaata	gctgagacta	2760
gaggtatgcg	ccaccacacc	tagctatttt	ttttattttt	agtaaggaca	aggtctcatt	2820
atgttggtcca	ggctggtctc	aaattcctga	gctcagttga	tcctcccacc	tcagcctccc	2880
aaagtgctgg	gattacaggt	gtaagccact	gcaccctgcc	tattcttata	atcatatatt	2940
tatattttcaa	atggatttta	actggttatt	taatagttaa	attagataaa	gtaattcatg	3000
gctgggtgtg	gtggctcacg	cctgtaatcc	cagcactttg	gcaggctgag	gcagggtgat	3060
tacctgaggt	cggaagtctg	agaccagccc	aaccaacgtg	gagaaacccc	atctctatta	3120
aaaatgcaaa	attagcagga	catggtgata	cacacctgta	atcccagcta	gtcaggaggc	3180
tgaggcagga	gaattacttg	agccagggaa	gcagaggttg	tggtgagcta	agattgtgcc	3240
actgcactcc	agcctgagag	aacaagactc	cgtctcaaaa	aaagaaaaaa	agaaaacttt	3300
tttacacatg	ggtatctcac	catgttgccc	aggctggagt	gcagtagcta	ttcataggca	3360
cagtcatagc	acactgcagc	ctagaatttc	tgacctcaag	caatcatcct	gcctcagcct	3420
cctaagtagc	taggactaca	ggtgcatacc	accataacca	gctttaatta	aatgtttttt	3480
atgttggttat	tttttttaag	ttttctgtat	tcacacaagg	ggttgcccaa	atataatttt	3540
gctttgacta	ttgagatcta	gtgaaagtgg	ggtatatgaa	ttctaattgc	aaatatccag	3600
gctcagaggc	ccagcaggac	tttctaacac	aatcttttag	cggaagttag	aaatggtata	3660
tagcaggaga	gtcagatttg	agaagcatat	gtagattcga	agctggggga	atatggcagg	3720
tagtttgtac	aacatcta	tcagaacatt	aaaattaaga	ttttagtcaa	actgtgttta	3780
agttagttct	tattttcctg	tagatgcata	tcacagcata	agtacaatac	caaaaaagca	3840
cacaagaata	agaatatgtg	gaatttctat	acctattgac	aaagcacata	atttaaccat	3900
aaacacaaaag	ccataggtca	acaaagaaat	gaagattcca	gttctgaagg	tgagttttct	3960
gaagccaaaag	tggatacatg	caaaattaat	atagttttac	tgtatatcag	ttgtcaccaa	4020
tcagaaatgg	aaaacagatc	ctattttata	ttgcaaaca	aactgtaaaa	tagacttttt	4080
aaagtctggg	aatagacttc	taaaataagc	tataacactt	aaaaaggaga	gatatactat	4140
gttccttagat	aggacaattg	aaaattctgg	agatgacagt	ttttcaaaaa	tctattgagg	4200
ccagggtgcag	tggcccatgc	ctgtagttcc	agtacttttg	gaggcctagg	tgggtggatc	4260
acctgaggtt	gggagtttga	gaccagcctg	accaacatgg	agaaaccccg	tctctactaa	4320
aaatacaaaa	ttagccaggc	gtggtggtgc	atgcctgtaa	tcccagctac	tcgggaggct	4380
gaggcgtag	aatcgcttga	acccggtagg	cagatgttgc	agtgagccga	gatcgacca	4440

ES 2 524 643 T3

```

ttgcactcca gcctaggcaa caagagcgaa actccatctc aaaaatagaa aaaacattta 4500
tcgaaatccc aacaagttga caaatatatc cacataaaaa tataaaactt ctgtattctg 4560
tgaaagctac tataaataaa gtttagagaa agttatttgc cacctatgtc atgattgaaa 4620
tagttaattg atcctgtgaa tcagtttagca aaacataact caatggaaag ataggcaaat 4680
gatacaaata agaaattcac aaaagaagaa atactaagtc tctagtgatg agagaaatgt 4740
aaattaaaaat gaaacatggt tgttcacaa gttgtcacia gttagacaat catatccaat 4800
atTTTTaaag gttgtaagac tataaggaaa tagccactgt catatcattt ttaaaggaat 4860
ataaattata gggccttttg tttctttggg tttttttttt ttagagacaa gatctctccg 4920
tgttgtctag gctggactca aacttctgga ctcaagcaat cctcgcaaca tcattaatag 4980
ctgagagtag agacttgagc caccacacct gactataggg cctttttgaa aggaaaattg 5040
acatcatcaa aattttaaat atattcagtc tatttctcaa aaactcaaag aataactaata 5100
aatgtgtact caggatatatg tacagaaatt gctgtaacat tataatttta aacaatttaa 5160
aacagactga gtttccaaag ttaggggtaca atgaaagaaa aggtggctta tttatactct 5220
ggaatatTTT ccaagagttg aaaaggatga ggatacacac acacacacac acacacacac 5280
acacacacac acacacacac agtttgggta tccctaattc agaaattcaa atgctccaaa 5340
gtccaaaact ttctgaccca ccaacatgac tgatgctcaa aggaaatggc cactggaaga 5400
tttcagattt tcagatttgg agtgctcaac cagtaagtat ataatgcaa taatccaaaa 5460
tacaaaaaaa aaaaaaaaga aatctgaaac acttctgac ccaagcattt cagaaaacgg 5520
atgttcattt gtgtgtgtgt gtgtgtgtta gcagggtgtg ctagaaattc acttatatac 5580
aagaaaactt tttgtgtaca tatttgcata tatatgtaca aatgggtaga aacgatacat 5640
gattaatctt aatcgggaag gaaaagagat ttagggaagg aagcagtaag tgagaacttt 5700
tattctattt actcctgcac gtttaaatat tgtttacagt gagtatatca acatgtaagt 5760
gttaaaagac aataagctac tagtgatttt taatataaaa ttaactataa aatattttta 5820
atattagcaa ataatatagc acactcatga acctaattcc cacatttgat agttgttaca 5880
ttttgccatg tttgttttaa ggtctaagtc ataaaatctt ataaagctaa accccaccct 5940
tctctttctc ctctctctcc aggataatta ctgttttata gtttgtggat atcattccct 6000
tacttggtgt tatactttta ccaagtgtgt atgtattcaa aaaacagttg ttttgtgatt 6060
ttaaaatgta aatgaatggc gttatgctcc atgtattctg caacttttca tcatacatta 6120
ggttttggcg atttagccat aatttggcat gaattcaggt cttttaagtt ttattccatt 6180
gtaagaataa acaagtttgt tcattcatgt ctc 6213

```

<210> 76

<211> 354

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

<400> 76

ES 2 524 643 T3

	gtaaaaggca aaaatttgag acttataagc tatatggtag cttatTTTTg ggtggggaag	60
	aaatgagaaa agaataaac atctcttact ggcatacac attttgataa aaaatcttat	120
	tgtcctttcc tactaggaat gatccactgt aaggggcaaaa ataataataca aggcaaagtt	180
	ttnttttggg aggacagagt ctcaactctgt caccgggct gggagtgcag tgggtacgat	240
	tcttgggctc actggcaacc tctccctccc ggggttcaag gtgattcttc gtgcctcagc	300
	ctcttgagta gctgggggtt tacaggggcg gtgccactgc gtnccggcta nttt	354
	<210> 77	
	<211> 399	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 77	
	gcgtgtgtgt aaccttgaac tcctaggctc aagtgatcct cccaccttag cctctcaagt	60
	agctgggtct acagggtgtgt accaccatgt ctggctaatt tattaatttt tttttagag	120
	acagggtctc actatgttgc ccaggctgggt cttgaattcc tgggcttcaa gtgancctaa	180
	tgcctcagcc tcctaaagct ctgggactac aggcatagag tatcatgccc agccagtact	240
	aaataatttt taacaaaaga ntaaatcatt attttttata taagggttct gtaagggggg	300
	ctacaggatt tattatactt ttctgacatc caaagntttc aaatttggtt atatttttcc	360
10	ngatatatgg agggcccaaa atactttttt aataacctt	399
	<210> 78	
	<211> 510	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 78	
	ttttgtagat aatgggggtct taccatattg cccatgctgg tgtcaaactc ctgggctcaa	60
	gcaatcctcc cacctcagcg tcccagtag ctgggaccac aggcaccac caccatgcc	120
	cactaaaatt ttttttttgg gggggagggt agagaagggg tcttaccatg ttgccaggc	180
	tgggtgtcaa ctcttgggt caagcgatcc tcccactca gcctcccgac atgtaaacgg	240
	tggctacatt tccgcacaat ccccgcggtt tccctcattc tgttttaca ctactccac	300
	ataaagtaac gtaggaaaga cggagccccg ttattccctt aggaagggtg ggactgggag	360
	ntttgcaggg aagctntagg ggattaaaca ttcagagggc caacttgagg attaaaacgg	420
	aaacacccgg ggtgattttt aagggttaatt caagaggccc cttttcacgt gggggtgatt	480
	ttttaaactt antcaggggn ctttttttca	510
	<210> 79	
20	<211> 392	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 79	
	ttcagagata gggcttagct ctgtcactta ggctggagtg cagtagatga tttatagctc	60
25	actgcaacct tgaactcctg acctcgtgat ccgccacct tggcctcca aagtgggtggg	120

ES 2 524 643 T3

	attacaggcg tgcncggtg cctggccatg ccagctaatt taaatTTTTT tttttgtaga	180
	ggaaggagtc atgctacatt cccagggctg gtcttaagct cctggcctca agtcggcctg	240
	ggcttccaaa ttctgggatt atgggtttta cctgggccag agaagatata tttgaatcaa	300
	acttaggggg acaaggattt ctgtacatca gtgttgtcct tgaggaaact gaaatgcagc	360
	tttggggaaa gatnttttca gagcagagag aa	392
	<210> 80	
	<211> 498	
5	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 80	
	tttttaagta gagatggggg tttgccatgt tgnCagggtg gtctcaaact catagcctca	60
	tgtaatccac ctgcctcgac ttccaaaagt gctgggatta cagggtgtgag ccaactgtgac	120
	cagcctgact tcaaattcctg tgttgaatag aagtagtgag atcgggcac cttctcttat	180
	tcctgatctt ggaggcaaag atttcagtct ttcacctaaa atgactgaaa gactttcagc	240
	catgggcttt gcatgactgg cctttatttt gttgctgtac attccttctt ttcttggnnt	300
	tgggagtgtt ttaccagggg aaagggtnnt caaggctggg ggcaccgtgg gcctcaagcc	360
	ttgcaaattg cccagcactt ttggggaggg ccaaggggtg ggcgctccgt gcccaatttc	420
	ttgggncctc gagggccaaa atttcccca taagtgaagg ccgtatttta aaattccgna	480
	aatcaangtc aaaaggct	498
10	<210> 81	
	<211> 325	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
15	<400> 81	
	cccnctggg ttcaaactcc tgacctcaga tgatccaccc acctcagcct cccaaagtgc	60
	tgggattaca ggcgtgaggc accacaccca gccagatga gcttcttttc ttgtttattg	120
	ccaaataaga gtcctttgaa ttatacatca tgttgttttg agccattcac atgctgatga	180
	acatttgagt tgtttttcac tttttgacta ttattgatgc tgctgtgaac gttcacctgc	240
	gtgtgcttgt gtggggcatt ctgaggacca gancacngt aagcaaaagt gangctacat	300
	ttngttggga natgatgctg gtatc	325
	<210> 82	
20	<211> 431	
	<212> ARN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 82	
	cggagtcccn tcgttggtgc ccaggntgga gtgcaatggc ngntctttgg ctcaccacaa	60
	cctccgcctc ccgggttcaa gagattctcg tctcaaactt ccgagtagct gggattacag	120
25	gcatgcacca ccacacccgg ctaattttgt attttttagtg gagacagggt ttctccatgt	180

ES 2 524 643 T3

tggtcaggct ggtcttgaac tcccgaacctc aggtgatccg cctgcctcgg cctcccaaag	240
tgctggggat tacaggcgtg cgacccacgn cccagccacc tnttaaattt cttaatcacg	300
gattgttttc agctcaggac atacacaagg gcaagtagga attactaata aaatcacttt	360
taccctcaac cattcanggt ctctaaggng catgcanagg ggttacatgn cgggggnaag	420
ggaaggcact t	431

<210> 83

<211> 2350

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

<400> 83

atatgccttt ttaaaaaaat tatcttttcc attggtgact atgaggttga gagatgattc	60
tcctacattt ctggctgctc ctcttcaagt accttccctg gctcctctgg atttttttgt	120
tttgttttgt tttgttttgt tttgtttttg agacaaagtc ttgctttgtt gcccaggctg	180
gagtgcagtg gcaggatctt ggctcaccag ctactgcag cctccacctc ccgggttcga	240
gggattctgg tgcctcagcc tccagagtag ctgggactac aggcccggt agtttttgta	300
cttttgtag agatgggggt ttcaccaggc tggctcttgaa ctccctgcctc gggtgatctg	360
cccgcctcgg cctcccaaag tgctgggatt ctaggcatga gccaccgcgc ctggcctggc	420
tcctcttctt ctccactca gatatgcctg accctgtcaa cactttgggt gaggtcttct	480
ttcttcttct ttttttgctc cgcacattta gcttatgact tcaaccatca ttctcagag	540
catgggtctg gctcaacctc tctcctgaat ttcagacctc caagtctagc tacttggtgg	600
agacctcccc agaatgacct gctgcttccc aaaagcagac tctccaaatt acagtcagta	660
tctcccccg aagcattccc ccaggcattt ctctttctgc cttcaattcc ccattctcct	720
acattgcctt gccagaagcc tgctggtcag cttggatttc tttttgtcct tttttttcta	780
tattttgctg gtgcctagtc atgtagttgc tgcctctaca ctttctcttc tttaaaaaa	840
attattaaag caccacgtgc ttgttgtaaa catttccaga aaatacagaa gtgctcaaag	900
tgaaaaaatg gaaatgcctt gtcccttcct cattccctgc cctaacctca cgccccagat	960
tcagctatgt aatagtctgt catgccaagt cttattttcca gctcctcttt tccatcccca	1020
ctgccatcat ctgaactaaa cggattgttt tccatctggc ctccctggct tttcctttca	1080
gtgcagctca acagacatta atcaagtgcc ttccacacac caaagtccta ccctagatcc	1140
tagaggttca gagacaagta agatagttaa agagatccac attccagagc tgtttaactt	1200
tgggcaagtt acttaatctc tctgacctt acttccttat ctgtaaaatg atgctaatacc	1260
cagcaccttt ttcattgggtt tggacgagca ttaatgagat gatccatgta aaactctttg	1320
tactaactac ctggtacact gtatctgctc cataaatgtc agtgacaaca atgataataa	1380
tgacaatgtt tggaggagtt tatagcttaa tggagagact taaagcataa gaattatcta	1440
ggcgaagaat gatgagaaaa tttttttgga aaaggaaaac aaacagttct actaaaatta	1500
aaaggctgat gtagaggctt gggaaactgg gaggtaagag ctcggactgt gtcctctaag	1560

acagtaattc ccgaagtgtg agcaaaagtc cacctgcatc agtcttactt ggggtgattg 1620
 ctcaaatga ggattttaatg gctgcacctc cgagcaagtt ggtaatttac atatcggaat 1680
 gctatccatc aaggaaaatg ggcagactac agttacatgc atcaacacag acaagcttca 1740
 aacaatattg agtgtaaaaa gcaagacata gaaatatata tttagtaaga gtaaaaatac 1800
 agtaaaggta aaaaagaggc aaaactaaac aatatattgc ttaagcaata aggatacaca 1860
 aactaatgaa aatcaaagga ttactaata caaacttcag tatagtaatt aattggaatg 1920
 ggagagaaaag atgcaaagtt tctatttctt tttttgtttt gttttgagac agtgtctcat 1980
 tctgttgcca aggcaggagt gcggtggcag gatctcagat cactgcaggc tcagcctcct 2040
 ggggttcagggt gggtcttctg cctcggcctc ccgagtggct gggattgcag gcatgcacca 2100
 ccacgcccgg ctgatttttg taatttttgt agagatggag tttcacctgt ttggccaggc 2160
 tgggtctcgaa ctctgtgtct taagtaatcc gccacctct gccatcaaag tttctgtttc 2220
 ttaagttggc tgccgagtac acaggttttc tttgtaaaat aattatttaa attgttaata 2280
 tgcattactt atatgctttt catttacaat gtatttcaca agaaaaataa aacaaagcaa 2340
 ataagaaaac 2350

<210> 84
 <211> 184
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 84
 gttgcagaga tgggtgaggat gtcttgcttt gttaccaggt ttgggtcttga atttgtggct 60
 ttaagtgatc ctcccacctt ggcctcccaa agtgctcggg ttacaggcgt acaacagtgc 120
 ctggcctgta ttttattgta attccttttt ccattctcat ctcaatgcat ttccaaatta 180
 gaga 184

<210> 85
 <211> 410
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 85
 aaaatatcag ctttattacc aaggatgact gtgctgcagg aggcggctca gtgtgaagaa 60
 ctacgggttt cctgatgttg aagctcagaa ttagccacac tgaccttctc agtcatgcat 120
 gatgccagga aaatcacagg cttccattct acagtgaagg gcttggagga gcaggcaata 180
 atctgtagtc ccagctact tggaggcagt ggacgggaag atggcttgag ccacggagt 240
 tccaagttgt agtgactat catcatgcc ctgcatctgc actccagcct gggtgacaga 300
 atgaaactct gtgtctccat tccccgtggg ttgcttggtt tggtttgatt tgggtctggg 360
 cttactactg ctgcctctcc gtttgactgg caaagtgtgg actgggcact 410

<210> 86
 <211> 16459
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 524 643 T3

<400> 86
 gtgcaatggt gcaatctcag ctcgctgtaa cctccgcctc ctgggttcaa gcaattctcc 60
 tgcctcagcc tcctgagtag ctgggattac aggtgcctgc caccatgcct ggctaatttt 120
 ttgtattttt agtagacaca gggtttcagc ttgttgacca ggctgggtctc gaaccctga 180
 tctcaggtga tccacctgcc tcggccaccc aaagtgtcgg gattacaggc atgagccacc 240
 gtgcccggat gaaaagtgtc tttaaaaaag cataccccgt ctctactaaa aatacaaaaa 300
 aaaaaattag ccagacatgg tggcaggcgc ctgtagtccc agctactcgg gaggctgagg 360
 caggataatg acgtgaaccc gggaggtgga gcttgcatg agccgagatt gcgccactgc 420
 actccagcct gggcgacaga gcgagactct gtctcaaaaa ataaataaat aaataaaata 480
 aaataaaata aaaaagcata aaataattca atttttttga aggactttta gaaactgttt 540
 aatttttagaa actatctgat tgtgatacat gctaacacac tcatatactc cctcctcccc 600
 acaacacaca cacagcctct ctttgctgct cataaagtct tcggaagctt tctcagtgtc 660
 tttaggagta tgacagaagt cttacatgg ccaacaggaa cctgcatggt cttttcacca 720
 cttactgtgt cttcctcatc tttctgttgt gctccccctt gtgctctcct ccagccctgc 780
 tgtcattcct ccacatggaa gtcttttttt tttttttttt ttttttgaga cagagtctcg 840
 ctctgtcgcc aggctggagt gcagtggcgc aatctcggct tactgcaacc tccgcctcct 900
 gggttcaagc gattctcctg cctcagcccc cccaagtagc tgggactata ggagcacacc 960
 accacgtcca gctaattttt gtatttttag tagagacagg gtttcacat gttggccaga 1020
 tctgctgacc tggctcgtgat ctctgacct tgtgatccac ccacgttggc ctcccaaagt 1080
 gctgggatta cagggtgtgag ccaccgcacc cggccaggaa gtcttttttg actcctgcca 1140
 tgttctcctg gcacttcttc cttatacaga gatcacacat gcacattgta catttgctca 1200
 gtgagtgtag ggactgctgc tctggttttc ttgtttgttt gttgcttatt tctgtatcac 1260
 caggatctaa cacaatgctt ggtagctgt acccgagtat ttactgagtg catgaattcc 1320
 atccattgta ttttctgtag ctacctgac tttatttgaa cttttcaaga tatctcattc 1380
 cattttggtg ttcttattat aatagaaatt agagaaaata tttgcaacca aaatgagaaa 1440
 aaggtaatat taatatacaa aaagctcata taagttactg aagaaaatgt ctaaagccct 1500
 aataaatagg caaagaatgt aaatagctaa gtcacaaaag aaatcttaga atgcttaaaa 1560
 gatccagggt caatgggttca tgcctgtaat cccaacactt taggaggcca aggcagtagg 1620
 atcacttgaa gccaggagtt acaagcttag caacaaagca agacctcatc tctacaaaaa 1680
 acaaaaaaat aaaaaaacta gccaggcgta gtggcactca cctgtagtcc cagctattct 1740
 agagccaagg gagggaggat tgccttgagc ccagggattt gacgctatgg tgagctatga 1800
 tcgtgtcact gcactcagcc tgggcaataa agagacacac tgactcttaa aaaaaatggc 1860
 caaaagagat ctgagaataa ttatctttac taggcatcaa ataagtcaa atcaaagcaa 1920

ES 2 524 643 T3

actgccacct	attaattgag	caaaacattt	aattgataat	ctatTTTTtca	gaatgtattg	1980
gtctagttag	aatatcaatt	cttacctttc	tgacagatga	ctagtccttt	gtaaataccc	2040
agtcacctct	tttcagttaa	agttgctgtc	tccaaggagt	ttgcaatcta	attggggagg	2100
taaaatctca	actcaagaaa	tgagaagtca	gcatgaaaac	ccattgatgt	cgtattgctt	2160
ttgctgctct	gatgtggtgg	ctcacacctg	taatcccagc	actttgggag	gctgggggtga	2220
gaggatcact	tgaaccaggg	agttcaagag	cagcctgggt	aacatggcca	aaccctgtgt	2280
caaaaaaagt	ttttaaaaaat	tagcccggcg	tggtggcaca	tgcttgtagt	cccagctact	2340
caggaggctg	aggtgagagg	atggctggag	gctggcaagt	agaggctgta	atgaactgag	2400
atggtgccac	cagaaggacg	gagtttccct	taaccaagat	aatatgtata	gtggctagtc	2460
tggcacatgg	cacttactgg	gtattccata	aagagtagtt	tatttcccca	aaatgtagag	2520
taagagtga	agactttgat	ccaatgtact	tctgtccacc	tacacaagca	aatagaatgt	2580
ttcaccagaa	taattagaca	aaaaatttta	tatgtaattg	gcacattgga	atccttgtaa	2640
attactcctt	ctgttggcca	agagattttac	tcctttgggtg	gaacttgtgt	ttttccatat	2700
gacaataata	tagtaatggc	aagtatatca	ataataataa	aacttttttt	aaaaagtaaa	2760
gggaaaatct	taccaaatta	atgtttcatt	ttaaggaaaa	tatgactcta	tgcccatTTT	2820
tttccttcca	ggatgttgcc	ttatggctgt	ttagcaacag	gagatcgctc	tggcctcatt	2880
gaagttgtga	gcacctctga	aacaattgct	gacattcagc	tgaacagtag	caatgtggct	2940
gctgcagcag	ccttcaacaa	agatgccctt	ctgaactggc	ttaaagaata	caactctggg	3000
ttagtttatt	ctgtttaatt	atcatttttc	tgtacaaaca	gccaaacaaa	tactgtatgc	3060
tcccaataga	agtcagcagt	gtgttagagg	aaatatttagt	gttttttatc	tattgcttca	3120
tttcttggtta	gaacaaaatg	acacatagcc	cttcgtaaag	tcttgtaa	ggtgaatg	3180
gaattctact	ttatctaaat	caaatttttg	agccccgcag	taaagttaca	atctatgaat	3240
ttaagtattt	aaagataaca	tactgaagcc	tttgttcaag	tgcatcagct	tctctaatta	3300
tgtgaatata	tgaacttaag	tgagttttta	atgagttggt	agattgtgat	ttctccaaac	3360
taaaaaatgc	aatgtttgga	attatggcta	tggtgttaga	aaagcactaa	tatataggaa	3420
ataaaagaac	ttcacagtgt	gagggggaaa	tggtctgcaa	gtatTTTTtg	ctaaagactt	3480
cagagtcaga	cacatTTTtat	cgagaacttg	taatattgcaa	atcagtttcc	aaattttgat	3540
cttaaggcct	tgtctccagg	gaatctctat	tacttacttc	taattgaaat	cagtgactta	3600
aatgtttgaa	actgcagtgc	ttaactctta	aacatgaaat	tgtagtcagt	ctttggTcaa	3660
aactaactaa	aatgttccca	acccttagca	tgatctagca	aagccatggg	ctcttctaag	3720
tactgtgaac	atgagtctac	tcacagcccc	accgaaacac	agctcccagg	acgtttgaat	3780
atctaaggcc	cagttatttta	atgtctttga	aggcagctct	ctcagcccag	cccctgtgaa	3840
gaccaccac	actccccctg	gctgatccac	atgttctctc	atacggtttt	ggcagctctg	3900
tgttctcctc	acaattaaaa	aggaaacaga	ggtatggttt	gggtctcact	ctacacgctt	3960

ES 2 524 643 T3

ggaggctgaa aacctttttt gcttctgttc ttttctcttg ttcagggatg acctggaccg 4020
 agccattgag gaattttacac tgtcctgtgc tggctactgt gtagcttctt atgtccttgg 4080
 gattggtgac agacatagtg acaacatcat ggtcaaaaaa actggccagg tgagctgctc 4140
 ctccaggatct gccaaagggcc ttagtaatgc tatttcttat gtatagcata atctcttggtg 4200
 caactcagcc agattctttt gtgattctta gtgtcatatc tttgtcttta cttcaatttc 4260
 tcactacctc tcgtttcata tatagtctac tacatgtatt catttgtttg cttgcttgat 4320
 ggtaagcatt tatttgttta aaaaattact aaaggctgtg tgtgggtggc cacgcctgta 4380
 atcccagcac tttgggatcc cgagccggcc ggattacctg aggtcaggag tttgagacca 4440
 gcctggtcaa catggcgaaa ccccgctctc actaaaaata taaaaattag ccaggcatgg 4500
 tggcaggcgc ctgtaatccc agctacttgg gagactgagg caggagaatc acttgaacct 4560
 gggaggcggg ggttgcagtg agccgagatc gcctcactgt gctccagcct gggcaacaag 4620
 agtgaaactc catctcaaaa aaaaattatt gaaaaaattt ttgtagttaa agtggcctgt 4680
 tcttcaatat aagaaatagt atttgggata catttgtagc taacagaagg agcggataat 4740
 gtactggatg tattaatttt aaagattacc aatgctattc atatcctttg cccacttttt 4800
 gatgggggtt tttgtttttt tcttgtaaat ttgtttgagt tcattgtaga ttctggacat 4860
 tagccatttg tcagatgagt aggttgcgaa aattttctcc cattttgtag gttgctgtt 4920
 cactctgatg gtagtttctt ttgctgtgca gaagctcttt agtttaatta gatccattt 4980
 gtcaattttg gcttttggtg ccattgcttt tgggtgttta gacatgaagt ccttgcccat 5040
 gcctatgtcc tgaatggtaa tgcctaagtt ttcttctagg gtttttatgg ttttaggtct 5100
 aacgtttaag tctttaatcc aaaagaagac atttatgcag ccaacagaca catgaaaaaa 5160
 tgctcatcat cactggccat cagagaaatg caaatcaaaa ccacagtggg ataccatctc 5220
 acaccagtta gaatggcaat cattaaaaag tcaggaaaca acaggtgctg gagaggatgt 5280
 ggagaaatag gaacactttt acattgtttg tgggactgta aactagttca accattgtgg 5340
 aagtcagtgt ggcgattcct cagggatcta gaactagaaa taccatttga cccagccatc 5400
 ccattactgg gtatataccc aaaggactat aaatcatgct gctataaaga cacatgcaca 5460
 cgtatgttta ttgcggcact attcacaata gcaaagactt ggaaccaacc caaatgtcca 5520
 acaatgatag actggattaa gaaaatgtgg cacatatata ccatggaata ctatgcagcc 5580
 ataaaaaagg atgagttcat gtcctttgta gggacatgga tgaaattgga aatcatcatt 5640
 ctcagtaaac tatcacaagg acaaaaaacc aaacaccgca tgttctcact catagatggg 5700
 aattgaacaa tgagaacaca tggacacagg aaggggaaca tcacactctg gggactgttg 5760
 tgggggtggg ggagggggga gggatagcat taggagatat acctaagtct aaaggacgag 5820
 ttaatgggta cagcacacca gcatggcaca tgtatacata tgtaactaac cggcacattg 5880
 tgcacatgta ccctaaaact taaaataaaa aaaaaaaaaa agattaccaa tgctaaaaaa 5940
 aaaaagttgg gatgaacccc acttgagtta ttttctcttt tagaacatca tacctaatta 6000

ES 2 524 643 T3

tatatgggag	aagggagaac	agtcgtgtga	gtaatagcat	tctgggggtac	ctaggggaatc	6060
tagaccatgt	tgtttataaa	gtacttaagt	tttcaaatga	aaatttcatt	tttcagagtg	6120
acatatattgt	aaacactttt	tatgttaagc	aaaaacagat	gagatatctt	agataatttt	6180
tcagtttagc	ccccctagga	attcccacat	tagaggcata	ctagaatgaa	aatctctctg	6240
ggtcactgtg	tgaacttttg	ttctatgagg	gaccacacagt	tttgtatctc	cttggaatc	6300
tggattagtt	ctggccttgg	ctttgagagt	tgatgtggaa	tgaatttgta	atgcactata	6360
atacatgaat	gcaccatgta	cgattgagga	atctcgtgtc	catacttaaa	aggagtccct	6420
tggacttccg	tccaatcaca	ttaaacactt	agattttatct	ccattttctt	cttttacacc	6480
tctaaaacaa	taataaggaa	ttaagaaata	tataaactca	agaagtcaaa	gatgatagga	6540
aaataggcca	cagtgggtga	aacctattac	cagacttcgg	ggtgatagaa	agtgagatag	6600
agaagtggca	gtgacttagc	agaactgaga	aaatagaaag	tcagtacttg	taaaggggta	6660
cgcaagtccc	ataaaagctc	tggaaatcaga	ggcaccatgt	atactgttca	aggagggata	6720
cagaaagagg	ctgaaacaga	actagttagc	agcttatata	tggaaaccagt	taggcactca	6780
agtccccttc	ccttatgccca	agaaggagac	agattttattc	tctgaagaaa	ctggttctga	6840
ctcaagcaca	cttattttcta	cagagactac	aagaaagggg	cccatattaa	aaatggagat	6900
ggagtgaag	tcggcgtagt	aaatggtaca	atctgcagcc	acttccactt	gctttattct	6960
aagaacagtg	gcagccagat	gtatagttga	ccctcatcaa	aagactaggt	gattctattc	7020
tagaaatctg	attggttcca	ttgaaaagtc	ctgcagatct	gacagttgag	atttctccct	7080
agtttctata	caaggaagtc	caccaatcaa	caagcaagcc	taccatgtac	atagaatttt	7140
cattcagctt	tttagtgatt	cattgttaaa	tatgaatggg	cagctaagga	ttaataact	7200
tttaaaaaat	gacaaaaatt	gaatatgttt	atcatgtacg	acatatgttt	ttgaagtatg	7260
tcttcattgt	ggacttgata	aattgagctg	acctgtgtgt	tacctcacat	acttatcttt	7320
ttttgtgatg	ataacattta	aaacctagtc	tttcagcagt	tttcaggaat	acaatatatt	7380
gttggttaact	atagttgccca	tgttgtaaga	cagatctgtt	gaacttattc	ctcctaagtg	7440
aaattttgta	ttatttgacc	agtatctccc	cagcacctgc	agccaccatt	ctactctcta	7500
ctggattagc	agacatttaa	gggaaacctc	taccatgaaa	gatagaaacc	aaataggcaa	7560
aatagggaag	aaaagaaaag	aactctggga	aaacagggta	actgcagtaa	acagaggggtg	7620
attttaaaaa	tcaaagcaaa	aaaatatatt	gtatctttta	agtaataata	ggattctggt	7680
ttttacaatc	agcacataga	ggtcttgaaa	attagaaata	ggaacaaaca	aaaagttaaa	7740
atagaaatag	tgtaaatatt	ttgtggcagg	catagttgta	agtgctttat	atataatcta	7800
atgccttcag	gcctgatgac	aaccttatag	agtggcggca	atagcccat	tttacaagtg	7860
aggatattaa	ggcaacagag	agtagacata	tcaggatttt	aaccctggga	gtttggctca	7920
tattcttttt	ttttaatcca	ccatgcctta	atatctccaa	aaaatatgat	aaatagagag	7980
aagatccaga	aacaatagag	actcagtcca	gggaggtata	ctctcagcct	aatggatatt	8040

ES 2 524 643 T3

ccagaaagaa	ggagaatggc	gtgaacctgg	gaggtggagc	ttgcagtaag	ctgaaatcac	8100
gccactgcac	tctagcctgg	gcgacagagc	gagactccgt	ctcaaaaaaa	aaaaaaaaaa	8160
aaaaaaagaa	gaggaaagaa	gggcacttac	taagcaaata	atatactaag	acatttccca	8220
gagccaatgt	tcatgaatat	ccagtcaaaa	tagcacaaaa	atcttctgag	aacggaagaa	8280
aaacaccctt	actaagtacc	tgcactatga	aatttcagtg	catcagacgt	aaagagaaag	8340
tcttaaaact	ttcacagaga	cacagcaggc	cacataccag	agtttagaag	tcaaaatgac	8400
ttggctcctc	aatagctaca	ttggcaatta	taagacagtg	cacgttagcc	ttcataatct	8460
tgagggaaaa	tgatttctaa	cctaaaattc	gataacccaa	cttttttttt	tttttctgag	8520
acggagactt	gctctgtcgc	ccaggctgga	gtgcagtggc	gtgatcccgg	ctcactgcag	8580
cctccgcctc	ctgggttcaa	gtgattctcc	tgcctcagcc	tccccaggca	gctgggggac	8640
cacaggcatg	cgccaccacg	cccagtcaag	tataaagggg	agaatgaaga	catttttcca	8700
acttgcaggg	tcacaaaact	tgtcactcct	ctgcatcttt	tctcagaggc	tgccagaata	8760
aggacatcta	ccaaaacaag	tgcctaaacc	aataattatc	aagtgggggtg	atcttttact	8820
caggggacat	ttgttaatat	atgaaaacag	ttttagtgtg	cataactggg	gggtggggta	8880
gtccagtgga	tagaggccag	ggatgctgct	aaacacccat	acaggacaga	accccatatc	8940
aaagaattat	atggcctatg	tcagtgtgtg	ccagtattga	gaaaccctgg	tctcaaccaa	9000
aagagaatgt	gatgtggaca	caaacggggc	tccaaatggg	agaagaggaa	aggggaaggcc	9060
caggatgatg	gctctgcagc	aacaccggag	aacaaccagc	ccagctagaa	accagtagat	9120
tacctgactg	tctggaaaac	agttttgaaa	atgatttgta	gatttggtgt	tgtttgattt	9180
gtagattttt	aaggagagtt	tggaagaagt	taatgctaag	gtcatagaac	actaagctaa	9240
atgaatgaat	gaatacatgc	gtacagtttt	ctaaaggaaa	aaaagggtgaa	catgtgaaaa	9300
ataaaaacac	tgaatattga	tgtaaccaga	aattatgaca	taatgtgcca	cagtgtgtag	9360
cattatgtta	gcataaaagt	actaaatctt	tatcttccat	aataagaata	gtaatataca	9420
attagggagc	aaaaataaat	ataaacatat	tatttagaaa	aatggaggca	gacaccagga	9480
aaaacaccta	gtgagaagag	taagaagtta	cctctaaaga	gtagcactca	atgtggggag	9540
ctagtagggc	aaggatgtac	ttttttgtgg	ttgttggtgt	tggtgagaca	gggtcttact	9600
ctgtcaccca	ggcaagagcg	tagtggcatc	atcatggccc	attgcagcct	cgacctccta	9660
ggctcaagca	attccccccac	ctcaccctcc	ctgagtagct	gggaccacag	gtgtgtgcca	9720
ctatgcctga	ctaatttttt	ccttcatttg	tagagatggg	gtctcgctat	gttgcttagg	9780
ctggccttga	actcctgggt	tcaagtgatc	ctcctgcctc	agcttcccaa	agtgtgtgga	9840
ttgcagacat	gagccaccac	aaccaacctg	tactcttttc	ttgttatgtt	ttatagaact	9900
atctgacttt	ttaaaaatca	gacattttta	ttctttggat	gtatttttct	ttctaaagcg	9960
tctccttttc	cactagatat	ctacagttta	atatcagggg	tatttattat	tgattgtaaa	10020
agtcttaaga	gtgttagata	tggtctcttc	tcacctggct	cagtgggcta	taaacagagg	10080

ES 2 524 643 T3

gagaagggct cagatgtgga tgggtatagt tcctgggggt ctaggactat ggaggttttg 10140
 ccttttatatt tggaaccac cagaaaaatg aaggaaatta aatcccattt gttttccagc 10200
 tcttccacat tgactttgga catattcttg gaaatttcaa atctaagttt ggcatataaa 10260
 gggagcgagt gccttttatt cttacctatg atttcatcca tgtcattcaa caaggaaaaa 10320
 caggaaatac agaaaagttt ggccggtgag tactgccctt gtgccaaggc tgaacacttc 10380
 taacattttc ttatctgacc aggtggacca gcattttcta gctgagatat atttggatct 10440
 gggagatatt cagtctgatt ataggaagct tttgggggaa tttgcctgtc agattattgt 10500
 gctggttcag aaattcccag ataggagaaa cagaatgcta gaaatttaaa atagttatta 10560
 tattttattc caataatata ctacctttta cctgtttcag aacattctct gaaactatta 10620
 agacagttga taggaagatg ctgaaaagac atctgctgtc attgtgtatg gactacagta 10680
 agggaactag aattcagggc aaatttttta atctctgacg tattactggc tacctacatg 10740
 ttccaagca taatacttgt ctttttgcct ttgtatcatc ttaaaatggg gacaaaaata 10800
 tgaaattaag ggctactatg atggttagag acatatcatg taaccaacac atacttaaca 10860
 aatcattgtc actatccttt atagttctgt ttgggtttct gcagaatata cctcagtggg 10920
 tctagttttc tctttggcaa aataagggga tacgattgga tggtcctcag cctggcgagg 10980
 taggtcatgc ctgtaatctc agcacttttg gaggccaagg cacacagatc actggaggtc 11040
 ggagtttgag accagcctga ccaacatggt gaaaccccg tctactaaa aatacaaaaa 11100
 gtagccaggt gtggtggcac acgcctgtaa tctcagctac tcaggaggct gaggcagaat 11160
 tgcttgaacc tggaaggcag aagttgcagt gagccaagat cagccactg cactccagcc 11220
 tgggagacag agcaagggtc catctcaaaa aaaaaacatt ggatgatctt cttgagggac 11280
 catcttgaag aggagagaga gggaaggcag gatgacagga aggagcaaaa gactgacac 11340
 tgattgaggg gacttttaaa aaattagttt ctggaatcag accacaaata tagaaccag 11400
 aagtatgttc agaaatcctt gtggattata attataactg atttaataat cagtcttgt 11460
 gtctcataga attaaaaagt ctagattatt attaaaaatg taatagcctt tcgtcataga 11520
 atttctattt agttttgttt ttgaaaaata tatctgtgat gttagagaga ttgattgttt 11580
 tatgtagatt ttagtcctgg gacaattttc gcagaagtaa aaatcagaaa tgaaccttta 11640
 gttcagtagg aattttctta ttctaataga aagtctagct gtgttttctt aatttcctgt 11700
 atgaaatgtg ctctctcccc tctaactctg tgctcatgtg gtttgctgca tcacccaaag 11760
 gttccgccag tgttgtgagg atgcataatc gatattacga cggcatggga atctcttcat 11820
 cactctcttt gcgctgatgt tgactgcagg gcttctgaa ctcacatcag tcaaagatat 11880
 acagtatctt aaggataaaa accacttttc cttctctctt ggactttgtg ggcatgagc 11940
 tcagtttttag ctgcctgttt tattcaagtg gctgaaggaa gtagaacaaa gtcatttcct 12000
 ctaagatggt tcttagccag gagggaaaga atctgggaag tacataaagg aggaattttg 12060
 tagagtagct tgtaaccag aagattttcc catcagtaga aggggcgtaa agaagactgg 12120

ES 2 524 643 T3

tattgggctg	tagccttctt	actcacatta	ctgaaagacc	gcagatcagg	agcgggttgc	12180
caccttgatt	ttccacagtc	tgcccttttc	ttgccaggat	cttagtaggt	cttgagtcac	12240
cttactggat	ttgggtggta	gtggcaagca	gctgtgcatc	ctgcagtaat	tataaattat	12300
tttcatcttc	aaaaaccttt	tggaagaagt	catattatct	ccctatcttg	gggttctgcc	12360
tcctgcagat	gatattttaa	taagaacatg	aagcatgctg	cctgatgggtg	gctggggagg	12420
cacaaccaat	ccagcctcct	gcagactttg	atattttgcac	atctctacta	aagttatata	12480
aatcatatt	ttcccccttc	catttttagga	ctctcttgca	ttagggaaga	gtgaagaaga	12540
agcactcaaa	cagtttaagc	aaaaatttga	tgaggcgctc	agggaaagct	ggactactaa	12600
agtgaactgg	atggcccaca	cagttcggaa	agactacaga	tcttaacgat	cagccttcgc	12660
tcctaattga	tttgttgggt	tcatttcatt	ttcattttgc	acttgcacta	aattgaacat	12720
gaccctgtta	gagatgttat	aaagggaaatg	aaatcctgga	actcagagtt	aaattaagaa	12780
caaggcatcc	cacagaacct	aatctgaaca	atccccgatg	attccctctg	ctttttgaat	12840
gcttccaaga	cttatcatga	aaactgtcaa	tggataatca	tttcttgctg	actttgcacg	12900
ccaaggaatg	ctactagggga	ttgtttccgt	ttttgtttgt	tttttcta	atttgggtact	12960
tcccagaatg	gtgtaaatac	ttcttttcaa	tgtgtgacc	aagtattgtc	actcagccaa	13020
caacttttcc	acacctgggg	gttggtggct	gttcttactg	tccaaatgaa	gctaaaaaga	13080
aaggcatctt	tcttcccttt	taaaattgtg	taaactgcaa	attataatat	aatttgaatt	13140
tatgattatt	ttccagaaga	aatcttgtaa	acctgtggat	actcattaat	tcttttgta	13200
atattttatt	ccatgatagc	atcattccag	ccagacttgc	tgaaaatcta	ctggtgaggc	13260
aatataata	tatataaata	tgctacatat	atattttata	aatttctagt	gggagttcta	13320
tataaatgtt	tctttgggtat	tcttcagcct	gtgattttaa	gttttacaaa	aagcagagct	13380
ttttcctaag	ttacttttca	gttaggtaac	tgtgtgatcc	agttcttcca	gctgcttcta	13440
taatgaggca	catattaata	cagtttttat	atgggtatcta	tgaaagagtt	cacttcatag	13500
agaataatac	ttgagcaa	gtatccaaga	aagcaagcaa	atgaaaagaa	acctatttat	13560
ggaataaaact	ccagatctga	aattcagtat	tttagaaaaa	tgccagctct	tcttactgta	13620
tttattaaaa	cttgtaataa	tgtgattttt	ttcaaggata	ttagttcaaa	ttgaaatggg	13680
ttcacgccac	acggaaatct	ttaagttatt	tgttgaggta	ccatatattt	aggggtgctag	13740
gggcaagtaa	tgtaatatg	tgcaatagga	actactgggt	tgaatgtgta	aatgggtgat	13800
ctctctgagt	cctggcaaca	tccagcaaaa	ctactgctta	ttctccaaag	aatattggga	13860
gctctcaatc	ctcgggtgata	tgggaaagag	aactgagtat	ttgccctatg	actgagcttt	13920
ctataggaat	ttatttaaag	aatgtttaat	tttgttggtc	ttcttaatgt	tctcagtcaa	13980
ataaatgagt	gagctgggtt	cggctgctct	tggaatgggt	gagcctcttc	tttatgggta	14040
gactgggcct	ttggaacttg	gcactggaac	tccaagaaat	ggccaagtca	gtagacaaac	14100
caacctcagg	aataggctaa	ggcttattat	ggcctcttcc	ctgacttctc	cccttgtttc	14160

ES 2 524 643 T3

ccagcctcat caggcatggt ataggaggcc ccctggactt tgggtgggagc ctgaggtaag 14220
 gagccatgca tatgggaggt gtcctgaagt ctgggtagtt acttggcact gagccaaggc 14280
 cagactctgc tgctttggag ctcttgttca tggggcagat gctggagcag tccagttcct 14340
 tggaataaac tcagctgagg atgggagttg gccctgaat tcctcatttc cagggtggt 14400
 gtagactcac tgagacttcc aggaatagaa ctatggaagg acaggtttgt tcagagatct 14460
 ttgtctagta gccaccacc atttcatgaa ccaggccgca ggtcagtgggt ttggagaatg 14520
 gtgaacactg ccaggaagaa atggatacca ttctttccag aggggtctcc tcagccaaaa 14580
 ggagggcctt gataaataca tgccaaatca gtgaagtcca agtcaactgt ttttccata 14640
 tgggcaccaa attgtatctt tcctgttttc tttgaagggt taagtaacgt gaccatagtc 14700
 acagagtagt tgatggagcc agtattcaaa cccagaaagt aagaagccta ttttaattat 14760
 ctgtgctctt tactcacaat gcctcagtat acatttcaga tttattgggt tccacaaata 14820
 gaaacctatg gaaattttga atcaaattgc attaaagctat agacaagggt gagacaaatt 14880
 gacatctcca gaatattgag ttttccaaaa tatgtaagtg gagtaccat ttatttagat 14940
 tatctttcat ttatatccgc aatgatttat agtattctgt gtttacatat tatgcatcgt 15000
 ttgttagatt cctgggtaag tgactttatt gtaagtttca ttgttgtaa tctatagcaa 15060
 tcatttcca agtgtggtcc cctgatgagg agcatcagca tcaccagaga gaactggta 15120
 aaaatgcaa ttcttaattt ttaatttttg tgagtacata gtagatatat atatgggata 15180
 catggaatat tttgatacag gcatataaca tgtaattatc gcatcagggt aattgggta 15240
 tccattacct caagcattta tcctttgtat tagaaacaat ccagttatac tcttttagtt 15300
 attttaagat ctataattaa attatcgact atagtactc tgttggtgta tcaaatacta 15360
 gatcttattc attcttacta tttttttgt acccatagaa atgcagattc ttggtggggc 15420
 ctggcagctc acacctgtaa tcccagcatt ttgggagggc gaggccgggg aatcacctga 15480
 ggtcaggagt tcaagattag cctggccaac atggtgaaac ctgtatctac taaaaacaca 15540
 aaaattagct gggcatggtg gctggctcct gtaatcccag ctactcgaag ggctgaggta 15600
 ggagaatcac ttgaaccag gaggcggagg ttgcagtagc cgagatcaca ccactgcact 15660
 ccagcctggg taacagagtg agactccatc tcaaaaaaag aaaaaaaaaa gaaatgcaca 15720
 tccttgagcc ctgccctgga gctactgatt tagaaatggg ggtggagccc caaacctgta 15780
 ttttaatttaa tttatttatt ttttttttt ttgagatgga gtctcgcttt gttgccagg 15840
 ctggagtgca gtggtgtgat ctgattcac ttcaacctcc acctcccagg ttcaagcaat 15900
 tatgtctcaa cctcccaggt ttagctggga ctacaggtat gcaccaccat gtccagctaa 15960
 tttttgtatt ttttaataaag acagggtttc accatattgg tcaggctggt ctgaactcc 16020
 tgacctcagg tgatccacct acctcaacct cccaaagtgc tgggattata ggcatgagcc 16080
 accgcacca gccaaacctg tttttcata aagttccaga gcaaagggtcc acaatacat 16140
 ttgatgtttg tatttagcag acttataaac tttctaatta atcctaaca tttatttcta 16200

ES 2 524 643 T3

tgaattttttt tttttttttc ttgagacagg gtctcactat gtcacccagg ctggagtgca 16260
 gtggcggtact ctcggctcac tgcaacctct gtctcctggg cttaggtggt cctccgacct 16320
 cagcctcctg aatagctggg gccacaggca tgcaccacca cacgcagcta atttttgttt 16380
 gtttgtttgt ttgttttaag agacggagggt ttaccatggt gcccagggtt gcctcaaact 16440
 tctggactca agcagtctg 16459

<210> 87
 <211> 1145
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 87
 attctctccc cagcttgctg agccctttgc tcccctggcg actgcctgga cagtcagcaa 60
 ggaattgtct cccagtgcat tttgccctcc tggctgccaa ctctggctgc taaagcggct 120
 gccacctgct gcagtctaca cagcttcggg aagaggaaag gaacctcaga ccttcagat 180
 cgcttcctct cgcaacaaac tatttgctgc aggaataaag atggctgctg aaccagtaga 240
 agacaattgc atcaactttg tggcaatgaa atttattgac aatacgcttt actttatagc 300
 tgaagatgat gaaaacctgg aatcagatta ctttggcaag cttgaatcta aattatcagt 360
 cataagaaat ttgaatgacc aagttctctt cattgaccaa ggaaatcggc ctctatttga 420
 agatatgact gattctgact gtagagataa tgcaccccg accatattta ttataagtat 480
 gtataaagat agccagccta gaggtatggc tgtaactatc tctgtgaagt gtgagaaaat 540
 ttcaactctc tcctgtgaga acaaaattat ttcctttaag gaaatgaatc ctctgataa 600
 catcaaggat acaaaaagtg acatcatatt ctttcagaga agtgtcccag gacatgataa 660
 taagatgcaa tttgaatctt catcatacga aggatacttt ctagcttgtg aaaaagagag 720
 agaccttttt aaactcattt tgaaaaaaga ggatgaattg ggggatagat ctataatgtt 780
 cactgttcaa aacgaagact agctattaaa atttcatgcc gggcgagtg gctcacgcct 840
 gtaatcccg ccctttggga ggctgaggcg ggcagatcac cagaggtcag gtgttcaaga 900
 ccagcctgac caacatggtg aaacctcatc tctactaaaa atacaaaaaa ttagctgagt 960
 gtagtgacgc atgccctcaa tcccagctac tcaagaggct gaggcaggag aatcacttgc 1020
 actccggagg tagaggttgt ggtgagccga gattgcacca ttgcgctcta gcctgggcaa 1080
 caacagcaaa actccatctc aaaaaataaa ataaataaat aaacaaataa aaaattcata 1140
 atgtg 1145

10

<210> 88
 <211> 732
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 88
 tttttttttt ttttttttgg acacagggtc ttgctgttgc ccaggctgga gtgcagtggc 60
 atgaccatag ctactgcag ccttgacttc cttaactcaa gcaatcctct tgcctcagcc 120

ES 2 524 643 T3

tcctgtagca ctgtaggcac acacaactat gcctggctaa ttttaacatt tttctttcac	180
cttcttgacc cttatcttct atacccggct aattttttgt agagacagtg tcttgctatg	240
ttgtccaagc tggctttgaa ttcctcgcct caagcaatcc ttccacctca gcttcctgag	300
tgtaggatt acaggcatga gccactgcac ctggcctcca acaggtaatt ttagaacatt	360
tttccctcta cactaattac cctcctataa cctccatttg ttatcactta ctttctgatg	420
ttgtattcat agagcatgaa tatcttagaa agatggcacc atccttctat taataagacc	480
agcagaatag ctcagtttaa agttcctcta aacccaagaa aatatcaaac aaaaatgtct	540
tttttttagat aaatttgaag tcagaagata ttttgatatg agtctagtca tctcttggtg	600
tccatggggg attggttcct gaaacccttg gataccaaaa tccacagaag gatgctcaag	660
tctctgtaaa atagcatagt atttatatat agcctatgca catttcccca tacactttag	720
attactctag at	732

<210> 89
 <211> 2914
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 89	
gtgctctgag tttttggttt ctgtttcacc ttgtgtctga gctgggtctga aggctgggtg	60
ttcagactga gcttcctgcc tgcctgtacc ccgccaacag cttcagaaga aggtgactgg	120
tggtgcctg aggaatacca gtgggcaaga gaattagcat ttctggagca tctgctgtct	180
gagcagcccc tgggtgcgtc cactttctgg gcacgtgagg ttgggccttg gccgcctgag	240
cccttgagtt ggtcacttga accttgggaa tattgagatt atattctcct gcctttttaa	300
aagatggact tcagcagaaa tctttatgat attggggaac aactggacag tgaagatctg	360
gcctccctca agttcctgag cctggactac attccgcaaa ggaagcaaga acccatcaag	420
gatgccttga tgttattcca gagactccag gaaaagagaa tggtggagga aagcaatctg	480
tccttcctga aggagctgct cttccgaatt aatagactgg atttgctgat tacctaccta	540
aacactagaa aggaggagat ggaaagggaa cttcagacac caggcagggc tcaaatttct	600
gcctacaggt tccacttctg ccgcatgagc tgggctgaag caaacagcca gtgccagaca	660
cagtctgtac ctttctggcg gagggctgat catctattaa taagggtcat gctctatcag	720
atttcagaag aagtgagcag atcagaattg aggtctttta agtttctttt gcaagaggaa	780
atctccaaat gcaaactgga tgatgacatg aacctgctgg atattttcat agagatggag	840
aagaggggtca tcctgggaga aggaaagttg gacatcctga aaagagtctg tgcccaaadc	900
aacaagagcc tgctgaagat aatcaacgac tatgaagaat tcagcaaagg ggaggagtgtg	960
tgtggggtaa tgacaatctc ggactctcca agagaacagg atagtgaatc acagactttg	1020
gacaaagttt accaaatgaa aagcaaacct cggggatact gtctgatcat caacaatcac	1080
aattttgcaa aagcacggga gaaagtgcc aaacttcaca gcattagggg caggaatgga	1140
acacacttgg atgcaggggc tttgaccacg acctttgaag agcttcattt tgagatcaag	1200

ES 2 524 643 T3

cccacgatg actgcacagt agagcaaadc tatgagattt tgaaaatcta ccaactcatg 1260
 gaccacagta acatggactg cttcatctgc tgtatcctct cccatggaga caagggcatc 1320
 atctatggca ctgatggaca ggaggcccc atctatgagc tgacatctca gttcactggt 1380
 ttgaagtgcc cttcccttgc tggaaaaccc aaagtgtttt ttattcaggc ttgtcagggg 1440
 gataactacc agaaaggat acctgttgag actgattcag aggagcaacc ctatttagaa 1500
 atggatttat catcacctca aacgagatat atcccggatg aggctgactt tctgctgggg 1560
 atggccactg tgaataactg tgtttcctac cgaaaccctg cagaggggaa ctggtacatc 1620
 cagtcacttt gccagagcct gagagagcga tgtcctcgag gcgatgatat tctcaccatc 1680
 ctgactgaag tgaactatga agtaagcaac aaggatgaca agaaaaacat ggggaaacag 1740
 atgcctcagc ctactttcac actaagaaaa aaacttgtct tcccttctga ttgatggtgc 1800
 tattttgttt gttttgtttt gttttgtttt tttagacag aatctcgctc tgtcgcccag 1860
 gctggagtgc agtggcgtga tctcggtcga ccgcaagctc cgcctcccgg gttcaggcca 1920
 ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gactacaggg gcccgccacc acacctggct 1980
 aattttttaa aaatattttt agtagagaca gggtttact gtgttagcca ggggtgtctt 2040
 gatctcctga cctcgtgatc caccacctc ggcctcccaa agtgctggga ttacaggcgt 2100
 gagccaccgc gcctggccga tggactatt tagatataac actatgttta ttactaatt 2160
 ttctagattt tctactttat taattgtttt gcactttttt ataagagcta aagttaaata 2220
 ggatattaac aacaataaca ctgtctcctt tctcttatgc ttaaggcttt gggaatgttt 2280
 ttagctggtg gcaataaata ccagacacgt acaaaatcca gctatgaata tagagggtt 2340
 atgattcaga ttgttatcta tcaactataa gccactggtt aatattctat taactttaat 2400
 tctctttcaa agctaaattc cacactacca cattaaaaaa attagaaagt agccacgtat 2460
 ggtggctcat gtctataatc ccagcacttt gggagggtga ggtgggagga ttgcttgaac 2520
 ccaagaggtc aaggctgcag tgagccatgt tcacaccgct gcactcaagc ttgggtgaca 2580
 gaacaagacc ccgtctcaa aaaaattttt tttttaataa aacaaaattt gtttgaaatc 2640
 ttttaaaaat tcaaatgatt tttaacaagt ttaataagc tctcccaaa cttgctttat 2700
 gccttcttat tgccttttat atatatatat gcttggttaa ctatatttgc ttttgctaa 2760
 caatgctctg gggctttttt atgcatttgc atttgctctt tcactctctgc ttggattatt 2820
 ttaaatcatt aggaattaag ttatctttaa aatttaagta tcttttttca aaaacatttt 2880
 ttaatagaat aaaatataat ttgatcttat taaa 2914

<210> 90
 <211> 2153
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 90
 aagactgcga gctccccgca cccctctgca ctccctctgg ccggcccagg gcgccttcag 60

ES 2 524 643 T3

cccaacctcc ccagccccac gggcgccacg gaacccgctc gatctcgccg ccaactggta 120
 gacatggaga cccctgcctg gccccgggtc ccgcgccccg agaccgccgt cgctcggacg 180
 ctcttgctcg gctgggtctt cgcccagggtg gccggcgctt caggcactac aaatactgtg 240
 gcagcatata atttaacttg gaaatcaact aatttcaaga caattttgga gtgggaaccc 300
 aaacccgtca atcaagtcta cactgttcaa ataagcacta agtcaggaga ttggaaaagc 360
 aaatgctttt acacaacaga cacagagtgt gacctcaccg acgagattgt gaaggatgtg 420
 aagcagacgt acttggcacg ggtcttctcc taccggcgag ggaatgtgga gagcaccggt 480
 tctgctgggg agcctctgta tgagaactcc ccagagttca caccttacct ggagacaaac 540
 ctcgacagc caacaattca gagttttgaa cagggtgggaa caaaagtga tgtgaccgta 600
 gaagatgaac ggacttttagt cagaaggaac aacactttcc taagcctccg ggatgttttt 660
 ggcaaggact taattttatac actttattat tggaaatctt caagttcagg aaagaaaaca 720
 gccaaaacaa acactaatga gtttttgatt gatgtggata aaggagaaaa ctactgtttc 780
 agtgttcaag cagtgattcc ctcccgaaca gttaaccgga agagtacaga cagcccggta 840
 gagtgtatgg gccaggagaa aggggaattc agagaaatat tctacatcat tggagctgtg 900
 gtatttgtgg tcatcatcct tgtcatcatc ctggctatat ctctacacaa gtgtagaaag 960
 gcaggagtgg ggcagagctg gaaggagaac tccccactga atgtttcata aaggaaagcac 1020
 tgttggagct actgcaaag ctatattgca ctgtgaccga gaacttttaa gaggatagaa 1080
 tacatggaaa cgcaaagtag tatttcggag catgaagacc ctggagttca aaaaactctt 1140
 gatatgacct gttattacca ttagcattct ggttttgaca tcagcattag tcactttgaa 1200
 atgtaacgaa tgggtactaca accaattcca agttttaatt tttaacacca tggcaccttt 1260
 tgcacataac atgctttaga ttatatattc cgcacttaag gattaaccag gtcgtccaag 1320
 caaaaacaaa tgggaaaatg tcttaaaaaa tcctgggtgg acttttgaaa agcttttttt 1380
 tttttttttt tttgagacgg agtcttgctc tgttgcccag gctggagtgc agtagcacga 1440
 tctcggctca cttgcacct cctctctctg ggttcaagca attgtctgcc tcagcctccc 1500
 gagtagctgg gattacaggt gcgcactacc acgccaagct aatttttgta ttttttagta 1560
 gagatggggg ttcacatct tggccagggt ggtcttgaat tcctgacctc agtgatccac 1620
 ccaccttggc ctcccaaaga tgctagtatt atgggcgtga accaccatgc ccagccgaaa 1680
 agcttttgag gggctgactt caatccatgt aggaaagtaa aatggaagga aattgggtgc 1740
 atttctagga cttttctaac atatgtctat aatatagtgt ttaggttctt ttttttttca 1800
 ggaatacatt tggaaattca aaacaattgg gcaaactttg tattaatgtg ttaagtgcag 1860
 gagacattgg tattctgggc agcttcctaa tatgctttac aatctgcact ttaactgact 1920
 taagtggcat taaacatttg agagctaact atatttttat aagactacta taaaactac 1980
 agagtttatg atttaaggta cttaaagctt ctatggttga cattgtatat ataatttttt 2040
 aaaaagggtt ttctatatgg ggattttcta tttatgtagg taatattgtt ctatttgtat 2100

atattgagat aatttatitta atatacttta aataaaggtg actgggaatt gtt 2153

<210> 91

<211> 5133

5 <212> ARN

<213> *Homo sapiens*

<400> 91

cctctttcac	cctgtctagg	ttgccagcaa	atccacggg	cctcctgacg	ctgcccctgg	60
ggccacaggt	ccctcgagt	ctggaaggat	gaaggattcc	tgcatcactg	tgatggccat	120
ggcgctgctg	tctgggttct	ttttcttcgc	gccggcctcg	agctacaacc	tggacgtgcg	180
gggcgcgcgg	agcttctccc	caccgcgcgc	cgggaggcac	tttgataacc	gcgtcctgca	240
ggtcggaaac	ggggtcatcg	tgggagctcc	aggggagggg	aacagcacag	gaagcctcta	300
tcagtgccag	tcgggcacag	gacactgcct	gccagtcacc	ctgagagggt	ccaactatac	360
ctccaagtac	ttgggaatga	ccttggcaac	agacccca	gatggaagca	ttttggcctg	420
tgaccctggg	ctgtctcgaa	cgtgtgacca	gaacacctat	ctgagtggcc	tgtgttacct	480
cttccgccag	aatctgcagg	gtcccatgct	gcaggggcgc	cctggttttc	aggaatgtat	540
caagggcaac	gtagacctgg	tatttctggt	tgatggttcg	atgagcttgc	agccagatga	600
atttcagaaa	attctggact	tcatgaagga	tgtgatgaag	aaactcagca	acacttcgta	660
ccagtttgct	gctgttcagt	ttccacaag	ctacaaaaca	gaatttgatt	tctcagatta	720
tgtaaataatg	aaggacctg	atgctctgct	gaagcatgta	aagcacatgt	tgtgttgac	780
caataccttt	ggtgccatca	attatgtcgc	gacagagggt	ttccgggagg	agctgggggc	840
ccggccagat	gccaccaaag	tgcttatcat	catcacggat	ggggaggcca	ctgacagtgg	900
caacatcgat	gcggccaaag	acatcatccg	ctacatcatc	gggattggaa	agcattttca	960
gaccaaggag	agtcaggaga	ccctccacaa	atttgcata	aaacccgcga	gcgagtttgt	1020
gaaaattctg	gacacatttg	agaagctgaa	agatctattc	actgagctgc	agaagaagat	1080
ctatgtcatt	gagggcacaa	gcaaacagga	cctgacttcc	ttcaacatgg	agctgtcctc	1140
cagcggcatc	agtgtgacc	tcagcagggg	ccatgcagtc	gtgggggcag	taggagccaa	1200
ggactgggct	gggggctttc	ttgacctgaa	ggcagacctg	caggatgaca	catttatttg	1260
gaatgaacca	ttgacaccag	aagtgagagc	aggctatttg	ggttacaccg	tgacctggct	1320
gccctcccgg	caaaagactt	cgttgctggc	ctcgggagcc	cctcgatacc	agcacatggg	1380
ccgagtgtctg	ctgttccaag	agccacaggg	cggaggacac	tggagccagg	tccagacaat	1440
ccatgggacc	cagattggct	cttatttcgg	tggggagctg	tgtggcgctg	acgtggacca	1500
agatggggag	acagagctgc	tgctgattgg	tgccccactg	ttctatgggg	agcagagagg	1560
aggccgggtg	tttatctacc	agagaagaca	gttgggggtt	gaagaagtct	cagagctgca	1620
gggggacccc	ggctaccac	tcgggcgggt	tggagaagcc	atcactgctc	tgacagacat	1680
caacggcgat	gggctggtag	acgtggctgt	gggggcccc	ctggaggagc	agggggctgt	1740
gtacatcttc	aatgggaggc	acggggggct	tagtccccag	ccaagtcagc	ggatagaagg	1800

ES 2 524 643 T3

gaccaagtg	ctctcaggaa	ttcagtgggt	tggacgctcc	atccatgggg	tgaaggacct	1860
tgaaggggat	ggcttggcag	atgtggctgt	gggggctgag	agccagatga	tcgtgctgag	1920
ctcccggccc	gtggtggata	tggtcaccct	gatgtccttc	tctccagctg	agatcccagt	1980
gcatgaagtg	gagtgtcct	attcaaccag	taacaagatg	aaagaaggag	ttaatatcac	2040
aatctgtttc	cagatcaagt	ctctctaccc	ccagttccaa	ggccgcctgg	ttgccaatct	2100
cacttacact	ctgcagctgg	atggccaccg	gaccagaaga	cgggggttgt	tcccaggagg	2160
gagacatgaa	ctcagaagga	atatagctgt	caccaccagc	atgtcatgca	ctgacttctc	2220
atttcatttc	ccggtatgtg	ttcaagacct	catctcccc	atcaatgttt	ccctgaattt	2280
ctctcttttg	gaggaggaag	ggacaccgag	ggaccaaaag	gcgcagggca	aggacatacc	2340
gcccacctg	agaccctccc	tgcactcgga	aacctgggag	atcccttttg	agaagaactg	2400
tggggaggac	aagaagtgtg	aggcaaactt	gagagtgtcc	ttctctcctg	caagatccag	2460
agccctgctg	ctaactgctt	ttgccagcct	ctctgtggag	ctgagcctga	gtaacttgga	2520
agaagatgct	tactgggtcc	agctggacct	gcacttcccc	ccgggactct	ccttccgcaa	2580
ggtggagatg	ctgaagcccc	atagccagat	acctgtgagc	tgcgaggagc	ttcctgaaga	2640
gtccaggctt	ctgtccaggg	cattatcttg	caatgtgagc	tctcccatct	tcaaagcagg	2700
ccactcgggt	gctctgcaga	tgatgtttaa	tacactggta	aacagctcct	ggggggactc	2760
ggttgaattg	cacgccaatg	tgacctgtaa	caatgaggac	tcagacctcc	tggaggacaa	2820
ctcagccact	accatcatcc	ccatcctgta	ccccatcaac	atcctcatcc	aggaccaaga	2880
agactccaca	ctctatgtca	gtttcacccc	caaaggcccc	aagatccacc	aagtcaagca	2940
catgtaccag	gtgaggatcc	agccttccat	ccacgaccac	aacataccca	ccctggaggc	3000
tgtggttggg	gtgccacagc	ctcccagcga	ggggcccatc	acacaccagt	ggagcgtgca	3060
gatggagcct	cccgtgccct	gccactatga	ggatctggag	aggctcccgg	atgcagctga	3120
gccttgtctc	cccggagccc	tgttccgctg	ccctgttgtc	ttcaggcagg	agatcctcgt	3180
ccaagtgatc	gggactctgg	agctgggtgg	agagatcgag	gcctcttcca	tgttcagcct	3240
ctgcagctcc	ctctccatct	ccttcaacag	cagcaagcat	ttccacctct	atggcagcaa	3300
cgctccctg	gccaggttg	tcatgaaggt	tgacgtggtg	tatgagaagc	agatgctcta	3360
cctctacgtg	ctgagcgga	tcggggggct	gctgtgctg	ctgctcattt	tcatagtgtc	3420
gtacaagggt	ggtttcttca	aacggaacct	gaaggagaag	atggaggctg	gcagagggtg	3480
cccgaatgga	atccctgcag	aagactctga	gcagctggca	tctgggcaag	aggctgggga	3540
tcccggctgc	ctgaagcccc	tccatgagaa	ggactctgag	agtgggtggg	gcaaggactg	3600
agtccaggcc	tgtgagggtg	agagtgccca	gaactggact	caggatgccc	agggccactc	3660
tgcctctgcc	tgattctgct	cgtgtgccct	cgggcgagtc	actgcctctc	cctggccctc	3720
agtttcccta	tctcgaacat	ggaactcatt	cctgaatgtc	tcctttgcag	gctcataggg	3780
aagacctgct	gagggaccag	ccaagagggc	tgcaaaagtg	agggcttgtc	attaccagac	3840

ES 2 524 643 T3

gggttcaccag cctctcttgg ttccttcctt ggaagagaat gtctgatcta aatgtggaga 3900
 aactgtagtc tcaggaccta gggatgttct ggccctcacc cctgccctgg gatgtccaca 3960
 gatgcctcca cccccagaa cctgtccttg cactctccc tgcactggag tccagtctct 4020
 tctgctggca gaaagcaa atgtgacctgt tctactacgt actgtggcac acgccttggt 4080
 cttggccaaa gaccaaattc cttggcatgc cttccagcac cctgcaaaat gagaccctcg 4140
 tggccttccc cagcctcttc tagagccgtg atgcctccct gttgaagctc tggtagacacc 4200
 agcctttctc ccaggccagg ctcttctctg tcttcttgca ttcaccaga cagctccctc 4260
 tgctgaacc ttccatctcg cccaccctc cttccttgac cagcagatcc cagctcacgt 4320
 cacacacttg gttgggtcct cacatcttcc acacttccac caccctgcac tactccctca 4380
 aagcacacgt catgtttctt catccggcag cctggatgtt ttttccctgt ttaatgattg 4440
 acgtacttag cagctatctc tcagtgaact gtgagggtaa aggctatact tgtcttggtc 4500
 accttgggat gacgccgcag gatatgtcag ggcgtgggac atctagtagg tgcttgacat 4560
 aatttactg aattaatgac agagccagt ggaagataca gaaaagagg gccggggctg 4620
 ggcgcgggtg ttcacgcctg taatcccagc actttgggag gccaaggagg gtggatcacc 4680
 tgaggctcagg agttagaggc cagcctggcg aaaccccatc tctactaaa atacaaaatc 4740
 caggcgtggt ggcacacacc ttagtccca gctactcagg aggttgagg aggagaattg 4800
 cttgaacctg ggaggtggag gttgcagtga gccaaagatt cgccattgca ctccagcctg 4860
 ggcaacacag cgagactccg tctcaaggaa aaaataaaaa taaaagcgg gcacgggccc 4920
 ggacatcccc acccttggag gctgtcttct caggctctgc cctgccctag ctccacacc 4980
 tctcccagga cccatcacgc ctgtgcagt gccccacag aaagactgag ctcaagggtg 5040
 gaaccacgtc tgctaacttg gagccccagt gccaaagcaca gtgcctgcat gtatttatcc 5100
 aataaatgtg aaattctgtc caaaaaaaaa aaa 5133

<210> 92
 <211> 2357
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 92
 cgagcttggc tgcttctggg gcctgtgtgg ccctgtgtgt cggaagatg gagcaagaag 60
 ccgagcccga ggggaggccg cgaccctct gaccgagatc ctgctgcttt cgcagccagg 120
 agcaccgtcc ctccccggat tagtgcgtag gagcgcccag tgccctggcc cggagagtgg 180
 aatgatcccc gagggccagg gcgtcgtgct tccgcgcgcc ccgtgaagga aactggggag 240
 tcttgaggga ccccgactc caagcgcgaa aaccccgat ggtgaggagc aggcaaatgt 300
 gcaataccaa catgtctgta cctactgat gtgctgtaac cacctcacag attccagctt 360
 cggaacaaga gaccctgggt agaccaaagc cattgctttt gaagttatta aagtctgttg 420
 gtgcacaaaa agacacttat actatgaaag aggttctttt ttatcttggc cagtatatta 480

ES 2 524 643 T3

tgactaaacg attatatgat gagaagcaac aacatattgt atattgttca aatgatcttc 540
 taggagattt gtttggcgtg ccaagcttct ctgtgaaaga gcacaggaaa atatatacca 600
 tgatctacag gaacttggtg gtagtcaatc agcaggaatc atcggactca ggtacatctg 660
 tgagtggaga caggtgtcac cttgaagggt ggagtgatca aaaggacctt gtacaagagc 720
 ttcaggaaga gaaaccttca tcttcacatt tggtttctag accatctacc tcatctagaa 780
 ggagagcaat tagtgagaca gaagaaaatt cagatgaatt atctggtgaa cgacaaagaa 840
 aacgccacaa atctgatagt atttcccttt cctttgatga aagcctggct ctgtgtgtaa 900
 taagggagat atgttgtgaa agaagcagta gcagtgaatc tacagggacg ccatcgaatc 960
 cggatcttga tgctggtgta agtgaacatt caggtgattg gttggatcag gattcagttt 1020
 cagatcagtt tagtgtagaa tttgaagttg aatctctcga ctcagaagat tatagcctta 1080
 gtgaagaagg acaagaactc tcagatgaag atgatgaggt atatcaagtt actgtgtatc 1140
 aggcagggga gagtgatata gattcatttg aagaagatcc tgaaatttcc ttagctgact 1200
 attggaatg cacttcatgc aatgaaatga atccccct tccatcacat tgcaacagat 1260
 gttgggccct tcgtgagaat tggcttcctg aagataaagg gaaagataaa ggggaaatct 1320
 ctgagaaagc caaactggaa aactcaacac aagctgaaga gggctttgat gttcctgatt 1380
 gtaaaaaaac tatagtgaat gattccagag agtcatgtgt tgaggaaaat gatgataaaa 1440
 ttacacaagc ttcacaatca caagaaagt aagactattc tcagccatca acttctagta 1500
 gcattattta tagcagcaa gaagatgtga aagagtttga aagggaagaa acccaagaca 1560
 aagaagagag tgtggaatct agtttgcccc ttaatgccat tgaaccttgt gtgatttgtc 1620
 aaggctgacc taaaaatggt tgcattgtcc atggcaaaac aggacatctt atggcctgct 1680
 ttacatgtgc aaagaagcta aagaaaagga ataagccctg ccagtatgt agacaaccaa 1740
 ttcaaatgat tgtgctaact tatttcccc agttgacctg tctataagag aattatatat 1800
 ttctaactat ataaccctag gaatttagac aacctgaaat ttattcacat atatcaaagt 1860
 gagaaaatgc ctcaattcac atagatttct tctctttagt ataattgacc tactttggta 1920
 gtggaatagt gaatacttac tataatttga cttgaatatg tagctcatcc ttacaccaa 1980
 ctctaatatt taaataattt ctactctgtc ttaaatgaga agtacttgggt tttttttttt 2040
 cttaaatatg tatatgacat ttaaatgtaa cttattattt tttttgagac cgagtcttgc 2100
 tctgttacc aggctggagt gcagtggcgt gatcttggct cactgcaagc tctgcctccc 2160
 gggttcgcac cattctcctg cctcagcctc ccaattagct tggcctacag tcatctgcca 2220
 ccacacctgg ctaatttttt gtacttttag tagagacagg gtttcaccgt gttagccagg 2280
 atggtctcga tctcctgacc tcgtgatccg cccacctcgg cctcccaaag tgctgggatt 2340
 acaggcatga gccaccg 2357

<210> 93

<211> 4034

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 524 643 T3

<400> 93

```

agggagagggc agagagggcag gcagcctgct gggctcttcc tgctgttgaa aacttaccgc      60
gcccttacag aggaaatctt cctcctctct tctgccctga atgttttccc aaacatgaag      120
gtgataagct tattcatttt ggtgggattt ataggagagt tccaaagttt ttcaagtgcc      180
tcctctccag tcaactgcc a gtgggacttc tatgccccctt ggtcagaatg caatggctgt      240
accaagactc agactcgcag gcggtcagtt gctgtgtatg ggcagtatgg aggccagcct      300
tgtgttgga atgcttttga aacacagtcc tgtgaacct caagaggatg tccaacagag      360
gagggatgtg gagagcgttt cagggtgctt tcagggtcagt gcatcagcaa atcattgggt      420
tgcaatgggg attctgactg tgatgaagac agtgctgatg aagacagatg tgaggactca      480
gaaaggagac cttcctgtga tatcgataaa cctcctccta acatagaact tactggaaat      540
ggttacaatg aactcactgg ccagtttagg aacagagtca tcaataccaa aagttttgggt      600
ggtcaatgta gaaagggtgt tagtggggat ggaaaagatt tctacaggct gagtggaaat      660
gtcctgtcct atacattcca ggtgaaaata aataatgatt ttaattatga attttacaat      720
agtacttggt cttatgtaaa acatacgtcg acagaacaca catcatctag tcggaagcgc      780
tcctttttta gatcttcac atcttcttca cgcagttata cttcacatac caatgaaatc      840
cataaaggaa agagttacca actgctgggt gttgagaaca ctggtgaagt ggctcagttc      900
attaataaca atccagaatt tttacaactt gctgagccat tctggaagga gctttccac      960
ctcccccttc tgtatgacta cagtgcctac cgaagattaa tcgaccagta cgggacacat     1020
tatctgcaat ctgggtcggt aggaggagaa tacagagttc tattttatgt ggactcagaa     1080
aaattaaaac aaaatgattt taattcagtc gaagaaaaga aatgtaaatc ctcagggttg     1140
cattttgtcg ttaaattttc aagtcattga tgcaaggaaac tggaaaacgc tttaaaagct     1200
gcttcaggaa cccagaacaa tgtattgcga ggagaaccgt tcatcagagg gggagggtgca     1260
ggcttcatat ctggccttag ttacctagag ctggacaatc ctgctggaaa caaaaggcga     1320
tattctgcct gggcagaatc tgtgactaat cttcctcaag tcataaaaca aaagctgaca     1380
cctttatatg agctggtaaa ggaagtacct tgtgcctctg tgaaaaaact atacctgaaa     1440
tgggctcttg aagagtatct ggatgaattt gaccctgtc attgccggcc ttgtcaaaat     1500
ggtggtttgg ctactgttga ggggacccat tgtctgtgcc attgcaaacc gtacacattt     1560
ggtgcggcgt gtgagcaagg agtcctcgta gggaatcaag caggaggggt tgatggagggt     1620
tggagttgct ggtcctcttg gagccccctgt gtccaaggga agaaaacaag aagccgtgaa     1680
tgcaataacc cacctcccag tgggggtggg agatcctgcg ttggagaaac gacagaaagc     1740
acacaatgcg aagatgagga gctggagcac ttgaggttgc ttgaaccaca ttgctttcct     1800
ttgtcttttg ttccaacaga attctgtcca tcacctctg ccttgaaaga tggatttgtt     1860
caagatgaag gtacaatgtt tcctgtgggg aaaaatgtag tgtacacttg caatgaagga     1920
tactctctta ttggaaaccc agtggccaga tgtggagaag atttacggtg gcttggtggg     1980

```

ES 2 524 643 T3

gaaatgcatt	gtcagaaaat	tgctgtgtt	ctacctgtac	tgatggatgg	catacagagt	2040
cacccccaaa	aacctttcta	cacagttggt	gagaagggtga	ctgtttcctg	ttcagggtggc	2100
atgtccttag	aaggctcttc	agcatttctc	tgtggctcca	gccttaagtg	gagtcctgag	2160
atgaagaatg	cccgtgtgt	acaaaaagaa	aatccgttaa	cacaggcagt	gcctaaatgt	2220
cagcgtctgg	agaaactgca	gaattcaaga	tgtgtttgta	aaatgcccta	cgaatgtgga	2280
ccttccttgg	atgtatgtgc	tcaagatgag	agaagcaaaa	ggatactgcc	tctgacagtt	2340
tgcaagatgc	atgttctcca	ctgtcagggt	agaaattaca	cccttactgg	tagggacagc	2400
tgtactctgc	ctgcctcagc	tgagaaagct	tgtggtgcct	gcccactgtg	gggaaaatgt	2460
gatgctgaga	gcagcaaagt	tgtctgccga	gaagcatcgg	agtgcgagga	agaagggttt	2520
agcatttgtg	tggaagtga	cggcaaggag	cagacgatgt	ctgagtgtga	ggcgggcgct	2580
ctgagatgca	gagggcagag	catctctgtc	accagcataa	ggccttgtgc	tgcggaacc	2640
cagtaggctc	ctggaggccc	tggtcagctt	gcttggaaac	cagcaggcag	ctggggctga	2700
gtgaaaacat	ctgcacaact	gggcactgga	cagcttttcc	ttcttctcca	gtgtctacct	2760
tcctctcaa	ctcccagcca	tctgtataaa	cacaatcctt	tgttctccca	aatctgaatc	2820
gaattactct	tttgcctcct	ttttaatgtc	agtaaggata	tgagcctttg	cacaggctgg	2880
ctgcgtgttc	ttgaaatagg	tgttaccttc	tctgggcctt	ggttttttta	aatctgtaaa	2940
attagaggat	tgacttagag	aaacttgaat	gctccattca	ggcctatcat	tttattaagt	3000
atgattgaca	cagcccatgg	gccagaacac	actctacaaa	atgactagga	taacagaaag	3060
aacgtgatct	cctgattaga	gaggggtggt	ttcctcaatg	gaaccaaata	ttaaaggagac	3120
ttgaacaaaa	atgacagata	caaactatct	ctatcctgag	tagtaatctc	acacttcata	3180
ctatagagtc	aaccaccaca	gataggaatt	ccttattctt	tttttaattt	ttttaagaca	3240
gagtctcact	ttgttgccca	ggctggagcg	cagtgggggt	atctcatctc	cctgcaacct	3300
ccgcctcctg	ggttcaagcg	attcttgtgc	ctcagcttcc	caagcagctg	ggattacagg	3360
tgcccgccac	cacgcccagc	taatttttgc	atttttagta	gagatggggg	ttcaccatgt	3420
tggccacgct	cgtctccaac	tcctgacctc	aggaatccg	cctgccttgg	cctcccaaag	3480
tgctgggatt	acagacatga	accaccacgc	ctggctggaa	tacttactct	tgtcgggaga	3540
ttgaaccact	aaaatgttag	agcagaattc	attatgtctg	ggtcacaggg	gtgtcttgtc	3600
tgagaacaaa	tacaattcag	tcttctcttt	gggtttttag	tatgtgtcaa	acataggact	3660
ggaagtttgc	ccctgttctt	ttttcttttg	aaagaacatc	agttcatgcc	tgaggcatga	3720
gtgactgtgc	atttgagaat	agttttccct	attctgtgga	tacagtccca	gagttttcag	3780
ggagtacaca	ggtagattag	tttgaagcat	tgacctttta	tttattcctt	atttctcttt	3840
catcaaaaaca	aaacagcagc	tgtgggagga	gaaatgagag	ggcttaaagt	aaatttaaaa	3900
taagctatat	tatacaaata	ctatctctgt	attgttctga	ccctggtaaa	tatatttcaa	3960
aacttcagat	gacaaggatt	agaacactca	ttaaagatgc	tattcttcag	aaaaaaaaaa	4020

aaaaaaaaaa aaaa

4034

<210> 94

<211> 2964

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

<400> 94

agtcggcggc	ggctgctgct	gcctgtggcc	cgggcggtg	ggagaagcgg	agtgttggtg	60
agtgacgcgg	cggaggtgta	gtttgacgcg	gtgtgttacg	tgggggagag	aataaaactc	120
cagcgagatc	cgggccgtga	acgaaagcag	tgacggagga	gcttgtacca	ccggtaacta	180
aatgaccatg	gaatctggag	ccgagaacca	gcagagtggg	gatgcagctg	taacagaagc	240
tgaaaaccaa	caaagtacag	ttcaagccca	gccacagatt	gccacattag	cccaggtatc	300
tatgccagca	gctcatgcaa	catcatctgc	tcccaccgta	actctagtac	agctgcccac	360
tgggcagaca	gttcaagtcc	atggagtcac	tcaggcggcc	cagccatcag	ttattcagtc	420
tccacaagtc	caaacagttc	agatttcaac	tattgcagaa	agtgaagatt	cacaggagtc	480
agtggatagt	gtaactgatt	cccaaaagcg	aagggaaatt	ctttcaagga	ggccttccta	540
caggaaaatt	ttgaatgact	tatcttctga	tgcaccagga	gtgccaagga	ttgaagaaga	600
gaagtctgaa	gaggagactt	cagcacctgc	catcaccact	gtaacggtgc	caactccaat	660
ttaccaaact	agcagtggac	agtatatctg	cattacccag	ggaggagcaa	tacagctggc	720
taacaatggt	accgatgggg	tacagggcct	gcaaacatta	accatgacca	atgcagcagc	780
cactcagccg	ggtactacca	ttctacagta	tgcacagacc	actgatggac	agcagatctt	840
agtgcccagc	aaccaagttg	ttgttcaagc	tgccctctga	gacgtacaaa	cataccagat	900
tcgcacagca	cccactagca	ctattgcccc	tggagttggt	atggcatcct	ccccagcact	960
tcctacacag	cctgctgaag	aagcagcacg	aaagagagag	gtccgtctaa	tgaagaacag	1020
ggaagcagct	cgagagtgtc	gtagaaaaga	gaaagaatat	gtgaaatggt	tagaaaacag	1080
agtggcagtg	cttgaaaatc	aaaacaagac	attgattgag	gagctaaaag	cacttaagga	1140
cctttactgc	cacaaatcag	attaatttgg	gattttaaatt	ttcacctggt	aaggtggaaa	1200
atggactggc	ttggccacaa	cctgaaagac	aaaataaaca	ttttattttc	taaacatttc	1260
tttttttcta	tgcgcaaaac	tgccctgaaag	caactacaga	atttcattca	tttgtgcttt	1320
tgcattaaac	tgtgaatggt	ccaacacctg	cctccacttc	tcccctcaag	aaattttcaa	1380
cgccaggaat	catgaagaga	cttctgcttt	tcaacccccca	ccctcctcaa	gaagtaataa	1440
tttgtttact	tgtaaattga	tgggagaaat	gaggaaaaga	aaatcttttt	aaaaatgatt	1500
tcaaggtttg	tgctgagctc	cttgattgcc	ttagggacag	aattacccca	gcctcttgag	1560
ctgaagtaat	gtgtggggccg	catgcataaa	gtaagtaagg	tgcaatgaag	aagtgttgat	1620
tgccaaattg	acatgttggtc	acattctcat	tgtgaattat	gtaaagttgt	taagagacat	1680
accctctaaa	aaagaacttt	agcatgggtat	tgaaggaatt	agaaatgaat	ttggagtgtc	1740

ES 2 524 643 T3

ttttatgtat gttgtcttct tcaatactga aaatttgtcc ttggttctta aaagcattct	1800
gtactaatac agctcttcca tagggcagtt gttgcttctt aattcagttc tgtatgtgtt	1860
caacattttt gaatacatta aaagaagtaa ccaactgaac gacaaagcat ggtatttgaa	1920
ttttaaatta aagcaaagta aataaaagta caaagcatat tttagttagt actaaattct	1980
tagtaaaatg ctgatcagta aaccaatccc ttgagttata taacaagatt tttaaataaa	2040
tgttattgtc ctcaccttca aaaatattta tattgtcact catttacgta aaaagatatt	2100
tctaatttac tgttgcccat tgcacttaca taccaccacc aagaaagcct tcaagatgtc	2160
aaataaagca aagtgatata tatttgttta tgaaatgtta catgtagaaa aatactgatt	2220
ttaaatattt tccatattaa caatttaaca gagaatctct agtgaatttt ttaaataaaa	2280
gaagttgtaa ggatataaaa agtacagtgt tagatgtgca caaggaaagt tattttcaga	2340
catatttgaa tgactgctgt actgcaatat ttggattgtc attcttaca aacatttttt	2400
tgttctcttg taaaaagagt agttattagt tctgcttttag ctttccaata tgctgtatag	2460
cctttgtcat ttataaattt taattcctga ttaaaacagt ctgtatttgt gtatatcata	2520
cattgttttc aataccactt ttaattgtta ctcatTTTTat tctaagct cgataaatct	2580
aacagttact cttaaaaaaa aaaaaaagac taagggtggat tttaaaaatt ggaaactgac	2640
ataatgtag gttataaatt ctcatttgga gccgggcgca gtggctcacg cctgtaatcc	2700
cagcactttg ggaggccaag gtgggtggat cacctgtggc caagagttca agaccagcct	2760
ggccatcatg gtgaaacccc atctctacta aaaatacaaa aattagccag gcgtgggtggc	2820
tggcgcctgt aatcccagct actcaggagg ttgaggcagc agaattgctt gaaccagga	2880
ggcagagggg tgcatgtgag cgagatagca ccattgcact ccagcctggg cgactccatc	2940
tcaaaaaata aaaaaaaaaa aaaa	2964

<210> 95

<211> 1977

<212> ARN

<213> *Homo sapiens*

5

<400> 95

gttttggcag gagcgggaga attctgcgga gcctgcggga cggcggcggt ggcgccgtag	60
gcagccggga cagtgttgta cagtgttttg ggcatgcacg tgatactcac acagtggctt	120
ctgctcacca acagatgaag acagatgcac caacgaggct gatgggaacc atcctgtaga	180
ggtccatctg cgttcagacc cagacgatgc cagagctatg actgggcctg cagggtgtggc	240
gccgagggga gatcagccat ggagcagcca caggaggaag cccctgaggt ccgggaagag	300
gaggagaaaag aggaagtggc agaggcagaa ggagccccag agctcaatgg gggaccacag	360
catgcacttc cttccagcag ctacacagac ctctcccgga gctcctcgcc accctcactg	420
ctggaccaac tgcagatggg ctgtgacggg gcctcatgag gcagcctcaa catggagtgc	480
cgggtgtgag gggacaaggc atcgggcttc cactacgggtg ttcattgcatg tgaggggtgc	540
aagggtttct tccgtcgtac gatccgcatg aagctggagt acgagaagtg tgagcgcagc	600

ES 2 524 643 T3

tgcaagattc	agaagaagaa	ccgcaacaag	tgccagtact	gccgcttcca	gaagtgcctg	660
gcactgggca	tgctacacaa	cgctatccgt	tttggtcgga	tgccggaggc	tgagaagagg	720
aagctggtgg	cagggctgac	tgcaaatgag	gggagccagt	acaaccaca	ggtggccgac	780
ctgaaggcct	tctccaagca	catctacaat	gcctacctga	aaaacttcaa	catgacccaa	840
aagaaggccc	gcagcatcct	caccggcaaa	gccagccaca	cggcgccctt	tgtgatccac	900
gacatcgaga	catttgtggca	ggcagagaag	gggctggtgt	ggaagcagtt	ggtgaatggc	960
ctgcctccct	acaaggagat	cagcgtgcac	gtcttctacc	gctgccagt	caccacagt	1020
gagaccgtgc	gggagctcac	tgagttcgcc	aagagcatcc	ccagcttcag	cagcctcttc	1080
ctcaacgacc	aggttaccct	tctcaagtat	ggcgtgcacg	aggccatctt	cgccatgctg	1140
gcctctatcg	tcaacaagga	cgggctgctg	gtagccaacg	gcagtggcct	tgtcacccgt	1200
gagttcctgc	gcagcctccg	caaacccttc	agtgatata	ttgagcctaa	gtttgaattt	1260
gctgtcaagt	tcaacgccct	ggaacttgat	gacagtgacc	tggccctatt	cattgcggcc	1320
atcattctgt	gtggagggtga	gtgagagtgg	ggcagggtggg	ctggcctggc	acaccagtc	1380
gtcctggggg	ttggccctca	ctgcagggca	ctgtgcctga	gctctgacag	tgtggggaag	1440
tgtccctgtg	atcttggcag	tggaacatgc	aaggcactga	ctgagcatgc	aggatcagct	1500
ccatctcatt	atgtacgtag	atagagggtg	agacaggaaa	aagactaagc	cagacgtggt	1560
ggctcacacc	tgtaatccca	gcactttggc	aggccgaggc	gggtggatca	cttgagggtca	1620
ggagttcgaa	accagcctgg	ccaacatggt	gaaaccccg	ctctactaaa	aatacaaaaa	1680
attagccaga	tgtggtggca	cgcgctgtga	atcccagcta	cttgggaggc	tgagccagga	1740
gaatcgcttg	aacccgagag	gtggagggtg	cagtgaagca	aaatcccacc	actgcactcc	1800
agcctgggtg	acagagtggg	accctgtctc	aaaaaaaaag	aaaaggacta	acaggcagta	1860
tgctgtcatg	ttaatgtggg	gtggaaaaat	tgtctgcatt	ttttctgcat	ttttaaaatt	1920
ccaacacaa	aaatacaata	ataactatgc	taaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaa	1977

<210> 96
 <211> 2594
 <212> ARN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 96	
gcttcgggtg	ccatgggggac
tcctcccggc	ctgcagaccg
actgagaggc	gctgctcagc
cgcttccagg	agacggacag
tgtacgcttc	gaggacttca
cggagctctg	gagaaacatg
aagttcggga	ctatcttctg
tggcagaatg	agaaatttag
aaaagaacat	gtttacaaaa
gaagctttag	ctttggcttg
gcgatatatt	ttacctccat
acaccttcca	gatcagagtt
ggtgctttgt	atctgctata
tggattatat	aatacccaac
tgtgtcaacc	aaaacaaaag
atcagagttg	ccctgaagga
ttgggatgaa	gttttaaaat
ttcagcaaga	tttagtaaat
gcacagcatt	ttgatgcagc
ttatatTTTT	aggaagctac
gactagacag	agcatttcac
	420

ES 2 524 643 T3

tttacagcaa	tgcccaaatt	gctgtcatat	aggatgaaga	aaaaaattca	ccgagctgaa	480
gttacagaag	aatttaagga	cccaagtgat	cggtgtgatga	aacttatcac	ttctgatgta	540
ttagaggaaa	tgctgaatgt	tcatgatcat	tatcagaaca	tgaaacatgt	aatttcagtt	600
gataagtcca	agccagataa	agccctcagc	ttgataaagg	atgatttttt	tgacaatatt	660
aagaacatag	ttttggagca	tcagcagtgg	cacaaagaca	gaaagaatcc	atccttaaag	720
tcaaaaacta	atgatggaga	agaaaaaatg	gaaggaaatt	cacaagaaac	ggagagatgt	780
gaaagggcag	aatcattagc	gaaaataaaa	tcaaaggcct	tttcagttgt	catacaggca	840
tccaaatcaa	gaaggcatcg	tcaagtcaaa	ctcgactctt	ctgactctga	ttctgcatct	900
ggatcaagggc	aagtcaaagc	aactagggaa	aaagagaaga	aagaaagatt	gaaaccagca	960
ggaaggaaga	tgtctctcag	aaacaaaggc	aatgtgcaga	atatacacia	ggaagataaa	1020
cctttaagtc	tgagtatgcc	tgtaattaca	gaagaagaag	agaatgaaag	tttgagtggg	1080
acagagttca	ctgcatccaa	gaagaggaga	aaacactgaa	caaagagcct	ggtgtagttt	1140
ttaattttga	gttttctgac	agaagaaaag	attgatattt	tgtgtattga	acaggaagac	1200
tgccagtatt	aaaaaaatcc	ttctgggaat	ctgtaggtta	tttcttggaa	attgcaatac	1260
gtagttctag	aataaaaagta	caaaaaatta	gaataagaat	tctttaacat	tttctttaat	1320
gatttgcata	aatggagata	aaacttgtat	ttagtatgta	atagaaaaaa	ttctgttatt	1380
cgcagattgt	tactatttcc	tataaggttt	tgtgatacta	tactgtccta	atacagtctg	1440
gtaatactat	tctattttat	ttaaaatatt	ttttattgaa	atattaatgt	ttattacatg	1500
caaataacta	ttttgtatct	acagtcggat	aatggatttt	ttattttgta	tatttattct	1560
attttgtata	ttgttaagtg	caataaagtt	tttgccttgc	tttatttttt	aatacataaa	1620
acttacattc	tcataacgtg	attgataact	taggaagttc	acaatgtatt	ttctacttct	1680
gcaattaaat	attcttttagt	gcttgtttat	tattactaaa	tactaattaa	gtactaacia	1740
gtacttaaat	actaatgtat	taagtattta	agtactttct	aataaaatct	ttaacaataa	1800
taatgtaaat	ttcagaatgt	gtctctggta	cagaatagtt	gatattaaca	gaaaaaaaaa	1860
aatctgtagc	ttcatgaata	tgccactctg	ttaatttctt	gttcagaca	ttttaataga	1920
gattgcttga	gccatgttgt	ttgaattgct	gccaatagca	gaccatatcc	ctatcatggt	1980
gttggtctca	ctgttttttt	ttttcccta	atagagatgg	agtatcgcta	tggtgctcag	2040
gctggctctg	aactcctggg	ctcaagctat	cctcctgcct	cagcctccca	aagtactggg	2100
attataggty	tgagctactg	taccagcct	taacctgttt	cacagttgat	tatacttcat	2160
gctgttttcc	agcatgggat	tattaaggga	tttaaagttt	gggttgcatg	cctgtaatcc	2220
cagcattttg	ggaggccgag	gtgggcggat	cacgaggtca	ggagatcgag	accatcgatg	2280
ctaacacagt	gaaaccccg	ctctaataaa	aatacgaaaa	attagccagg	cggtgtggcg	2340
ggcgcctgta	atcccagcta	ctcgggaagc	tgaggcagga	gaatgggtgtg	aaccagtgta	2400
gccgagatcg	tgccactgca	ctccagcctg	ggcaacagag	tgagacttcg	tctcaaaaaa	2460

ES 2 524 643 T3

aaaaaaaaa gtttgggttg aagatcaaat tcgtgatatc tctatatcta atctttaaaa 2520
atcagaatgc taatgctgac gcaaataaaa ttttcattta ttagcaaaaa aaaaaaaaaa 2580
aaaaaaaaa aaaa 2594

<210> 97
<211> 273
<212> ARN
<213> *Homo sapiens*

<400> 97
tttttttttt tttttttttt gggacggagt tcgctctgtc gcccaggctg gagcgactg 60
gtgcaatctc agcttgctac accctctacc tcccgggtgt caccatgttg gccaggctgg 120
ttttgaactt ctgactcaag tgatctgcac acctcagcct ttaaagtgtt aggattacaa 180
gcatgagcca ccacacctgc tccttctatt tcattttaac ataaataagt aatagtagct 240
aagacttact aagcactatg tattagacag ttt 273

<210> 98
<211> 5059
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 98
ctggttctca acttcttttg aaataatgtt catagagaag gagggctgtc tgagattcga 60
gggaaacaag ctctcaggac ttccggtcgc catgatggct gtgggaggta aacgcgggta 120
gtgcaagcat ctgggccatc ttcaatggta aaaaagatac agtaaagaca taaataccac 180
at ttgacaaa tggaaaaaaa ggagtgtcca gaaaagagta gcagcagtga ggaagagctg 240
ccgagacggg tatacaggga gctaccctgt gtttctgaga ccctttgtga catctcacat 300
tttttccaag aagatgatga gacagaggca gagccattat tggtccgtgc tggtcctgag 360
tgtcaactat ctggggggga cattcccagg agacatttgc tcagaagaga atcaaatagt 420
ttcctcttat gcttctaaag tctgttttga gatcgaagaa gattataaaa atcgtcagtt 480
tctggggcct gaaggaaatg tggatgttga gttgattgat aagagcaca acagatacag 540
cgtttggttc cccactgctg gctggtatct gtggtcagcc acaggcctcg gcttcctggt 600
aagggatgag gtcacagtga cgattgcgtt tggttcctgg agtcagcacc tggccctgga 660
cctgcagcac catgaacagt ggctgggtgg cgcccccttg tttgatgtca ctgcagagcc 720
agaggaggct gtcgccgaaa tccacctccc ccacttcac tccctccaag gtgaggtgga 780
cgtctcctgg tttctcgttg cccattttta gaatgaagg atggtcctgg agcatccagc 840
ccgggtggag cctttctatg ctgtcctgga aagccccagc ttctctctga tgggcatcct 900
gctgcggatc gccagtggga ctgcctctc catccccatc acttccaaca cattgatcta 960
ttatcacccc caccggaag atattaagtt ccacttgtag cttgtcccca gcgacgcctt 1020
gctaacaaag gcgatagatg atgaggaaga tcgcttccat ggtgtgcgcc tgcagacttc 1080
gccccaatg gaaccctga actttgggtc cagttatatt gtgtctaatt ctgctaacct 1140

ES 2 524 643 T3

gaaagtaatg	cccaaggagt	tgaaattgtc	ctacaggagc	cctggagaaa	ttcagcactt	1200
ctcaaaattc	tatgctgggc	agatgaagga	acccattcaa	cttgagatta	ctgaaaaaag	1260
acatgggact	ttggtgtggg	atactgaggt	gaagccagtg	gatctccagc	ttgtagctgc	1320
atcagcccct	cctcctttct	caggtgcagc	ctttgtgaag	gagaaccacc	ggcaactcca	1380
agccaggatg	ggggacctga	aaggggtgct	cgatgatctc	caggacaatg	aggttcttac	1440
tgagaatgag	aaggagctgg	tggagcagga	aaagacacgg	cagagcaaga	atgaggcctt	1500
gctgagcatg	gtggagaaga	aaggggacct	ggccctggac	gtgctcttca	gaagcattag	1560
tgaaagggac	ccttacctcg	tgtcctatct	tagacagcag	aatttgtaaa	atgagtcagt	1620
taggtagtct	ggaagagaga	atccagcggt	ctcattggaa	atggataaac	agaaatgtga	1680
tcattgattt	cagtgttcaa	gacagaagaa	gactgggtaa	catctatcac	acaggctttc	1740
aggacagact	tgtaacctgg	catgtaccta	ttgactgtat	cctcatgcat	tttcctcaag	1800
aatgtctgaa	gaaggtagta	atattccttt	taaatttttt	ccaaccattg	cttgatatat	1860
cactatttta	tccattgaca	tgattcctga	agaccagga	taaaggacat	ccggataggt	1920
gtgtttatga	aggatggggc	ctggaaaggc	aacttttcct	gattaatgtg	aaaaataatt	1980
cctatggaca	ctccgtttga	agtatcacct	tctcataact	aaaagcagaa	aagctaacaa	2040
aagcttctca	gctgaggaca	ctcaaggcat	acatgatgac	agtctttttt	ttttttgtat	2100
gttaggactt	taacacttta	tctatggcta	ctgttattag	aacaatgtaa	atgtatttgc	2160
tgaaagagag	cacaaaaatg	ggagaaaatg	caaacatgag	cagaaaaatat	tttcccactg	2220
gtgtgtagcc	tgctacaagg	agttgttggg	ttaaagtgtc	atggtcaact	ccaaggaata	2280
ctgagatgaa	atgtggtaaa	tcaactccac	agaaccacca	aaaagaaaaat	gagggtaatt	2340
cagcttattc	tgagacagac	attcctggca	atgtaccata	caaaaaataa	gccaaactctg	2400
acatttggat	tctaccatag	actctgtcat	ttttagacca	tttcagctgt	cttttgatta	2460
atgttttcgt	ggcacacata	tttccatcct	tttatgttta	atctgtttta	aacaagttcc	2520
tagtagacac	catctggttg	agtcagtttt	ttttatggtg	tattttgaac	ccattctgat	2580
agtctctttt	aactggaaga	tttcaattac	ttacgttaat	gtaattatta	atatgttagg	2640
atttatcctc	agtcagccag	tttgttatgt	cttttctatt	ctactgttat	cacatttgta	2700
ccacttaaag	tggaatctag	gcactttatc	accatttaga	tcctattacc	ttttctcatc	2760
taggatatag	ttatcttcta	cataatcttt	ctgtatctta	aaacccatca	ataaattatt	2820
atatattttc	tacttttaat	cactcagaag	atttaaaaaa	ctcatgagaa	gagtaatctg	2880
ttatgttttt	ccagatatatt	accatttctg	ttgctcttcc	ttcattattt	tccaaatttc	2940
gttctgcaaa	tttccacttc	ttctgataga	cgtttttttag	ttctttttaga	gtggttctga	3000
taggtacaga	ttctcttatt	ttttgcttcc	tctgaggaca	tctttttctc	accttcattc	3060
tcagtgatgt	tttttgcttg	tagtattttt	agttgacatt	gttttctgtt	cagcagtttc	3120
cttttagctt	ccgtattttc	tgatgagaaa	tctgcagtca	ttcaaattgt	tgtttccctg	3180

ES 2 524 643 T3

tatgtagtgt gtcatttttc tgtcagatgt caaggatatt atcttttagtt tttagccatt	3240
tcattatgtt ggggatgagt ttccctgttt tattcccttt ggaatttgct ccaattcata	3300
aatttgcagt tttatgtcct ttaccaaact tagagggttt cagcctaatt tctaaaaata	3360
ctttttatta gcctgatttt catctttata ggaaatagtt taagtgatga caagttccaa	3420
tagcttatat gcccagaagg ctttcaaaat aagaattttg aaagaatata gaaaacaaac	3480
ttttatatcc ttctcatgtc ttctactgta aaattcatat gctttgctac tctaaaccta	3540
gtttgaaatc aacagtcttg agaatagatg aaaattttga tgaatagtgg aattctttta	3600
aatggaaacc tcttacatgt gattttcctt gccatctaga aataaaccat agtatttatg	3660
ttgaatcaat caatattata ttttggtttt ttccctcctt tctgagactc ttattgtgga	3720
aatgttagac ttttatgttt tcctaaatgt ccctgatatt ctacttattt agaacatctt	3780
ttcatttttt ccattattct gattgggtaa ttttaatttg tctattttca aatttgctgg	3840
agtggtcacc tgtgtgtgtc tgtgtcgtcc cactgagtgc attcaccacc ttttaaattt	3900
tggtcactgt atgtatcagt tctaaaattt ccattttgtt ctctatattt taaatttctt	3960
ggcttatatt ctattttcct gcaaagtgtg cagcatttgc ttgtttgagc tttttttttt	4020
tcaagacagg gtctcaactc tgttaccag gctggagtgc agtggtgcga tctcagctca	4080
ctgcaacctc tgcctcctgg ttcaagcgat tattgtgcct cagcctcctg agtagctggg	4140
attacaggca tgcaccacca cagcccagct aattttttgt attttttagta gagacagagt	4200
tttgctatgt tggccaggct ggttttgaac tcctggcctc aagtgatcca cccacctcag	4260
cctcccaaag tgctgggatt acaggccact acacctggca catttgagta tttttttttt	4320
tttttttttt ttgagatgga gtctcgtctt gtcacttagg ctggagtgca gtggtgtgat	4380
ctcagctcac tgcagcctct gtctcccggg ctcaagcgat tctcttgctt cagcctcctg	4440
agtagctagg actacagggt catgccaca cgcccggcta atttttttaa aaaatatttt	4500
tagtagagac agggtttcac cattttggcc aggatggtct cgatctcctg acctcatgat	4560
ccacccgcct cggccttcca aagtgtctggg attacaggca tgagccaccg tgcctggcct	4620
catttgagta tttttataat gtctctttta aagtctttgt cagataattc cactgtacat	4680
gttattcagt gtttggtgtc cactgagttg tcatctgcca gacaagtgga gatttttgca	4740
gctcatcctt gtattctcag tagttccgat atgtaccctc gacatgtgaa tgttatctta	4800
tgagactctg ttttatttgt atccaacaga agatgtttat tatttatttg gctttctgtg	4860
aactgaggtc ttaatatcag ctcatcttaa aagtctttgc agtggtattc ggatctatcc	4920
tgtgtgtgcc tatgagattg ggtgcagtgt atcctgttag ctccattctc agggcgtttg	4980
aatgtgaatt aggaccagcg caatgaatgc tcaagttggg gttgggcggt agaattcata	5040
aaagtcttta tatgctcag	5059

<210> 99

<211> 2962

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

ES 2 524 643 T3

<400> 99
ggatcctttc tggaatggag gtcttatgag ctgctattga acacggcaga gcctgttggg 60
gacctgcaca caggagccct ccagtcagta ctgattgaat tactcaaggc tgcctctctg 120
caaagttgag cactacagga cgtcgggact gggcatttcc ttccaacatg gccgccactg 180
cctctccgca gccactcgcc actgaggatg ccgattctga gaatagcagc ttctattact 240
atgactacct ggatgaagtg gccttcatgc tctgcaggaa ggatgcagtg gtgtcctttg 300
gcaaagtctt cctcccagtc ttctatagcc tgatttttgt gttgggcctc agcgggaacc 360
tccttcttct catggtcttg ctccgttacg tgcctcgcag gcggatgggt gagatctatc 420
tgctgaatct ggccatctcc aaccttctgt ttctggtgac actgcccttc tggggcatct 480
ccgtggcctg gcattgggtc ttccggagtt tcttgtgcaa gatggtgagc actctttata 540
ctattaactt ttacagtggc atctttttca ttagctgcat gagcctggac aagtacctgg 600
agatcgttca tgctcagccc taccacaggc tgaggacccg ggccaagagc ctgctccttg 660
ctaccatagt atgggctgtg tccctggccg tctccatccc tgatatggtc tttgtacaga 720
cacatgaaaa tccaaggggt gtgtggaact gccacgcaga tttcggcggg catgggacca 780
tttggaaagt cttcctccgc ttccagcaga acctcctagg gtttctcctt ccactccttg 840
ccatgatctt cttctactcc cgtattgggt gtgtcttggg gaggctgagg cccgcaggcc 900
agggccgggc tttaaaaata gctgcagcct tgggtgggtggc cttcttcgtg ctatggttcc 960
catacaatct caccttgttt ctgcatacgc tgttggacct gcaagtattc gggaactgtg 1020
aggtcagcca gcatctagac tacgcactcc aggtaacaga gagcatcgcc ttccttact 1080
gctgcttttc ccccatcctg tatgccttct ccagtcaccg cttccgccag tacctgaagg 1140
ctttcctggc tgccgtgctt ggatggcacc tggcacctgg cactgcccag gcctcattat 1200
ccagctgttc tgagagcagc atacttactg cccaagagga aatgactggc atgaatgacc 1260
ttggagagag gcagtctgag aactacccta acaaggagga tgtggggaat aaatcagcct 1320
gagtgaccaa attttgggtc ggtgggaaca gatgggaacc agctcaattg ggtgtccact 1380
caaagtgtc tctccagggg cctcagtgc tgtgttgcta aaccagtggt tcagttctca 1440
gttctcagcc atcagcagca tttgctcgcc ccgccttctt cctccacttt cttcacttgc 1500
ttccaggata ccacgctttc ttttctgaat tgctacaatc tttcttctt ctttcttgc 1560
ttcttctctt ctttcttcc ctctctccct ccttccctcc ctgcttctt ccttctctcc 1620
tttctctctt tctactttc cttcttctt tctgacaggg tcttgctcta ttgctctgtc 1680
acctaggctg gaatgcagtg gcgagatctc cgctcactgt agcctcctcc ccctgggttg 1740
aagcaattct catgcctcag cctcccaagt agccaggact ataggcacct gccaccatgc 1800
ctggctaatt tttgtatttt ttttctttct ttctttcttt tctttttttt ttttttttga 1860
gacggagtct cactcttggt gccaggtg gacaacaatg gcgcgatctc ggctcactgc 1920
aacctccacc tcccggttc aagcgattct cctgcctcag cctcctgagt agctggaact 1980

ES 2 524 643 T3

acatgCGcgt gccaccacgc acagctaatt ttataaattt tagtagagat ggggtttcac 2040
 tgcgttgGCC aggatgatct cGatctcttg accttgggat ccacccgcct tggcctccca 2100
 aagtGctggg attacaggtg tgagccacca tgCctggccc taatttttgt gtttttatta 2160
 gaaacagagt ttcacCATgt tggccaggct ggagaattgc tgtaatagtt ttccaactgg 2220
 cccctgtcct tcctctctct tgctctcctc ccAtctcatc tgcacctagc agccagagtg 2280
 atcctgatac tctcggcctt tacttccgcc tccctcagag cagcagcctg tcaaaacacc 2340
 agattacaac aaatttagtt taaaggctc aattagcgtt attggcaatt ctagaatcag 2400
 gcaacagact cattgaatca ggaacagatt cactccataa aatacagaga gtgctgcaat 2460
 gagctgggta gaagagggtta gttttataga cagggaagggg ctgtcaaagg cagaaagaaa 2520
 tgaagaacaa aaaaaaagat tgattttttt ttttttgaga caggatctca ctctgtcatc 2580
 caggctgaag tccaatccca caatcatggc tCactgcagc caccacctcc tgagctcaag 2640
 tgatcctccc atctaagccc ccaagtagct aggactacag gagcacacca ccacacctgg 2700
 ctaatttttg tattttttgt ggagacaggg tctcagtatg ttaccCaggT tggactggaa 2760
 acccttggt caagcaattt gcctgcctca gcctcccaaa gtgctgggat tacaggcgtg 2820
 agccactgca cagggccaga ttcatcattt caaagttact ttctatatgc ggccggaaca 2880
 gggTggttga catcagtttt cttcagggtta ctttttaata atgattaaaa cggggaactt 2940
 cattatcaaa aaaaaaaaaa aa 2962

<210> 100
 <211> 562
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 100
 ctggaattga ggctgagcca aagaccccag ggccgtctca gtctcataaa aggggatcag 60
 gcaggaggag tttgggagaa acctgagaag ggcctgattt gcagcatcat gatgggcctc 120
 tccttggcct ctgctgtgct cctggcctcc ctctgagtc tccaccttgg aactgccaca 180
 cgtgggagtg acatatccaa gacctgctgc ttccaataca gccacaagcc cttccctgg 240
 acctgggtgc gaagctatga attcaccagt aacagctgct ccagcgggc tgtgatattc 300
 actacaaaaa gaggcaagaa agtctgtacc catccaagga aaaaatgggt gcaaaaatac 360
 atttctttac tgaaaactcc gaaacaattg tgactcagct gaattttcat ccgaggacgc 420
 ttggaccccg ctcttggctc tgcagccctc tggggagcct gcggaatctt ttctgaaggc 480
 tacatggacc cgctggggag gagaggggtgt ttcctcccag agttacttta ataaaggttg 540
 ttcataagagt tgacttgttc at 562

<210> 101
 <211> 1873
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 101

ES 2 524 643 T3

gacgatacgc	cgggcgccagg	cgcagaagcc	gcgcccgtcc	gcggcgccgc	cagccagggc	60
ggaaacggct	gcggcttcgc	tagggacgca	tgcgcgggtc	ccttagtttt	cgcgagataa	120
cggtcgaaaa	cgcgctcttg	tcgatttcct	gtagtgaatc	aggcaccgga	gtgcagggtc	180
gggggtggaa	tccttgggcc	gctgggcaag	cggcgagacc	tggccagggc	cagcgagccg	240
aggacagagg	gcgcacggag	ggccggggccg	cagccccggc	cgcttgca	ccccgccatg	300
gaccgcgttc	tggtgctgct	gcactcgggtg	tcgtccagcc	tgctgagcag	cgagctgacc	360
gagctcaagt	tcctatgcct	cgggcgcgtg	ggcaagcgca	agctggagcg	cgctgcagagc	420
ggcctagacc	tcttctccat	gctgctggag	cagaacgacc	tggagccccg	gcacaccgag	480
ctcctgcgcg	agctgctcgc	ctccctgcgg	cgccacgacc	tgctgcggcg	cgctgcacgac	540
ttcgaggcgg	gggcggcgcc	cggggccgcg	cctggggaag	aagacctgtg	tgcagcattt	600
aacgtcatat	gtgataatgt	ggggaaagat	tggagaaggc	tggctcgtca	gctcaaagtc	660
tcagacacca	agatcgacag	catcgaggac	agatacccc	gcaacctgac	agagcgtgtg	720
cgggagtcac	tgagaatctg	gaagaacaca	gagaaggaga	acgcaacagt	ggccccacctg	780
gtgggggctc	tcaggctcctg	ccagatgaac	ctgggtggctg	acctggtaca	agagggttcag	840
caggccccgtg	acctccagaa	caggagtggtg	gccatgtccc	cgatgtcatg	gaactcagac	900
gcactctacct	ccgaagcgtc	ctgatggggc	gctgctttgc	gctgggtggac	cacaggcatc	960
tacacagcct	ggacttttgt	tctctccagg	aaggtagccc	agcactgtga	agaccagca	1020
ggaagccagg	ctgagtgagc	cacagaccac	ctgcttctga	actcaagctg	cgtttattaa	1080
tgcctctccc	gcaccaggcc	gggcttgggc	cctgcacaga	tatttccatt	tcttcctcac	1140
tatgacactg	agcaagatct	tgtctccact	aatgagctc	ctgcgggagt	agttggaaaag	1200
ttggaaccgt	gtccagcaca	gaaggaatct	gtgcagatga	gcagtcacac	tgttactcca	1260
cagcggagga	gaccagctca	gaggccagg	aatcggagcg	aagcagagag	gtggagaact	1320
gggatttgaa	ccccgccat	ccttcaccag	agcccatgct	caaccactgt	ggcgttctgc	1380
tgcccctgca	gttggcagaa	aggatgtttt	gtcccatttc	cttggaggcc	accgggacag	1440
acctggacac	tagggtcagg	cggggtgctg	ggtggggaga	ggcatggctg	gggtgggggt	1500
ggggagacct	ggttggccgt	ggtccagctc	ttggcccctg	tgtgagttga	gtctcctctc	1560
tgagactgct	aagtaggggc	agtgatgggt	gccaggacga	attgagataa	tatctgtgag	1620
gtgctgatga	gtgattgaca	cacagcactc	tctaaatctt	ccttgtgagg	attatgggtc	1680
ctgcaattct	acagtttctt	actgttttgt	atcaaaatca	ctatctttct	gataacagaa	1740
ttgccaaggc	agcgggatct	cgtatcttta	aaaagcagtc	ctcttattcc	taaggtaatc	1800
ctattaaaac	acagctttac	aacttccata	tcacaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	1860
aaaaaaaaaa	aaa					1873

<210> 102
 <211> 4082
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 524 643 T3

<400> 102
ggcgggtcccc tgttctcccc gctcaggtgc ggcgctgtgg caggaagcca cccctcggt 60
cggccggtgc gcggggtgt tgcgccatcc gctccggctt tcgtaaccgc accctgggac 120
ggcccagaga cgctccagcg cgagttcctc aaatgttttc ctgcggtgcc aggaccgtcc 180
gccgctctga gtcagtgtgc agtggaagt cgcactgaca ctgagccggg ccagagggag 240
aggagccgag cgcggcgcgg ggccgagggg ctcgcagtgt gtgtagagag ccgggctcct 300
gcggatgggg gctgcccccg gggcctgagc ccgcctgccc gccaccgcc ccgccccgcc 360
cctgccaccc ctgccgccc gttcccatta gcctgtccgc ctctgcggga ccatggagtg 420
gtagccgagg aggaagcatg ctggccgtcg gctgcgcgct gctggctgcc ctgctggccg 480
cgccgggagc ggcgctggcc ccaaggcgct gccctgcgca ggaggtggcg agaggcgtgc 540
tgaccagtct gccaggagac agcgtgactc tgacctgcc gggggtagag ccggaagaca 600
atgccactgt tctactgggtg ctcaggaagc cggctgcagg ctcccacccc agcagatggg 660
ctggcatggg aaggaggctg ctgctgaggt cggcgcagct ccacgactct ggaaactatt 720
catgctaccg ggccggccgc ccagctggga ctgtgcactt gctggtggat gttccccccg 780
aggagcccca gctctcctgc ttccggaaga gccccctcag caatgttggt tgtgagtggg 840
gtcctcggag caccatcc ctgacgacaa aggtgtgtct cttggtgagg aagtttcaga 900
acagtccggc cgaagacttc caggagccgt gccagtattc ccaggagtcc cagaagttct 960
cctgccagtt agcagtcccc gagggagaca gctctttcta catagtgtcc atgtgcgtcg 1020
ccagtagtgt cgggagcaag ttcagcaaaa ctcaaacctt tcagggttgt ggaatcttgc 1080
agcctgatcc gcctgccaac atcacagtca ctgccgtggc cagaaacccc cgctggctca 1140
gtgtcacctg gcaagacccc cactcctgga actcatcttt ctacagacta cggtttgagc 1200
tcagatatcg ggctgaacgg tcaaagacat tcacaacatg gatggtcaag gacctccagc 1260
atcactgtgt catccacgac gcctggagcg gcctgaggca cgtggtgcag ctctgtgccc 1320
aggaggagtt cgggcaaggc gaggggagcg agtgagccc ggaggccatg ggcacgcctt 1380
ggacagaatc caggagtcct ccagctgaga acgaggtgtc ccccccatg caggcactta 1440
ctactaataa agacgatgat aatattctct tcagagattc tgcaaatgcg acaagcctcc 1500
caggttcaag aagacgtgga agctgcgggc tctgaaggaa ggcaagacaa gcatgcatcc 1560
gccgtactct ttggggcagc tgggtcccga gaggcctcga cccaccccag tgcttggtcc 1620
tctcatctcc ccaccggtgt cccccagcag cctgggggtct gacaatacct cgagccacaa 1680
ccgaccagat gccagggacc cacggagccc ttatgacatc agcaatacag actacttctt 1740
ccccagatag ctggctgggt ggcaccagca gcctggaccc tgtggatgat aaaacacaaa 1800
cgggctcagc aaaagatgct tctcactgcc atgccagctt atctcagggg tgtgcggcct 1860
ttggcttcac ggaagagcct tgcggaaggt tctacgccag gggaaaatca gcctgctcca 1920

ES 2 524 643 T3

gctgttcagc	tggttgaggt	ttcaaacctc	cctttccaaa	tgcccagctt	aaaggggcta	1980
gagtgaactt	gggccactgt	gaagagaacc	atatcaagac	tctttggaca	ctcacacgga	2040
cactcaaaag	ctgggcaggt	tggtgggggc	ctcgggtgtg	agaagcggct	ggcagcccac	2100
ccctcaacac	ctctgcacaa	gctgcaccct	caggcaggtg	ggatggattt	ccagccaaag	2160
cctcctccag	ccgccatgct	cctggcccac	tgcatcgttt	catcttccaa	ctcaaactct	2220
taaaacccaa	gtgccttagc	aaattctgtt	tttctaggcc	tggggacggc	ttttacttaa	2280
accgccaagg	ctgggggaag	aagctctctc	ctccctttct	tccctacagt	tgaaaaacag	2340
ctgaggggtga	gtgggtgaat	aatacagtat	ctcagggcct	ggtcgttttc	aacagaatta	2400
taattagttc	ctcattagca	ttttgctaaa	tgtgaatgat	gaccttaggc	atttgcgtaa	2460
tacagaggca	actgcattgg	ctttgggttg	caggacctca	ggtgagaagc	agaggaagga	2520
gaggagaggg	gcacagggtc	tctaccatcc	cctgtagagt	gggagctgag	tgggggatca	2580
cagcctctga	aaaccaatgt	tctctcttct	ccacctccca	caaaggagag	ctagcagcag	2640
ggagggcttc	tgccatttct	gagatcaaaa	cggttttact	gcagctttgt	ttgttgtcag	2700
ctgaacctgg	gtaactaggg	aagataatat	taaggaagac	aatgtgaaaa	gaaaaatgag	2760
cctggcaaga	atgtgtttta	acttggtttt	taaaaaactg	ctgactgttt	tctcttgaga	2820
gggtggaata	tccaatatct	gctgtgtcag	catagaagta	acttacttag	gtgtggggga	2880
agcaccataa	ctttgttttag	cccaaaacca	agtcaagtga	aaaaggagga	agagaaaaaa	2940
tattttcctg	ccaggcatgg	tggcccacgc	acttcgggag	gtcgaggcag	gaggatcact	3000
tgagtccaga	agtttgagat	cagcctgggc	aatgtgataa	aaccccatct	ctacaaaaag	3060
cataaaaatt	agccaagtgt	ggtagagtgt	gcctgaagtc	ccagatactt	ggggggctga	3120
gggtgggagga	tctcttgagc	ctgggaggtc	aaggctgcag	tgagccgaga	ttgcaccact	3180
gcactccagc	ctgggtgaca	gagcaagtga	gacctgtctt	caaaaaaaga	aaaagaaaaa	3240
gaaaaaatat	tttccctatt	agagaagaga	ttgtggtttc	attctgtatt	ttgtttttgt	3300
cttaaaaagt	ggaaaaatag	cctgcctctt	ctctactcta	gggaaaaacc	agcgtgtgac	3360
tactcccca	ggtggttatg	gagaggggtg	ccggtccctg	tcccagtgcc	gagaagggaag	3420
cctcccacga	ctgcccggca	gggtcctaga	aattccccac	cctgaaagcc	ctgagctttc	3480
tgctatcaaa	gaggttttta	aaaaatccca	tttaaaaaaa	atcccttacc	tcggtgcctt	3540
cctcttttta	tttagttcct	tgagttgatt	cagctctgca	agaattgaag	caggactaaa	3600
tgtctagttg	taacaccatg	attaaccact	tcagctgact	tttctgtccg	agctttgaaa	3660
attcagtggg	gttagtggtt	accagtttag	ctctcaagtt	atcaggggat	tccagagtgg	3720
ggatatgatt	taaatcagcc	gtgtaaccat	ggaccaata	tttaccagac	cacaaaactt	3780
ttctaatact	ctaccctctt	agaaaaacca	ccaccatcac	cagacaggtg	cgaaaggatg	3840
aaagtgacca	tgttttggtt	acggttttcc	aggtttaagc	tgttactgtc	ttcagtaagc	3900
cgtgattttc	attgctgggc	ttgtctgtag	atttttagacc	ctattgctgc	ttgaggcaac	3960

ES 2 524 643 T3

tcaccttagg ttggcaaaaa ggcaggatgg ccgggcgcgg tggctcacgc ctgtaatcct 4020
 agcacttttg gaggccaagg tgggaggatt gcttgagctc aggagtttga gaccaacctg 4080
 gg 4082

<210> 103
 <211> 2887
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 103
 ggagctgaga ggaacaggaa gtgtcaggac ttacgaccc gcgcctccag ctgaggtttc 60
 tagacgtgac ccagggcaga ctggtagcaa agccccacg ccagccagg agcaccgccg 120
 aggactccag cacaccgagg gacatgctgg gcctgcgccc cccactgctc gccctggtgg 180
 ggctgctctc cctcgggtgc gtcctctctc aggagtgcac gaagttcaag gtcagcagct 240
 gccgggaatg catcgagtcg gggccccggct gcacctggtg ccagaagctg aacttcacag 300
 ggccggggga tcctgactcc attcgtgctg acaccggcc acagctgctc atgaggggct 360
 gtgcggctga cgacatcatg gacccccaaa gcctcgtga aaccaggaa gaccacaatg 420
 ggggccagaa gcagctgtcc ccacaaaaag tgacgcttta cctgcgacca ggccaggcag 480
 cagcgttcaa cgtgaccttc cggcggggcca agggctaccc catcgacctg tactatctga 540
 tggacctctc ctactccatg cttgatgacc tcaggaatgt caagaagcta ggtggcgacc 600
 tgctccgggc cctcaacgag atcaccgagt ccggccgcat tggcttcggg tccttcgtgg 660
 acaagaccgt gctgccgttc gtgaacacgc accctgataa gctgcgaaac ccatgcccc 720
 acaaggagaa agagtgccag ccccggtttg ccttcaggca cgtgctgaag ctgaccaaca 780
 actccaacca gtttcagacc gaggtcggga agcagctgat ttccggaaac ctggatgcac 840
 ccgaggggtg gctggacgcc atgatgcagg tcgccgcctg cccggaggaa atcggctggc 900
 gcaacgtcac gcggctgctg gtgttttgca ctgatgacgg cttccatttc gcgggcgacg 960
 ggaagctggg cgccatcctg accccaacg acggccgctg tcacctggag gacaacttgt 1020
 acaagaggag caacgaattc gactaccat cggtggggcca gctggcgcac aagctggctg 1080
 aaaacaacat ccagcccatc ttcgcgggtga ccagtaggat ggtgaagacc tacgagaaac 1140
 tcaccgagat catccccaag tcagccgtgg gggagctgtc tgaggactcc agcaatgtgg 1200
 tccaactcat taagaatgct tacaataaac tctcctccag ggtcttcctg gatcacaacg 1260
 ccctccccga caccctgaaa gtcacctacg actccttctg cagcaatgga gtgacgcaca 1320
 ggaaccagcc cagagggtgac tgtgatggcg tgcagatcaa tgtcccgatc acctccagg 1380
 tgaaggtcac ggccacagag tgcattccagg agcagtcgtt tgtcatccgg gcgctgggct 1440
 tcacggacat agtgaccgtg caggttcttc cccagtgtga gtgccgggtg cgggaccaga 1500
 gcagagaccg cagcctctgc catggcaagg gcttcttgga gtgcggcatc tgcagggtgtg 1560
 aactgggcta cattgggaaa aactgtgagt gccagacaca gggccggagc agccaggagc 1620
 tggaaggaag ctgccggaag gacaacaact ccatcatctg ctcagggtg ggggactgtg 1680

ES 2 524 643 T3

tctgcgggca	gtgcctgtgc	cacaccagcg	acgtccccgg	caagctgata	tacgggcagt	1740
actgcgagtg	tgacaccatc	aactgtgagc	gctacaacgg	ccaggtctgc	ggcgggcccg	1800
ggagggggct	ctgcttctgc	gggaagtgcc	gctgccaccc	gggctttgag	ggctcagcgt	1860
gccagtgcga	gaggaccact	gagggctgcc	tgaaccgcg	gcgtgttgag	tgtagtggtc	1920
gtggccggtg	ccgctgcaac	gtatgcgagt	gccattcagg	ctaccagctg	cctctgtgcc	1980
aggagtgtcc	cggctgtccc	tcacctgtg	gcaagtacat	ctcctgcgcc	gagtgcctga	2040
agttcgaaaa	ggggcccttt	gggaagaact	gcagcgcggc	gtgtccgggc	ctgcagctgt	2100
cgaacaaccc	cgtgaagggc	aggacctgca	aggagagggg	ctcagagggc	tgctgggtgg	2160
cctacacgct	ggagcagcag	gacgggatgg	accgctacct	catctatgtg	gatgagagcc	2220
gagagtgtgt	ggcaggcccc	aacatcgccg	ccatcgctcg	gggcaccgtg	gcaggcatcg	2280
tgctgatcgg	cattctcctg	ctggtcatct	ggaaggctct	gatccacctg	agcgacctcc	2340
gggagtacag	gcgctttgag	aaggagaagc	tcaagtccca	gtggaacaat	gataatcccc	2400
ttttcaagag	cgccaccacg	acggtcatga	acccaagtt	tgctgagagt	taggagcact	2460
tggtgaagac	aaggccgtca	ggaccaccca	tgtctgcccc	atcacgcggc	cgagacatgg	2520
cttgccacag	ctcttgagga	tgtcaccaat	taaccagaaa	tccagttatt	ttccgccctc	2580
aaaatgacag	ccatggccgg	ccgggtgctt	ctgggggctc	gtcgggggga	cagctccact	2640
ctgactggca	cagtctttgc	atggagactt	gaggagggag	ggcttgaggt	tggtgaggtt	2700
aggtgcgtgt	ttcctgtgca	agtcaggaca	tcagtctgat	taaaggtggg	gccaatattat	2760
ttacatttaa	acttgtcagg	gtataaaatg	acatcccatt	aattatattg	ttaatcaatc	2820
acgtgtatag	aaaaaaaaata	aaacttcaat	acaggctgtc	catggaaaaa	aaaaaaaaaaa	2880
aaaaaaa						2887

<210> 104
 <211> 1902
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 104	
ctggcgcgcg	cgccctgctg
ggtgacaggc	aggcggaag
ggcgggggcc	tcgggcgggg
60	
ccgccgtggg	gaggagggcg
gtgggagggg	aggagtggag
atggcgggcg	cgccgggtca
120	
ggggggcggg	ggcggggagc
cccgtagaac	cgaggggggtc
ggccgggggg	tcccggggga
180	
ggtggagatg	gtgaaggggc
agccgttcga	cgtgggcccc
cgctacacgc	agttgcagta
240	
catcggcgag	ggcgcgtagc
gcatggtcag	ctcggcctat
gaccacgtgc	gcaagactcg
300	
cgtggccatc	aagaagatca
gccccttcga	acatcagacc
tactgccagc	gcacgtcccg
360	
ggagatccag	atcctgtctg
gcttccgcca	tgagaatgtc
atcggcattc	gagacattct
420	
gcgggcgtcc	accctggaag
ccatgagaga	tgtctacatt
gtgcaggacc	tgatggagac
480	
tgacctgtac	aagttgctga
aaagccagca	gctgagcaat
gaccatatct	gctacttcct
540	

ES 2 524 643 T3

ctaccagatc ctgcggggcc tcaagtacat ccactccgcc aacgtgctcc accgagatct 600
aaagccctcc aacctgctca tcaacaccac ctgcgacctt aagattttgtg atttcggcct 660
ggcccggatt gccgatcctg agcatgacca caccggcttc ctgacggagt atgtggctac 720
gcgctggtac cgggccccag agatcatgct gaactccaag ggctatacca agtccatcga 780
catctggtct gtgggctgca ttctggctga gatgctctct aaccggccca tcttccctgg 840
caagcactac ctggatcagc tcaaccacat tctgggcata ctgggctccc catcccagga 900
ggacctgaat tgtatcatca acatgaaggc ccgaaactac ctacagtctc tgccctccaa 960
gaccaagggtg gcttggggcca agcttttccc caagtcagac tccaaagccc ttgacctgct 1020
ggaccggatg ttaaccttta accccaataa acggatcaca gtggaggaag cgctggctca 1080
cccctacctg gagcagtact atgaccgcag ggatgagcca gtggccgagg agcccttcac 1140
cttcgccatg gagctggatg acctacctaa ggagcggctg aaggagctca tcttccagga 1200
gacagcacgc ttccagcccc gagtgctgga ggccccctag ccagacaga catctctgca 1260
ccctggggcc tggacctgcc tctgcctgc ccctctcccg ccagactgtt agaaaatgga 1320
cactgtgccc agccccggacc ttggcagccc aggccgggggt ggagcatggg cctggccacc 1380
tctctccttt gctgaggcct ccagcttcag gcaggccaag gccttctcct ccccaccgc 1440
cctccccacg gggcctcggg acctcagggtg gccccagttc aatctcccg tgctgctgct 1500
gcgcccttac cttccccagc gtcccagttc ctggcagttc tggaatggaa gggttctggc 1560
tgccccaacc tgctgaaggg cagagggtga ggggtggggg cgctgagtag ggactcaggg 1620
ccatgcctgc cccctcatc tcattcaaac cccaccctag tttccctgaa ggaacattcc 1680
ttagtctcaa gggctagcat ccctgaggag ccaggccggg ccgaatcccc tccctgtcaa 1740
agctgtcact tcgctgccc tcgctgcttc tgtgtgtggt gagcagaagt ggagctgggg 1800
ggcgtggaga gcccggcgcc cctgccacct ccctgacctg tctaatatat aaatatagag 1860
atgtgtctat ggctgaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1902

<210> 105
<211> 2826
5 <212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 105
tcgagacctc aagggtagag gtgggcaccc ccgcctccgc acttttgctc ggggctccag 60
attgtagggc agggcggcgc ttctcgaaa gcgaaagccg gcggggcggg gcgggtgccg 120
caggagaaag aggaagcgct ggcagacaat gcgaccgcag cgcgctgagg ctccaggacc 180
gcccgccatg gctgcaggag gtcccggcgc ggggtctgcy gccccggtct cctccacatc 240
ctcccttccc ctggctgctc tcaacatgcy agtgcggcgc cgctgtctc tgttcttgaa 300
cgtgcggaca cagggtggcg cgcactggac cgcgctggcg gaggagatgg acttttagta 360
cttgagatc cggcaactgg agacacaagc ggacccact ggaggctgc tggacgcctg 420
gcagggacgc cctggcgct ctgtaggccg actgctcgag ctgcttacca agctgggccc 480

ES 2 524 643 T3

cgacgacgtg	ctgctggagc	tgggacccag	cattgaggag	gattgccaaa	agtatatctt	540
gaagcagcag	caggaggagg	ctgagaagcc	tttacagggtg	gccgctgtag	acagcagtgt	600
cccacggaca	gcagagctgg	cgggcatcac	cacacttgat	gaccccttg	ggcatatgcc	660
tgagcgtttc	gatgccttca	tctgctattg	ccccagcgac	atccagtttg	tgcaggagat	720
gatccggcaa	ctggaacaga	caaactatcg	actgaagttg	tgtgtgtctg	accgcatgt	780
cctgcctggc	acctgtgtct	ggtctattgc	tagtgagctc	atcgaaaaga	ggtgccgccg	840
gatggtggtg	gttgtctctg	atgattacct	gcagagcaag	gaatgtgact	tccagaccaa	900
atttgcactc	agcctctctc	caggtgcccc	tcagaagcga	ctgatcccc	tcaagtacaa	960
ggcaatgaag	aaagagttcc	ccagcatcct	gaggttcac	actgtctgcg	actacaccaa	1020
cccctgcacc	aaatcttgg	tctggactcg	ccttgccaag	gccttgtccc	tgccctgaag	1080
actgttctga	ggccctgggt	gtgtgtgtat	ctgtctgcct	gtccatgtac	ttctgccttg	1140
cctcctcctt	tcgttgtagg	aggaatctgt	gctctactta	cctctcaatt	cctggagatg	1200
ccaacttcac	agacacgtct	gcagcagctg	gacatcacat	ttcatgtcct	gcatggaacc	1260
agtggctgtg	agtggcatgt	ccacttgctg	gattatcagc	caggacacta	tagaacagga	1320
ccagctgaga	ctaagaagga	ccagcagagc	cagctcagct	ctgagccatt	cacacatctt	1380
caccctcagt	ttcctcactt	gaggagtggg	atggggagaa	cagagagtag	ctgtgtttga	1440
atccctgtag	gaaatgggtga	agcatagctc	tgggtctcct	gggggagacc	aggcttggct	1500
gcgggagagc	tggctgttgc	tggactacat	gctggccact	gctgtgacca	cgacactgct	1560
ggggcagctt	cttccacagt	gatgcctact	gatgcttcag	tgcctctgca	caccgccc	1620
tccacttcct	ccttccccac	agggcaggtg	gggaagcagt	ttggcccagc	ccaaggagac	1680
cccaccttga	gccttatctt	ctaattgggtc	cacctctcat	ctgcatcttt	cacacctccc	1740
agcttctgcc	caaccttcag	cagtgacaag	tccccaaag	actgcctga	gcagcttggg	1800
ctgcttttca	tttccacctg	tcaggatgcc	tgtggtcatg	ctctcagctc	cacctggcat	1860
gagaagggat	cctggcctct	ggcatattca	tcaagtatga	gttctgggga	tgagtcactg	1920
taatgatgtg	agcagggagc	cttcctccct	gggccacctg	cagagagctt	ttccaccaac	1980
tttgtacctt	gattgcctta	caaagttatt	tgtttacaaa	cagcgaccat	ataaaagcct	2040
cctgccccaa	agcttgtggg	cacatgggca	catacagact	cacatacaga	cacacacata	2100
tatgtacaga	catgtactct	cacacacaca	ggcaccagca	tacacacgtt	tttctaggta	2160
cagctcccag	gaacagctag	gtgggaaagt	cccactcactg	agggagccta	accatgtccc	2220
tgaacaaaaa	ttgggcactc	atctattcct	tttctcttgt	gtccctactc	attgaaacca	2280
aactctggaa	aggacccaat	gtaccagtat	ttatacctct	aatgaagcac	agagagagga	2340
agagagctgc	ttaaactcac	acaacaatga	actgcagaca	cagctgttct	ctccctctct	2400
ccttcccaga	gcaatttata	ctttaccctc	aggctgtcct	ctggggagaa	ggtgccatgg	2460
tcttaggtgt	ctgtgcccc	ggacagaccc	taggacccta	aatccaatag	aaaatgcata	2520

ES 2 524 643 T3

tctttgctcc actttcagcc aggctggagc aaggtacctt ttcttaggat cttgggaggg	2580
aatggatgcc cctctctgca tgatcttggt gaggcattta gctgccatgc acctgtcccc	2640
ctttaatact gggcatttta aagccatctc aagaggcatc ttctacatgt tttgtacgca	2700
ttaaataaat ttcaaagata tctgagaaaa gccgatattt gccattcttc ctatatcctg	2760
gaatatatct tgcacacctga gtttataata ataaataata ttctaccttg gaaaaaaaaa	2820
aaaaaa	2826

<210> 106

<211> 1669

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

5

<400> 106

ctccctcagc aaggacagca gaggaccagc taagagggag agaagcaact acagaccccc	60
cctgaaaaca accctcagac gccacatccc ctgacaagct gccaggcagg ttctcttcct	120
ctcacatact gaccacggc tccacctct ctcccctgga aaggacacca tgagcactga	180
aagcatgac cgggacgtgg agctggccga ggaggcgctc cccaagaaga cagggggggcc	240
ccagggctcc aggcgggtgct tgttcctcag cctcttctcc ttcttgatcg tggcaggcgc	300
caccacgctc ttctgcctgc tgcactttgg agtgatcggc cccagaggg aagagtcccc	360
cagggacctc tctctaata gccctctggc ccaggcagtc agatcatctt ctgaaacccc	420
gagtgacaag cctgtagccc atgtttagtc aaaccctcaa gctgaggggc agtccagt	480
gctgaaccgc cgggccaatg cctcctggc caatggcgtg gagctgagag ataaccagct	540
ggtggtgcca tcagagggcc tgtacctcat ctactccag gtcctcttca agggccaagg	600
ctgcccctcc acccatgtgc tctcaccga caccatcagc cgcacgccc tctcctacca	660
gaccaaggtc aacctcctct ctgccatcaa gagcccctgc cagagggaga cccagaggg	720
ggctgaggcc aagccctggt atgagcccat ctatctggga ggggtcttcc agctggagaa	780
gggtgaccga ctacagcgtg agatcaatcg gcccgactat ctgactttg ccgagtctgg	840
gcaggctctac tttgggatca ttgccctgtg aggaggacga acatccaacc ttcccaaacy	900
cctcccctgc cccaatccct ttattacccc ctcttcaga caccctcaac ctcttctggc	960
tcaaaaagag aattgggggc ttagggctcg aaccaagct tagaacttta agcaacaaga	1020
ccaccacttc gaaacctggg attcaggaat gtgtggcctg cacagtgaag tgctggcaac	1080
cactaagaat tcaaactggg gcctccagaa ctactgggg cctacagctt tgatccctga	1140
catctggaat ctggagacca gggagccttt ggttctggcc agaattgctgc aggacttgag	1200
aagacctcac ctagaaattg acacaagtgg acctaggcc ttctctctc cagatgtttc	1260
cagacttcct tgagacacgg agcccagccc tcccatgga gccagctccc tctatttatg	1320
tttgacttg tgattattta ttatttattt attatttatt tttttacaga tgaatgtatt	1380
tatttgggag accgggggtat cctggggggac ccaatgtagg agctgccttg gctcagacat	1440

ES 2 524 643 T3

gttttccgtg aaaacggagc tgaacaatag gctgttccca tgtagccccc tggcctctgt 1500
gccttctttt gattatgttt tttaaaatat ttatctgatt aagttgtcta aacaatgctg 1560
at ttggtgac caactgtcac tcattgctga gcctctgctc cccaggggag ttgtgtctgt 1620
aatcgcccta ctattcagtg gcgagaaata aagtttgctt agaaaagaa 1669

<210> 107

<211> 948

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 107

attgtggtgc cttgtagctg tcccgggagc cctcagcagc agttggagct ggtgcacagg 60
aaggatgagg aagaccaggc tctgggggct gctgtggatg ctctttgtct cagaactccg 120
agctgcaact aaattaactg aggaaaagta tgaactgaaa gaggggcaga ccctggatgt 180
gaaatgtgac tacacgctag agaagtttgc cagcagccag aaagcttggc agataataag 240
ggacggagag atgcccaaga ccctggcatg cacagagagg ccttcaaaga attcccatcc 300
agtccaagtg gggaggatca tactagaaga ctaccatgat catggtttac tgcgcgtccg 360
aatggtcaac cttcaagtgg aagattctgg actgtatcag tgtgtgatct accagcctcc 420
caaggagcct cacatgctgt tcgatcgcac ccgcttggtg gtgaccaagg gtttttcagg 480
gacccctggc tccaatgaga attctacca gaatgtgtat aagattcctc ctaccaccac 540
taaggccttg tgcccactct ataccagccc cagaactgtg acccaagctc cacccaagtc 600
aactgccgat gtctccactc ctgactctga aatcaacctt acaaagtga cagatatcat 660
cagggttccg gtgttcaaca ttgtcattct cctggctggt ggattcctga gtaagagcct 720
ggcttctct gtctgtttg ctgtcacgct gaggtcattt gtaccctagg cccacgaacc 780
cacgagaatg tcctctgact tccagccaca tccatctggc agttgtgcca agggaggagg 840
gaggaggtaa aaggcaggga gttaataaca tgaattaaat ctgtaatcac cagctatttc 900
taaagtcagc gtctcacctt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 948

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la normalización de una expresión de ARNm en varias muestras de sangre que comprende:
 - a) una comparación de los valores de expresión de uno o varios ácidos nucleicos seleccionados de SEC ID 22 a SEC ID 97 a través de distintas muestras de sangre;
 - b) derivación de una medida de estabilidad génica para la normalización de valores de expresión de uno o varios ácidos nucleicos, seleccionados de SEC ID 22 a SEC ID 97 a través de varias muestras de sangre; y
 - 10 c) una normalización de la expresión de otros ácidos nucleicos, que se aislaron de varias muestras de sangre, basándose en la etapa b).
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el ARNm se amplifica, en el que mediante transcripción inversa con ayuda de un cebador oligo-dT se transcribe ARNm en ADNc y las cadenas de ADNc producidas de manera complementaria al ARNm usado se usan como molde para reacciones en cadena de la polimerasa (PCR).
- 20 3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que los ácidos nucleicos se amplifican por medio de PCR o PCR en tiempo real.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, en el que los valores de expresión de los ácidos nucleicos se determinan por medio de procedimientos de hibridación.
- 25 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, en el que la medición de los valores de expresión de los ácidos nucleicos se realiza en disolución o en ácidos nucleicos que están inmovilizados en un soporte.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el soporte es una micromatriz, partícula, perla, vidrio, metal o membrana.
- 30 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-6, en el que los ácidos nucleicos están acoplados al soporte de manera indirecta a través de otros componentes de unión tales como anticuerpos, antígenos, oligonucleótidos, balizas moleculares o enzimas.
- 35 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, en el que los valores de expresión de los ácidos nucleicos determinados *in vitro* a partir de una muestra de paciente se usan como parámetro de entrada para la fabricación de software para la descripción del pronóstico individual de un paciente, para fines de diagnóstico, para decisiones de terapia y/o sistemas de gestión de datos de pacientes.
- 40 9. Uso de ácidos nucleicos, seleccionados del grupo que está constituido por: SEC ID 22-86, 88, 92, 94 y 97 como gen control para la normalización de datos de análisis de expresión génica de muestras de sangre.
10. Uso de un conjunto de genes control para la normalización de datos de análisis de expresión génica de muestras de sangre de un paciente, en el que el conjunto de genes control comprende las siguientes secuencias de ácido nucleico: SEC ID 32, SEC ID 38, SEC ID 64, SEC ID 82 y SEC ID 94.
- 45 11. Uso de un conjunto de genes control para la normalización de datos de análisis de expresión génica de muestras de sangre de un paciente, en el que el conjunto de genes control comprende las siguientes secuencias de ácido nucleico: SEC ID 49, SEC ID 59, SEC ID 67, SEC ID 76 y SEC ID 95.